

ПЕРВИЧНАЯ ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПОД МАСКОЙ СИНДРОМА ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

А.В. Котовская^{1*}, А.В. Девяткин^{1,2}¹ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

PRIMARY HERPESVIRUS INFECTION UNDER THE MASK OF ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME

A.V. Kotovskaya^{1*}, A.V. Devyatkin^{1,2}¹ Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

* E-mail: doc.KotovskayaAV@yandex.ru

Аннотация

Представлен клинический случай тяжелого течения первичной герпесвирусной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ) первого типа, под клинической маской приобретенного иммунодефицита. В клинику на пятый день от начала болезни поступил 24-летний мужчина с диагнозом «лихорадка неизвестного генеза». Течение болезни сопровождалось фебрильной температурой, нарастающей интоксикацией, гингивостоматитом, фаринготонзиллитом, лимфаденитом. Обследование и лечение пациента проводили согласно протоколу, утвержденному при лихорадках неясного генеза. Взяты посевы крови, мочи, мазок отделяемого со слизистой носоглотки, также пациент был обследован на энтеровирусную инфекцию, ВПГ первого и второго типов, цитомегаловирус человека, вирус Эпштейна – Барр, герпесвирус шестого типа. На девятые сутки болезни появились боль в животе, тошнота, рвота непереваренной пищей с прожилками алой крови. При проведении эзофагогастродуоденоскопии выявлен выраженный кандидозный эзофагит. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) показала ВПГ первого типа, все остальные исследования – отрицательные результаты. Ранее ВПГ не болел, ДНК ВПГ первого типа в крови не обнаружены. Атипичная симптоматика и затяжное течение простого герпеса указывали на наличие иммунодефицитного состояния, поэтому было проведено исследование иммунного статуса с оценкой клеточного и гуморального иммунитета, определение РНК вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) больного в экспертной лаборатории, а также ПЦР на ВИЧ и ВПГ у близкого окружения пациента. Все результаты на инфекции – отрицательные, показатели клеточного звена иммунитета больного – в пределах нормы, выявлен только сниженный уровень сывороточных IgM. Противовирусная и противогрибковая терапия способствовала быстрому клиническому выздоровлению. Через несколько месяцев после выздоровления в крови были обнаружены IgG-антитела к ВПГ первого типа. Все это подтвердило ведущую роль первичной герпесвирусной инфекции, вызванной ВПГ первого типа, в формировании кратковременного гуморального иммунодефицита, на фоне которого и развился распространенный кандидоз полости рта и пищевода.

Ключевые слова: первичная герпесвирусная инфекция, вирус простого герпеса первого типа, синдром приобретенного иммунодефицита, оппортунистические инфекции, герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит, кандидозный эзофагит.

Abstract

A clinical case of severe course of primary herpesvirus infection caused by herpes simplex virus (HSV) type 1 under the clinical mask of acquired immunodeficiency is presented. A 24-year-old man was admitted to the hospital with diagnosis "fever of unknown origin" on day 5 after the onset of the disease. The patient suffered of febrile fever, increasing intoxication, gingivostomatitis, pharyngotonsillitis, and lymphadenitis. He was examined and treated according to the approved protocol for fevers of unknown origin. Cultures of blood, urine, and smears of nasopharyngeal mucous were taken. The patient was also tested for enterovirus infection, HSV types 1 and 2, human cytomegalovirus, Epstein – Barr virus, herpes viruses of type 6. On day 9 of the disease, abdominal pain, nausea, and vomiting with undigested food streaked with scarlet blood appeared. Esophagogastroduodenoscopy revealed severe candidal esophagitis. Polymerase chain reaction (PCR) revealed HSV type 1, all other tests were negative. Earlier, the patient had never had any HSV problems, HSV DNA type 1 was not detected in the blood. Atypical symptoms and long-lasting course of herpes simplex indicated some immunodeficiency process. So, it was decided to closely examine the patient's immune status, namely, to assess cellular and humoral immunity, to test patient's HIV RNA in an expert laboratory, as well as to make HIV and HSV PCR tests of patient's close surrounding. All results in testing these infections were negative, patient's cellular immunity indicators were within normal limits, the only serum IgM was reduced. The prescribed antiviral and antifungal therapy brought the rapid clinical recovery. A few months later after the recovery, IgG antibodies to HSV type 1 were detected in the blood. All this confirmed the leading role of primary herpes virus infection caused by HSV type 1 in the formation of a short-term humoral immunodeficiency which caused widespread candidiasis in the oral cavity and esophagus.

Keywords: primary herpes virus infection, herpes simplex virus type 1, immunodeficiency syndrome, opportunistic infections, herpetic gingivostomatitis and pharyngotonsillitis, candidal esophagitis.

Ссылка для цитирования: Котовская А.В., Девяткин А.В. Первичная герпесвирусная инфекция под маской синдрома приобретенного иммунодефицита. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 4: 91–94.

В настоящее время отмечается широчайшая распространенность герпесвирусов в популяции – по данным вирусологических и серологических исследований, результатам исследований с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), к исходу третьего года жизни более 80% детей инфицированы различными видами герпесвирусов. У школьников частота инфицирования составляет около 90%, у взрослых – более 90% [1–3].

Простой герпес (*Herpes simplex*) – широко распространенная антропонозная вирусная болезнь, вызываемая герпесвирусами первого и второго типов, с преимущественно контактным механизмом передачи возбудителя. Доказаны также воздушно-капельный, трансфузионный, трансплантационный и трансплацентарный пути передачи инфекции. Заболевание характеризуется поражением кожи и слизистых оболочек, глаз, нервной, мочеполовой и других систем, внутренних органов, склонностью к хроническому рецидивирующему течению [4–7].

