

К вопросу о значении иммуноглобулинов класса G к гликопротеину E вируса ветряной оспы — опоясывающего герпеса в диагностике этой инфекции

В. А. Арсеньева, ст. микробиолог отдела перспективных разработок¹

А. С. Авдонина, начальник НПО «ИППП»¹

С. С. Марданлы, м.н.с. отдела эпидемиологии³, зам. ген. директора¹

С. Г. Марданлы², к.м.н., президент, директор по науке¹, заслуженный работник здравоохранения России, академик АМТН

¹ЗАО «ЭКОлаб», г. Электрогорск

²ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет» Минобрнауки Московской области, г. Орехово-Зуево

³ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, г. Москва

On significance of immunoglobulin class G to glycoprotein E in diagnosis of varicella-zoster virus

V. A. Arsenyeva, A. S. Avdonina, S. S. Mardanly, S. G. Mardanly

ECOLab Co., Elektrogorsk; State University of Humanities and Technology, Orekhovo-Zuevo; Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology n.a. honorary academician N. F. Gamalei, Moscow; Russia

Резюме

Цель. Оценить значимость определения IgG для гликопротеина E вируса ветряной оспы для диагностики стадии инфекции. **Материалы и методы.** Интеграция литературных данных. **Результаты.** Анализ литературных данных позволяет сделать вполне обоснованный вывод о том, что динамика антител IgG к гликопротеину E вируса ветряной оспы подчиняется общим закономерностям продуцирования антител в ходе инфекционных процессов, хотя окончательное завершение этой дискуссии подкрепляется существенными результатами выявления динамики этих антител в различных стадиях и формах данной инфекции.

Ключевые слова: вирус ветряной оспы, образование антител, иммуноглобулин класса G, гликопротеин E, иммунодиагностика.

Summary

Purpose. To evaluate the significance of IgG detection to glycoprotein E of varicella-zoster virus (VZV) for the infection stage diagnosis. **Materials and methods.** Integration of literature data. **Results.** Analysis of literature data allows to make quite reasonable conclusion that the dynamics of IgG antibodies to glycoprotein E of VZV is subject to the general laws of the antibody productions in the course of infectious processes, although the final completion of this discussion the essential results of direct detection of the dynamics of these antibodies in various stages and forms of the indicated infection.

Key words: varicella-zoster virus, antibody formation, immunoglobulin G class, glycoprotein E, immunodiagnosics.

Введение

Ветряная оспа (*varicella*) и опоясывающий лишай или опоясывающий герпес (*herpes zoster* или просто *zoster*) — это, по сути, две формы манифестного течения одной и той же высококонтагиозной инфекции, вызываемой герпесвирусом человека третьего типа (ГВЧ-3 или ВВО-ОГ)¹. Ветряная оспа (ВО) — это первичная форма, которая встречается преимущественно у детей, у иммунокомпетентных лиц течет, как правило, легко, проявляясь в основном везикулярной сыпью, распространенной по всему телу; выздоровление не приводит

к элиминации возбудителя — инфекция переходит в латентную форму с пожизненной персистенцией вируса. Опоясывающий герпес (ОГ) — это вторичная² форма, которая развивается, как правило, в зрелом или пожилом возрасте при активизации очагов персистенции вируса в ганглиях задних корешков спинного мозга; проявляется также везикулярной сыпью, но уже в пределах одного или нескольких дерматомов (сегментов кожи, на которые подразделяется вся поверхность человеческого тела в связи с иннервацией ее различными корешками спинного

мозга); прогноз, как правило, благоприятный, но ОГ обычно течет с выраженным болевым синдромом [1–5].

Цель исследования: оценить значимость выявления антител класса G (IgG) к гликопротеину E ВВО-ОГ для диагностики стадии инфекции.

Материалы и методы

Обобщение данных литературы.

Результаты

В последние годы наблюдается рост числа лиц всех возрастов, имеющих различные нарушения иммунного

¹Нередко используемое в отечественной литературе наименование этой инфекции *varicella zoster* не вполне корректно, т. к. в буквальном переводе это означает «опоясывающий лишай ветряной оспы»; корректным будет использование наименования *varicella-zoster* и, соответственно, для ее возбудителя — *varicella-zoster virus*, как это обычно пишется в англоязычной литературе, хотя используемая при этом аббревиатура возбудителя VZV указанную деталь не отражает.

