

Varicella zoster virus – clinical diversity and danger



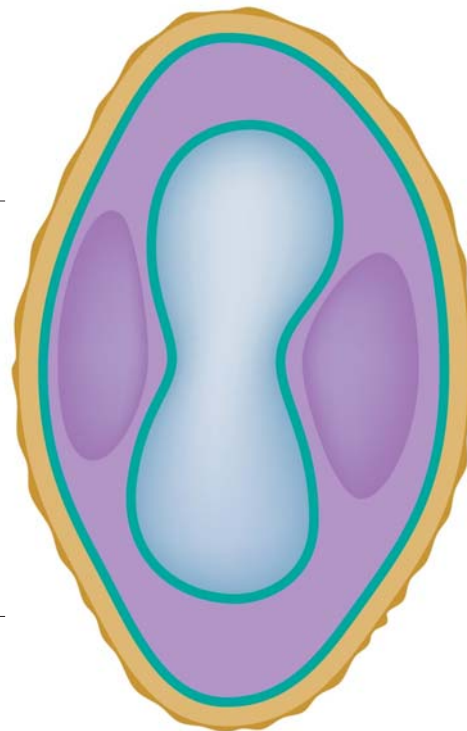
Prof. Tsetza Doychinova, MD

Department of Infectious Diseases, Epidemiology, Parasitology and Tropical Medicine at Faculty of Public Health, Medical University Pleven, Bulgaria

The Herpesviridae family includes more than 200 types of viruses found in all living creatures in which they are sought: mammals, birds, amphibians, fish, insects and more. In humans, 8 of them have been found and all of them cause more or less common diseases characterized by a diverse clinical picture, and sometimes with severe course and fatal outcome. Of particular note is the Varicella Zoster virus, which causes two diseases with a similar clinical picture – varicella and herpes zoster.

keywords:

herpes virus, chicken pox, herpes zoster



ВАРИЦЕЛА ЗОСТЕР ВИРУС

Клинично разнообразие и опасност



проф. д-р Цеца Дойчинова, ум

Категра по инфекциозни болести, епидемиология, паразитология и тропическа медицина при ФОЗ на МУ-Плевен, гр. Плевен

В семейство Herpesviridae се включват повече от 200 типа вируси, доказани във всички живи същества, в които са търсени: бозайници, птици, земноводни, риби, насекоми и др. В хората са открити 8 от тях и всички те причиняват повече или по-малко разпространени заболявания, характеризиращи се с разнообразна клинична картина, а понякога и с тежко протичане и фатален изход. Особено значение се отделя на варицела зостер вируса, предизвикващ две заболявания със сходна клинична картина – варицела и херпес зостер.

В семейство Herpesviridae се включват повече от 200 типа вируси, които се подразделят на три семейства – α , β и γ . В трите подсемейства се разграничават следните родове: Род Alphaherpesvirinae с представители Mardivirus, Simplexvirus, Varicellovirus и Iltovirus; Род Betaherpesvirinae с представители Cytomegalovirus, Mromegalovirus и Roseolovirus; Род Gammaherpesvirinae с представители Lymphocryptovirus, Rhadinovirus и Ictalurivirus.

Херпесните („Herpes“ има гръцки произход и означава „пълзя“) вируси с най-голямо значение за човешката патология са 8: херпес симплекс вирус тип 1 и 2 (HSV-1, HSV-2); херпесни вируси 6, 7 и 8; варицела и херпес зостер вирус; цитомегаловирус (CMV); вирус на инфекциозната мононукле-

оза. Според някои автори кангуган за девети човешки херпесен вирус е отдавна известният маймунския херпесен вирус В (Herpes В virus).

Всички херпесни вируси притежават двойноверижна ДНК, заобиколена от протеиново покритие, което показва икосаедрична симетрия (капсид), изградено от 162 капсомера. Големината на вирусите е от 150 до 200 nm. Геномът на херпес вируса е голям и

Ключови думи:
херпес вирус,
варицела, херпес
зостер

кодира поне 100 различни протеина. От тях повече от 35 полипептида участват в структурата на вирусната частица. Херпес вирусите кодират вирус-специфични ензими, участващи в метаболизма на нуклеиновите киселини, ДНК синтезата, генната експресия и регулирането на протеините (ДНК полимераза, тимидин киназа, протеинови кинази). Когато херпесните вируси проникнат през лигавицата или кожата, те достигат до ядрото на поразените клетки. След кратко размножаване тръгват по нервните разклонения и стигат до сетивния ганглий. HSV1 може директно да проникне в ЦНС по хода на п. olfactorius от ороназалната си локализация. По този път HSV се разпределя по базата до темпоралните лобове. Освен така, възможно е това да стане по хода на п. trigeminus до темпоралния и фронтален кортекс, където HSV се установява, причинявайки латентна инфекция. Вирусът не може да бъде елиминиран от имунната система. При такова развитие на инфекцията заболяването протича безсимптомно. Установено е, че в около 80% от заразените първичната инфекция не дава клинични прояви. Под въздействие на различни фактори обаче, а понякога и без видима причина, херпесната инфекция се активира, вирусите напускат сетивния ганглий и развиват заболяването. Честотата на такова реактивиране е различна при отделните индивиди.

Човекът е единственият резервоар за HSV инфекция. Заразяването с HSV-1 става още в детската възраст чрез слюнката и клиничните прояви са поява на мехурчест обрив по устните, провокирана от различни фактори – умствена или физическа преумора, простуден момент или стрес. Херпес симплекс вирус

2 (HSV-2 води до появата на такъв обрив предимно в областта на гениталиите (генитален херпес), като заразяването е обикновено по полов път чрез вагинален секрет и сперма. В нашето съвремие на по-свободно общуване е възможно доказването на вируса на херпес симплекс 2 в устната кухина, а на херпес симплекс 1 в областта на гениталиите.

Засягането и пораженията на нервната система при Herpes simplex инфекции са сравнително чести и според някои автори заемат трето място между вирусните невроинфекции. Въпреки наличната антивирусна терапия херпес симплекс вирусният енцефалит (HSE) е една от най-непредсказуемите и тежко протичащи инфекции на централната нервна система. Асоциира се с висока смъртност (до 70% при нелекувани) и тежки остатъчни фокални или общо-мозъчни прояви у преживелите. Малка част от оцелелите индивиди (приблизително 9.1%) възвръщат напълно нормалната си мозъчна функция. След неонаталния период, HSV-1 е отговорен за почти всички случаи на херпесен енцефалит, но не е изключено макар и рядко (между 1 и 6% от всички случаи) HSE да е причинен от HSV-2, като невроинфекцията невинаги е свързана с епизод на генитален херпес. Патогенезата на HSE все още не е напълно изяснена. Смята се, че засягането на ЦНС се осъществява чрез директно предаване на вируса от периферен сетивен ганглий по п. trigeminus или п. olfactorius при първична инфекция или реактивация на латентен вирус. Не е задължително едновременното наличие на кожна херпесна ерупция и неврологична изява на HSE. HSV-2 може да причини и остър или рекурентен серозен менингит при възрастни (в миналото класифициран като „менингит на Моларет“), а също

така и миелити, полиневрити и изолирани неврити. Механизмът на клетъчното увреждане при херпесните невроинфекции включва директни вирус-медирирани и индиректни имуно-медирирани процеси. Микроскопски най-често се установяват дистрофия, некроза и неврофагия на засегнатите неврони, балонна дегенерация на ядрата им с еозинофилни включения и оформяне на гигантски клетки, вследствие на разрушаването обвивките на отделните нервни клетки. В резултат на това се установява оток, хиперемия и огнищни некротично-хеморагични промени на засегнатата мозъчна тъкан.

Патоанатомия: тежки цитолитични процеси, които се изразяват с некрози на мозъчната тъкан и възпалителни прояви. Засягат се темпоропариеталните отдели на главния мозък с еозинофилни ядрени включения. Краен резултат – развитие на глиофиброза и хидроцефалия с трайни поражения.

Човешкият херпесен вирус 6 (human herpesvirus 6, HHV-6) е открит през 1986 г. и е изолиран при култивиране на мононуклеарни клетки на болни от СПИН. Поради факта че е изолиран за пръв път от човешки В-лимфоцити, е наречен В-лимфотропен вирус. Познат е в два варианта – вариант HHV-6A е познат като „вирус на безплодието“ поради увреждане на сперматозоидите и ендометриума на матката, а вариантът HHV-6B е причинител на инфекциозно заболяване в детската възраст, известно като „шеста болест“ – Roseola infantum или Exanthema subitum.