²Первичная и вторичная формы — это не синонимы первичной и вторичной инфекции, поскольку последние — это инфекции, различающиеся не только временем появления, но и вызванные возбудителями разных видов, т. е. когда на фоне первичной инфекции, вызванной одним возбудителем, развивается вторичная инфекция, вызванная уже другим возбудителем.

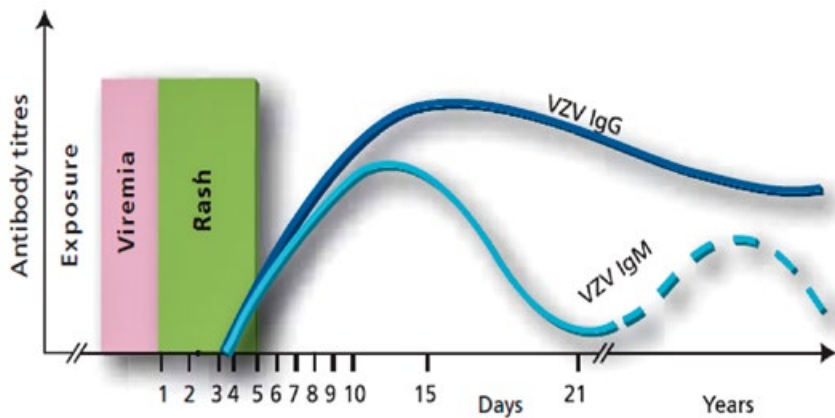


Рисунок 1. Динамика иммуноглобулинов классов M и G после первичного заражения вирусом ВО-ОГ (по [22]).

статуса. Среди них нередки случаи тяжелого течения как ВО, так и ОГ, даже с летальными исходами. Кроме того, у этих контингентов типичная клиника обеих форм является скорее исключением, нежели правилом, что существенно осложняет постановку диагноза по клиническим проявлениям и делает основным инструментом диагностики лабораторные исследования на соответствующие маркеры инфекции [6].

Одним из основных элементов лабораторного исследования на маркеры ВО-ОГ является оценка наличия и содержания в крови пациента специфических иммуноглобулинов к антигенам возбудителя. При этом в обследовании детей основное внимание должно уделяться выявлению факта сероконверсии после первичного инфицирования ребенка, то есть выявлению наличия и динамики

содержания специфических иммуноглобулинов разных классов (рис. 1), тогда как у лиц более зрелого возраста помимо этого необходимо уделять внимание оценке наличия и содержания антител к различным антигенам возбудителя, поскольку такие лица в подавляющем большинстве уже являются носителями вируса ВО-ОГ и их иммунный статус уже изменен, что существенно снижает диагностическую ценность самих фактов выявления специфических антител к возбудителю [7].

К настоящему времени известно не менее 69 различных белков ВВО-ОГ, из которых с иммунологической перестройкой инфицированного организма связаны белки, кодируемые так называемыми открытыми рамками считывания (ORF) ORF 5, ORF 14, ORF 31, ORF 37, ORF 68 [8]. Особое значение в этом процессе отводится

оболочечному гликопротеину Е (кодируется ORF 68) [9–14]. Во всяком случае, рекомбинантный аналог именно этого белка рассматривается как наиболее вероятная основа эффективной вакцины против ВО-ОГ [12, 13, 15].

Наличие в крови пациента специфических иммуноглобулинов к этому белку можно считать надежным маркером инфицированности данного лица вирусом ВО-ОГ [9, 16], однако в описании динамики их содержания в крови пациента и в интерпретации формы выявленной инфекции мнения различных исследователей существенно различаются. Одни считают наличие антител к гликопротеину Е (в том числе и иммуноглобулинов класса G) признаком только первичной острой инфекции или обострения хронической, другие отмечают наличие таких антител в крови даже через несколько лет после перенесенного заболевания, то есть в латентной стадии хронической инфекции.