Човешкият херпес вирус 7 (HHV-7) е изолиран за първи път през 1990 г. от CD4+ Т-клетки, взети от периферни кръвни лимфоцити. HHV-7

е имунологично различен от HHV-6, въпреки че те споделят около 50% идентична ДНК. Установено е, че вирусът се намира в слюнката. Той е етиологичният агент на заболяването Pityriasis rosea, което засяга лица на възраст между 10 и 35 години.

Човешкият херпес вирус 8 (HHV-8) се нарича още херпес вирус на саркома на Капоши (HVSК). Саркомът на Капоши е вид рак, който се образува в ендотела на кръвоносните и лимфните съдове. Появяват се тумори по кожата, лигавиците на устата, носа, ануса. Засягат се и някои вътрешни органи, най-често бял дроб, черен дроб, стомах, черва и лимфни възли. Различават се четири основни вида сарком на Капоши: СПИН-асоцииран сарком на Капоши; класически сарком на Капоши; имуносупресивен сарком на Капоши и ендемичен сарком на Капоши (Африкански вариант).

Цитомегаловирусът (Human cytomegalovirus), известен още като Human (beta) herpesvirus 5, принадлежи към семейство Herpesviridae, подсемейство Betaherpesvirinae. Инфекцията с Human cytomegalovirus е често срещана, но не се разпространява много лесно или чрез случайни контакти. Заразяването става чрез пряк контакт с телесни течности (като слюнка, урина, кръв, сперма, вагинални секрети или кърма) от заразено лице. Инфектирането се осъществява чрез целувка, кърмене, сексуален контакт, кръвопреливане или трансплантация на орган или костен мозък. Цитомегаловирусната инфекция е заразна за лица, които не са били изложени на вируса преди това, но той притежава слаба контагиозност.

Вирусът на Епщайн-Бар (EBV – наречен на откривателите си) пред-

ставлява ДНК-вирус от семейството на херпесните вируси. Нарича се още Human herpes virus 4 и се класифицира като гама-херпесен вирус. Епщайн-Бар вирусната инфекция е една от най-разпространените инфекции сред хората. Повече от 90% от възрастните хора в целия свят имат антитела към EBV и остават латентно инфектирани през целия си живот. При първи контакт с Епщайн-Бар вируса се развива заболяването инфекциозна мононуклеоза. Най-често се засягат деца и млади хора. Епщайн-Бар вирусът се асоциира още със следните видове тумори: Ходжкинов лимфом; назофарингеален карцином; някои видове рак на стомаха и косматоклетъчна левкемия. От човешките херпесни вируси най-сигурна онкогенност проявява EBV.

Най-широко разпространени заболявания обаче предизвиква Varicella-Zoster („Zoster” означава „пояс”, „колан”) Virus (VZV, HHV-4), принадлежащ към семейство Alphaherpesviridae. VZV е причинител на заболяванията варицела и херпес зостер.

Варицелата е широко разпространено остро протичащо инфекциозно заболяване с висок контагиозен индекс, интоксикационен синдром и характерен обрив. Източник на заразата е само болният човек и тъй като VZV се разпространява респираторно пътищата на заразяване съответно са въздушно-капков, въздушно-прахов, вертикален (от майката на плода по време на бременност). Възприемчивостта е всеобща с висок контагиозен индекс – над 80%. По време на предаването на неимунен индивид, вирусът, съдържащ се в респираторните секрети и енантемните везикули, се инокулира в лигавичния епител. Оттам се разпространява до ре-