Так, по мнению Кирпичниковой Г.И. [17], динамика иммуноглобулинов класса G к гликопротеину Е вируса ВО-ОГ практически повторяет динамику иммуноглобулинов класса M — они появляются примерно на полсутки позднее, их максимум немного выше, и они исчезают примерно через неделю после исчезновения IgM (рис. 2).

Автор, к сожалению, не приводит никаких фактических данных или ссылок, обосновывающих указанную схему, то есть такую необычную для IgG динамику, резко отличающуюся от типичной динамики антител данного класса, в том числе и от приведенной на той же схеме динамики IgG, не дифференцированных по антигенам вируса. Тем не менее именно эта схема может быть положена в основу определения целевого назначения ряда коммерческих диагностических препаратов. Так, например, в описании соответствующего анализа на сайте сети лабораторий «ТАФИ-Диагностика» [18] указано, что используемый набор Anti-Varicella-Zoster-gE IgG («Антитела класса G к гликопротеину Е вируса Varicella-Zoster») предназначен для диагностики острого заболевания или

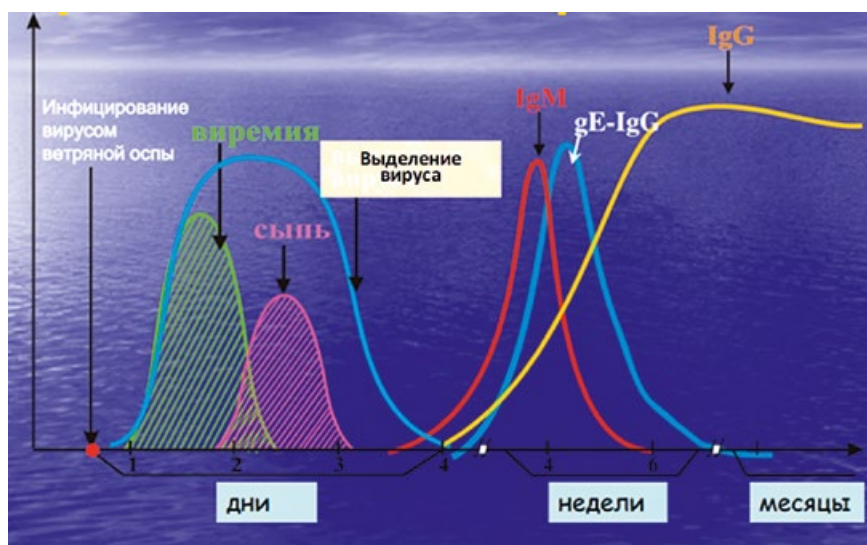


Рисунок 2. Схема антителообразования при ветряной оспе (по [8]).

реинфекции вирусом, поскольку определяемые с помощью набора антитела недолго циркулируют в крови во время заболевания или в течение 2–3 недель после перенесенной острой инфекции. К сожалению, на сайте нет указаний на производителя указанного набора.

В инструкции по применению тест-системы «ВектоVZV-gE-IgG» производства АО «Вектор-Бест» назначение набора также связано с диагностикой острых стадий заболевания, но к этому уже добавлена диагностика «бессимптомного течения инфекции с активной репликацией вируса, а также недавно перенесенной инфекции», а время сохранения диагностируемых антител в крови пациентов указано «до 5 месяцев и более» [19].

Поведение IgG к гликопротеину E, показанное на рис. 1, сложно объяснить какими-то специфическими особенностями этого гликопротеина, тем более что еще в исследованиях 1987–1988 гг. [20, 21] было показано, что динамика содержания антител к трем главным группам гликопротеидов вируса ВО-ОГ — gpI, gpII, gpIII ничем не отличалась от типичной динамики содержания IgG вообще (рис. 3). И поскольку в группу gpI были включены белки с молекулярной массой 45–100 кДа [22], эта характеристика динамики содержания антител к ним в крови пациентов должна распространяться и на антитела к гликопротеину E, имеющему молекулярную массу 90–98 кДа.

Схема, предложенная Кирпичниковой Г. И., не подтверждается также данными более поздних исследований, связанных уже с выявлением антител непосредственно к гликопротеину E.

Так, по данным Grahn A., Studahl M., Nilsson S. *et al.* [16], IgG к гликопротеину E выявлялись до 358 суток после первичной регистрации вирусной патологии ЦНС. Но, поскольку у всех обследованных пациентов были обнаружены антитела также к вирусу простого герпеса первого типа, эти данные все же нельзя считать безусловным доказательством ошибочности схемы антителообразования при ВО-ОГ, представленной Кирпичниковой Г. И.

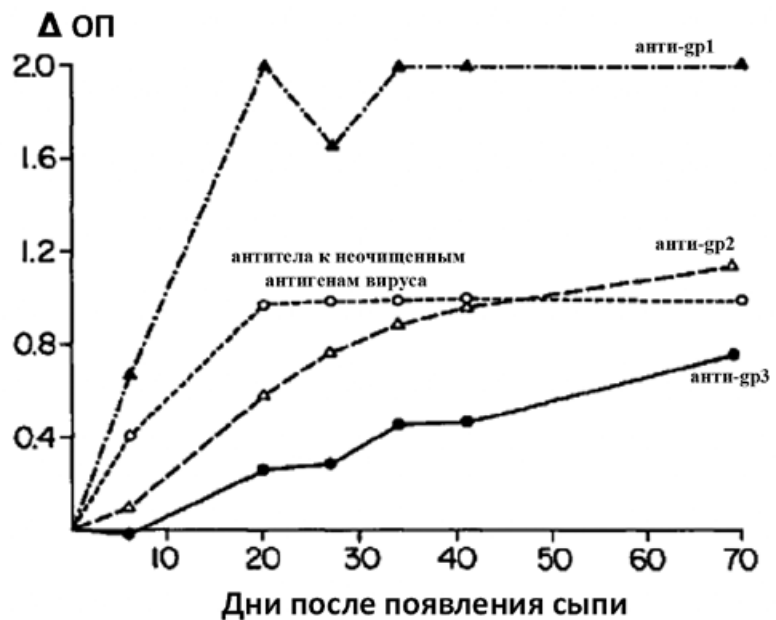


Рисунок 3. Уровни антител к антигенам вируса ВО-ОГ после клинической ветряной оспы (по [10]).

Более убедительными выглядят результаты, полученные при обследовании лиц с патологией, не связанной с ВО-ОГ, а тем более здоровых на момент обследования лиц.

Так, по данным Алаторцевой Г. И., Сидорова А. В., Нестеренко Л. Н. и др. [9], IgG к гликопротеину E были обнаружены у 25 из 38 обследованных пациентов с диагнозом ОГ, а также у 48 лиц из контрольной группы, в которую вошли 65 больных с различными формами кишечной патологии, не имевших признаков ВО-ОГ, 32 здоровых донора, а также 40 лиц, в крови которых были выявлены IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 (20 человек), ВЭБ (5 человек) и ЦМВ (15 человек).

Maria G. Vizoso Pinto, Klaus-Ingmar Pfrepper, Tobias Janke *et al.* [14] представили еще более впечатляющие данные о наличии IgG к гликопротеину E вируса ВО-ОГ у здоровых доноров: при обследовании 100 человек в возрасте от 20 до 62 лет почти у всех в крови были выявлены IgG к рекомбинантному аналогу этого антигена. По данным Chlibek R., Pauksens K., Rombo L., *et al.* [23], специфическая гуморальная и клеточная реакция на гликопротеин E сохранялась в течение 6 лет после вакцинации с использованием рекомбинантного аналога указанного белка. А по данным Thomsson E., Persson L., Grahn A. *et al.* [24], при

исследовании 854 образцов крови от доноров крови, студентов, пациентов с ишемическим инсультом в ИФА с использованием рекомбинантного гликопротеина E вируса ВО-ОГ на наличие специфических IgG к нему чувствительность и специфичность анализа составили 99,9 и 100% соответственно, причем отмечено, что с возрастом содержание указанных антител возрастает.

Наконец, плохо согласуется со схемой, предложенной Кирпичниковой Г. И., и уже отмеченный факт разработки вакцины на основе рекомбинантного аналога гликопротеина E, поскольку исчезновение специфических IgG через 2–3 недели после их появления в крови не соответствует общепринятому представлению об этом белке как об одном из наиболее иммуногенных белков вируса ВО-ОГ.