гионалните лимфни възли, следва първична вiremия, чрез която по време на инкубационния период вирусът достига до черния дроб и други клетки на РЕС. Виремия се установява 4-5 дни преди началото на симптомите и няколко дни след появата на обрива. При проникването си в макроорганизма VZV започва репликация, която е подчертано клетъчносвързана. Много бързо се осъществява експресия на вирусни протеини и с клетъчната асоциация е свързана и последващата вiremия. По време на клетъчно-асоциираната вiremия вирусът достига до епидермалните клетки, реплицира се в тях и това причинява типичния варицелен обрив. Вирусът има изразен дерматотропизъм, но е възможна дисеминация и във вътрешните органи – бели дробове, сърдечно-съдова система, нервна система. Хистологично се наблюдава балонна дегенерация на епидермалните клетки с оформяне на еднокамерни везикули с последваща некроза – образуване на многоядрени гигантски клетки с еозинофилни включвания и съдържащи вирусни частици (телца на Арагао). Установено е, че още около 4^{ти} ден от началото на заболяването се активизира хуморалният и клетъчен имунитет с образуване на вируснеутрализиращи и комплементосвързващи антитела. Започва синтез на ендемогенен клетъчен интерферон. Особено атакуван е клетъчно-медицираният имунитет, изразено с потискане функцията на Т-хелперите. Експериментално е установено, че VZV проявява тропизъм към CD41 и CD81 Т-лимфоцити. Вирусни включвания са открити в капилярни ендотелни клетки, а така също и в епителни клетки. Варицелният обрив преминава през макулопапулозна, везикулозна и корустна фаза.

Първоначалните промени, свързани с макулопапулозната фаза, включват капилярна васкулит и сливане на епителни клетки. Варицелният обрив обикновено преминава без белези, тъй като инфектираните епителни клетки са относително повърхностни, но може да е налице увреждане и на герминативния слой на епитела. При някои лезии се наблюдава дълбока улцерация, изявена чрез некроза на целия дермален слой. В течното съдържимо на везикулите е налице свободен вирус. Директен контакт с вируса от везикулите е другият механизъм за предаване на VZV.

Вторичните бактериални инфекции на кожата обрив са най-често срещаното усложнение. Настъпват при нарушаване целостта на везикулите и вторично инфектиране най-често със стрептококи или стафилококи, което превръща везикулите в пустули. При имунокомпрометирани пациенти може да се наблюдават хеморагична и некротично-хеморагична форма на варицелата. Вторичната бактериална инфекция може да доведе до развитие на лимфангит, абсцес, флегмон, червен вятър, сепсис, отити, ендокардити и др. По-рядко (като усложнение на варицела) може да се развие варицелен круп – оток в областта на горните дихателни пътища, когато по тяхната лигавица се появяват обривни мехурчета.

При варицелата са възможни и сериозни усложнения, предизвикани от дисеминацията на вируса в други органи и системи, а именно: варицелна пневмония, най-честото неврологично усложнение церебелит, варицелен енцефалит, тромбоцитопения, а също така засягане на черния дроб, сърцето, бъбреците и др. Тези усложнения протичат тежко,

не винаги могат да бъдат предвидени и овладени и е възможен и смъртен изход от тях. Това се случва, ако човешкият имунен отговор не е адекватен да прекрати вирусемията.

При варицелната пневмония е налице засягане на дълбоките структури на белия дроб – активна инфекция на белодробните алвеоли, мононуклеарно-клетъчна инфилтрация и оток на алвеоларните септи, т.е. налице е интерстициален възпалителен процес. Той води до неадекватен кислороден обмен от алвеолите към белодробните капилари, тежка хипоксемия и дихателна недостатъчност.

Честотата на неврологичните усложнения, свързани с варицела, се оценява на 1-3/10 000 случая. Засягането на нервната система най-често е под формата на церебелит и по-рядко менингит/енцефалит. Церебелитът обикновено протича доброякоствено, поради което патогенетичните му механизми не са уточнени.

Най-сериозното усложнение при варицела е варицелният енцефалит. Среща се рядко (1-2/10 000 случая), с най-висока честота при възрастни и кърмачета. Развитие на енцефалит може да се дължи на директно проникване на вируса в мозъчната тъкан, чрез развитие на васкулит или параинфекциозен имунологично-медиран демиелинизиращ процес. VZV-специфични антители и антигени са открити в ГМТ на пациенти с варицела-свързана церебеларна атаксия, което предполага, че VZV се реплицира в ЦНС. Изходът при варицелен енцефалит при по-голямата част от пациентите е благоприятен с пълно или почти пълно възстановяване. Има случаи обаче, при които се развива енцефалит с тежко протичане – кома, гърчове и

огнищни неврологични прояви. При него леталитетът е в рамките на 5 до 25%.

Важно е да се отбележи и опасността за плода при боледуване от варицела по време на бременност, особено в първия и последния триместър. Възможно е вирусът да се предаде трансплацентарно и да предизвика вродени дефекти у плода в първите месеци от бременността или детето да се роди с обриви, с ниско телло, с увеличени черен дроб и галак и други увреждания.