И хотя в доступной литературе нет работ, специально посвященных исследованию динамики образования антител к гликопротеину E вируса ВО-ОГ как при первичном инфицировании, так и при последующем хроническом течении процесса с обострениями или без них, даже приведенных выше данных достаточно для вывода о высокой вероятности ошибочности схемы, предложенной Кирпичниковой Г. И. И следовательно, интерпретация оценок наличия, avidности и динамики содержания

IgG к гликопротеину E возбудителя ВО-ОГ с ориентировкой на общепринятые представления о динамике специфических IgG к антигенам возбудителей инфекций представляется нам на сегодняшний день наиболее объективной. Хотя, разумеется, окончательный ответ могут дать только прямые исследования динамики IgG к гликопротеину E возбудителя ВО-ОГ как при манифестной, так и латентной формах этой инфекции.

Следует отметить, что для повышения надежности интерпретации результатов лабораторных исследований было бы неплохо избавиться от ряда несоответствий в общепринятой терминологии. Так, в медицине любое появление клинических симптомов (либо их утяжеление) в любом хроническом процессе принято именовать его обострением, а если учесть, что термин «инфекция» нередко служит синонимом термина «инфекционное заболевание», неудивительно, что первичная острая форма любой инфекции нередко рассматривается как синоним ее манифестной формы, хотя острота и хроничность любого процесса — это характеристики исключительно его длительности, и, соответственно, манифестной, так же как и бессимптомной могут быть, в принципе, и острая, и хроническая формы любой инфекции. Все это относится и к ВО-ОГ, при которой латентное течение возможно как в острой, так и хронической стадиях. Следует отметить также, что есть смысл разобраться и в адекватности нередко используемого термина «реинфекция» применительно к вторичным проявлениям ВО-ОГ, поскольку реинфекция — это повторное заражение тем же самым возбудителем или каким-то его вариантом. Очевидно, что само по себе повторное инфицирование вирусом ВО-ОГ — явление вполне возможное, и, в принципе, не равно нулю вероятность того, что полученная при этом доза возбудителя сможет что-то изменить в состоянии макроорганизма, в котором этот возбудитель уже

присутствует. Но насколько велика такая вероятность, и следует ли учитывать ее в обычной медицинской практике?..

Заключение

Анализ данных литературы позволяет сделать обоснованный, с нашей точки зрения, вывод о том, что динамика IgG к гликопротеину E ВВО-ОГ подчиняется общим закономерностям антителообразования в ходе инфекционных процессов, хотя для окончательного завершения этой дискуссии необходимы результаты прямого определения динамики этих антител в различных стадиях и формах указанной инфекции.

Список литературы

1. Викулов Г. Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2014. — № 3. — С. 35–40.
2. Вирусы герпеса. center-hc.ru/diseases/virus_3.htm (дата обращения 19.11.2018).
3. Герпесвирусные инфекции. ilive.com.ua/health/herpesvirusnye-infekcii_107574i15955.html (дата обращения 19.11.2018).
4. Исаков В. А., Е. И. Архипова, Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб: СпецЛит. 2013, 670 с.
5. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomic proposals from the herpesviridae study group. talk.ictvonline.org/ (дата обращения 19.11.2018).
6. Grahm A. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system. Gothenburg, 2013. 89 p.
7. Sauerbrei A., Wutzler P. Laboratory diagnosis of varicella-zoster virus infections // Institute of Virology and Antiviral Therapy, Friedrich. pdfs.semanticscholar.org/fca5/6785ad8ceacb4b25ea6e81c09c13fad9156d.pdf (дата обращения: 29.03.2018).
8. Ceroni A., Sibani S., Baiker A. et al. Systematic analysis of the IgG antibody immune response against Varicella zoster virus (VZV) using a self-assembled protein microarray. // Mol. Biosyst — 2010. — № 6 (9) — С. 1604–1610.
9. Алаторцева Г. И., Сидоров А. В., Нестеренко Л. Н. и др. Получение рекомбинантного аналога гликопротеина E вируса Varicella zoster: клонирование, экспрессия и исследование антигенных свойств. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2016. — № 1 (86). — С. 77–85.
10. Казанова А. С. Особенности формирования у взрослых гуморального иммунитета к вирусу Varicella Zoster. Автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» РАМН, Москва. — 2013. — 24 с.

11. Cunningham A. L., Heineman T. C., Lal H. et al. Immune Responses to a Recombinant Glycoprotein E Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. // The Journal of Infectious Diseases. — 2018. — V. 217, N1. — S. 1750–1760.
12. Haumont M., Jacquet A., Massaer M. et al. Purification, characterization and immunogenicity of recombinant varicella-zoster virus glycoprotein gE secreted by Chinese hamster ovary cells. // Virus Res. — 1996. — N40 — S. 199–204.
13. Kutinova L., Hainz P., Ludvikova V. et al. Immune response to vaccinia virus recombinants expressing glycoproteins gE, gB, gH, and gL of varicella-zoster virus. // Virology. — 2001. — N280. — S. 211–220.
14. Vizoso Pinto M. G., Pfrepper K.-I., Janke T. et al. A systematic approach for the identification of novel, serologically reactive recombinant Varicella-Zoster Virus (VZV) antigens. // Virology Journal. — 2010. — N7 — S. 165–173.
15. Dendouga N., Fochesato M., Lockman L. et al. Cell-mediated immune responses to a varicella-zoster virus glycoprotein E vaccine using both a TLR agonist and QS21 in mice. // Vaccine. — 2012. — N30 — S. 3126–3135.
16. Grahm A., Studahl M., Nilsson S. et al. Varicella-zoster virus (VZV) glycoprotein E is a serological antigen for detection of intrathecal antibodies to VZV in central nervous system infections, without cross-reaction to herpes simplex virus. // J. Clin. Vaccine Immunol. — 2011. — V. 18. — N8. — S. 1336–1342.
17. Кирпичникова Г. И. Герпетические инфекции: диагностика (основные методы, интерпретации, ошибки, СПб, СЗГМУ им. И. И. Мечникова, кафедра инфекционных болезней, доклад. ramld.ru/userfiles/file/Kaliningrad%202014/KirpichnikovaKaliningrad.pdf (дата обращения 19.11.2018).
18. Сайт сети лабораторий «ТАФИ-Диагностика» tafimed.ru/lab/?ELEMENT_ID=2472 (дата обращения 19.11.2018).
19. Инструкция по применению набора «ВектоVZV-gE-IgG» производства АО «Вектор-Бест», серия № 51 от 11.03.2016.
20. Brunell Ph. A., Novelli V. M., Keller P. M., Ellis R. W. Antibodies to the Three Major Glycoproteins of Varicella-Zoster Virus: Search for the Relevant Host Immune Response. // The Journal of Infectious Diseases. — 1987. — V. 156. — N3. — S. 430–435.
21. Dubey L., Steinberg S. P., La Russa P. et al. Western blot analysis of antibody to varicella zoster virus. // The Journal of Infectious Diseases. — 1988. — N157. — S. 882–888.
22. Davison A., Edson C. M., Ellis R. W. et al. New common nomenclature for glycoprotein genes of varicella-zoster virus and their glycosylated products. // Virol. — 1986. — N57. — S. 1195–1197.
23. Chlibek R., Pauksens K., Rombo L., van Rijckevorsel G. et al. Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. // Vaccine. — 2016. — V. 34, N6. — S. 863–868.
24. Thomsson E., Persson L., Grahm A. et al. Recombinant glycoprotein E produced in mammalian cells in large-scale as an antigen for varicella-zoster-virus serology. // Journal of virological methods. — 2011. — V. 175, N1. — S. 53–59.

Для цитирования. Арсеньева В. А., Авдоница А. С., Марданлы С. С., Марданлы С. Г. К вопросу о значении иммуноглобулинов класса G к гликопротеину E вируса ветряной оспы — опоясывающего герпеса в диагностике этой инфекции // Медицинский алфавит. Серия «Обзор». — 2019. — Т. 1. — 15 (390). — С. 49–52.