Около 10-20% от преболелите варицела развиват по-късно през живота си херпес зостер в резултат на рецидив на вируса. Според общоприетата латентна теория, при първа среща с вируса клиничната манифестация е варицела, а при рецидив (повторна среща с вируса или намалени имунни защитни сили) се развива херпес зостер. Епидемиологичните данни показват, че жените боледуват по-често от мъжете. Херпес зостер е заболяване на възрастните хора и почти не се среща в детска възраст. Според експерти на CDC, възрастта и женският пол са рискови фактори за развитие на херпес зостер, като рискът е 50% по-голям при бялата раса в сравнение с негроидната. При основната част от пациентите се наблюдават състояния на имунен дефицит – HIV инфекция, неоплазми, лечение с цитостатици, както и едно или няколко придружаващи заболявания. За разлика от варицелата при херпес зостер обривът е мономорфен. По хода на един или няколко нерва и съответните им дерматоми се появяват групирани везикули с бистро съдържимо, което по-късно може да стане хеморагично или гноино. Разположението е винаги едностранно.

Дисеминацията може да настъпва само при тежка имуносупресия (СПИН, неопластични процеси). Най-често то усложнение при херпес зостер е постзостерната невралгия, като при лица над 60-годишна възраст се наблюдава при 18-30% от болните и трудно се поддава на лечение. Постзостерната невралгия може да персистира със седмици, месеци, дори години, води до нарушение в съня и работоспособността, както и до невъзможност за изпълнение на ежедневните задължения, последва се от социална изолация и депресия. Подчертана склонност към рецидивирание се наблюдава при пациенти с имуносупресия и неоплазми. Установени са по-високи нива на заболяемост при пациенти в напреднала възраст, както и при пациенти с HIV-инфекция/AIDS и други имунодефицитни заболявания, ХОББ, астма, исхемична болест на сърцето, други сърдечно-съдови заболявания и рак.

Ако обобщим казаното до тук установяваме, че освен с широкото си разпространение херпесните вируси се характеризират с разнообразна клинична картина, засягат много органи и системи, могат да протекат с различна тежест и да доведат до летален изход или трайни доживотни поражения. Това важи в пълна степен и за варицела зостер вируса. За широкото му разпространение говорят данните от епидемиологичния бюлетин на НЦЗПБ: за първото тримесечие на 2020 г. са регистрирани 10 071 случая на варицела в страната. За нашата страна данните за честотата на херпес зостер са непълни, поради това че заболяването, за разлика от варицелата, не е включено в списъка на заразните болести, подлежащи на задължителна регистрация, съобщаване и отчет според Наредба №21

от 18 юли 2005 г. В САЩ обаче се регистрират приблизително 1 милион случаи на херпес зостер годишно.

Херпесните вируси (без HHV 4, 6 7 и 8) са сред малкото, за които има етиологично лечение. Заболяванията варицела и херпес зостер в повечето случаи се лекуват амбулаторно, но тежките форми налагат спешна хоспитализация. Задължително се хоспитализират и усложнените форми – първична или вторична варицелна пневмония, енцефалит, церебелит, тромбозитопения и др. В болнична обстановка, съобразно клиничните особености на протичането, по конкретни медицински показания може да се назначи противовирусно лечение. Медикаментите, използвани с успех за лечение на тези заболявания са ацикловир за перорална терапия или зовиракс за венозно приложение. Успешна е терапията и с валцикловир при херпес зостер. Допълнително се прилагат патогенетични и дезинтоксикаращи средства, имуномодулатори, витамини, коригиращи разтвори.

Социалната тежест на тези заболявания произтича от изключително високата заразност и свързаната с нея висока заболяемост. Това води до значителен брой първични амбулаторни прегледи, висок брой хоспитализирани пациенти и свързаните с това огромни финансови ресурси за общественото здравеопазване. Освен финансови загуби тези заболявания водят до сериозен негативен психоемоционален и социален статус.

Всички тези негативни характеристики на херпесния варицела зостер вирус биха били сведени до минимум, ако се превантира разпространението му още от ранна детска възраст. ■

КНИГОПУС:

1. "ICTV Taxonomy history: Human alphaherpesvirus 3" (h1mi). International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Retrieved 9 January 2019.
2. Warren, Terri (2009). *The Good News about the Bad News: Herpes: Everything You Need to Know*. New Harbinger Publications. p. 28. ISBN 978-1-57224-618-8. Archived from the original on 2016-05-27. Balfour HH. Varicella zoster virus infections in immunocompromised hosts. A review of the natural history and management. *Am J Med*. 1988; 85(2A):68-73.
3. Sengupta N, Breuer J. A Global Perspective of the Epidemiology and Burden of Varicella-Zoster Virus. *Cur Ped Rev* 2009, 5, 207-228.
4. Ozdemir H, Candir MO, Karbuz A, Belet N, Tapisiz A, Ciftci E, Ince E. Turk J Pediatr. Chickenpox complications, incidence and financial burden in previously healthy children and those with an underlying disease in Ankara in the pre-vaccination period. 2011, 53(6):614-25.
5. Dinleyici EC, Kurugol Z, Turel O, Hatipoglu N, Devrim I, Agin H, et al. VARICOMP Study Group. The epidemiology and economic impact of varicella-related hospitalizations in Turkey from 2008 to 2010: a nationwide survey during the pre-vaccine era (VARICOMP study). *Eur J Pediatr*. 2012, 171(5):817-25.
6. Elena B, Anna Q, Andzej K, Elisabetha P, Laura L, Alberto T. Haematological complications in otherwise healthy children hospitalized for varicella. *Vaccine*. 2011, 29(8):1534-7.
7. Wiegering V, Schick J, Beer M, Weissbrich B, Gattenlöhner S, Girschick HJ, et al. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients - a single centre 6-years analysis. *BMC Pediatr*. 2011, 11:31.
8. Mettenleiter TC. Pathogenesis of neurotropic herpes viruses: role of viral glycoproteins in neuroinvasion and transneuronal spread. *Virus Res*. 2003;92:197-206
9. Guess HA. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986;78:723-7.
10. Applebaum E, Rachelson MH, Dolgopol VB. Varicellaencephalitis. *Am J Med* 1953;15:223-30.
11. Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis* 1995;172:706-12.
12. CDC. Prevention of Herpes Zoster. *MMWR* 2008. 57 (RR-5), 1-30.
13. Esteban-Vasallo MD, Domínguez-Berjón MF, Gil-Prieto R. Sociodemographic characteristics and chronic medical conditions as risk factors for herpes zoster: A population-based study from primary care in Madrid (Spain). *Hum Vaccin Immunother*. 2014, 10, 6.
14. Galya Ivanova Gancheva, Tselsa Georgieva Doichinova and Tsvetan Ikhristoforov Lukanov. Complications of Varicella – Report of Case with Hemorrhagic-Necrotic Rash and Cerebellar Ataxia. Volume 2014 (2014), Article ID 589754, JMED Research, 6 pages, DOI: 10.5171/2014. 589754
15. Pacov I., G. Gancheva, Ts. Doichinova. Encephalitis Caused by Herpes Simplex Virus Type 2. Successfully Treated with Acyclovir: Case Report. *Annals of Infectious Disease and Epidemiology*. Vol.2, 1-5, Mart 2017
16. T.Petkova and Tz. Doichinova. Clinical and epidemiological study of herpes zoster in hospitalized patients. *BMJ*, VIII, 3, 2014, 28-32(in Bulgarian).
17. T.Petkova and Tz. Doichinova. A study of comorbidities and risk factors for herpes zoster *General medicine*, XIX, 3/2017, 13-17(in Bulgarian).
18. Johnson RW. The future of predictors, prevention, and therapy in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1995;45:570-72.
19. T.Petkova and Tz. Doichinova. Immunoprophylaxis of chicken pox and herpes zoster *General medicine* XVIII, 3/2016, 31-34 (in Bulgarian).
20. Esteban-Vasallo MD, Domínguez-Berjón MF, Gil-Prieto R. Sociodemographic characteristics and chronic medical conditions as risk factors for herpes zoster: A population-based study from primary care in Madrid (Spain). *Hum Vaccin Immunother*. 2014, 10, 6.
21. Ordinance No. 21 of July 18, 2005, on the procedure for registration, notification and reporting of communicable diseases (in Bulgarian).
22. Marin M; Güris D; Chaves SS; Schmid S; Seward JF; Advisory Committee On Immunization Practices (June 2007). "Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)". *MMWR Recomm Rep*. 56 (RR-4): 1–40.