При снижении иммунореактивности организма (супрессии иммунного ответа), в сильных стрессовых ситуациях герпесвирусы выступают в качестве вирусов-оппортунистов, приводя к более тяжелому, с необычными клиническими проявлениями течению основного заболевания [8–10].

У людей с иммуносупрессией возможна реактивация вирусного процесса, и течение любого острого инфекционного заболевания может быть более тяжелым и длительным, вплоть до летального исхода. Инфицирование и заболевание в раннем возрасте чаще протекают в стертой или более легкой форме. У лиц старшего возраста при первичном инфицировании отмечаются более тяжелое течение и нетипичные клинические проявления [11–15].

Представляем редкое клиническое наблюдение случая тяжелого течения первичной герпесвирусной инфекции (ГВИ), вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ) первого типа, под клинической маской приобретенного иммунодефицита.

В инфекционный стационар поступил пациент Г., 24 лет, с направительным диагнозом: «R50 – лихорадка неясного генеза. Лимфаденит».

Из анамнеза известно, что в подростковом возрасте присутствовали бронхообструктивный синдром, аллергическая реакция на неустановленный агент, по поводу чего получал терапию Сингуляром и Эриусом.

За пять дней до госпитализации пациент перенес сильный стресс, приведший к нестабильному психоэмоциональному состоянию, что, по мнению пациента, и явилось причиной болезни. На следующий день после стресса появились первые симптомы в виде слабости, быстрой утомляемости, увеличения лимфатических узлов, болезненных при пальпации. В последующие дни отмечалась фебрильная температура тела 38.5–39.2 °С, которая плохо купировалась антипиретиками. Также присоединилась выраженная слабость, отмечался частый непродуктивный, приступообразный кашель.

На шестые сутки заболевания госпитализирован в инфекционный стационар. При поступлении: состояние средней тяжести, в сознании; положение активное; рост – 185 см; вес – 85 кг; температура тела – 37.6 °С; кожные покровы физиологической окраски, высыпаний нет, сухие, тургор сохранен; подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы, доступные пальпации: подчелюстные, плотные до 1.0–2.0 см, болезненные при пальпации. Опорно-двигательный аппарат: мышцы развиты удовлетворительно. Кости не деформированы, болезненны при ощупывании и поколачивании. Суставы не деформированы, гиперемии с повышением местной температуры нет, болезненности в покое и при движениях нет. Дыхание через нос свободное. Число дыханий в минуту – 18. Дыхание при аускультации жесткое во всех отделах легких, побочные дыхательные шумы

единичные, сухие, свистящие. При аускультации сердца тоны сердца ясные, шумы не выслушиваются. Частота пульса – 84 в минуту, ритм правильный. Язык розового цвета, слегка обложен белесоватым налетом. На слизистых ротовой полости – единичные афты. Задняя стенка глотки гиперемирована, миндалины 0–1-й степени, без наложений. Живот правильной формы, симметричный, участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Пальпация печени безболезненная, нижний край печени не выступает из-под реберной дуги. Стул регулярный (последний двое суток назад – плохо ест), плотной консистенции. Почки не пальпируются, мочеиспускание свободное, безболезненное. Менингеальные знаки отсутствуют, функция черепно-мозговых нервов не нарушена. Парезов мышц нет. Расстройства координации нет.

Обследование пациента проводили согласно протоколу, утвержденному при лихорадках неясного генеза. В первые сутки госпитализации взяты посевы крови, мочи, мазок отделяемого со слизистой носоглотки.

В анализах при поступлении отмечались повышение С-реактивного белка (СРБ) в десятки раз, нормальные значения протромбину, тромбоцитопения, лимфопения (табл. 1). Биохимический анализ крови – без особенностей.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) лимфатических узлов выявлены признаки реактивного лимфаденита шейной области. В рамках поиска очага инфекции осмотрен специалистами смежных специальностей, также проведены компьютерная томография и УЗИ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, кроме гингивостоматита и шейного лимфаденита другой патологии не выявлено.

С учетом наличия у больного гингивостоматита и лимфаденита методом ПЦР и исследованием наличия антител пациент обследован на ВГЧ-1 (ВПГ-1), ВГЧ-2 (ВПГ-2), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирус человека (ЦМВ), ВГЧ-6 (Human herpesvirus 6A, Human herpesvirus 6B) и энтеровирусную инфекцию. До получения результатов обследований проведена симптоматическая терапия, также эмпирически по согласованию с клиническим фармакологом был назначен цефтриаксон. Фебрильная температура сохранялась, нарастала интоксикация. На девятые сутки заболевания (третий день пребывания в стационаре) появилась боль в животе, тошнота, рвота непереваренной пищей с прожилками алой крови. При

Таблица 1

Динамика гематологических показателей

Показатель	Референтные значения	Шестые сутки заболевания	Седьмые сутки заболевания
Лейкоциты WBC, × 10 ⁹ /л	4–8.8	6.9	7.4
Эритроциты RBS, × 10 ¹² /л	4–5.6	4.6	4.5
Гемоглобин HGB, г/л	130–160	139	135
Тромбоциты PLT, × 10 ⁹ /л	180–320	139	137
Нейтрофилы, %	48–78	71	69
Палочкоядерные, %	1–6	2	11
Сегментоядерные, %	47–72	69	58
Лимфоциты, %	19–37	15	20
Моноциты, %	3–11	13	11
СОЭ, мм/ч	5–18	20	35
СРБ, мг/л	1	95	97
Прокальцитонин, нг/мл	0–0.5	0.181	0.197

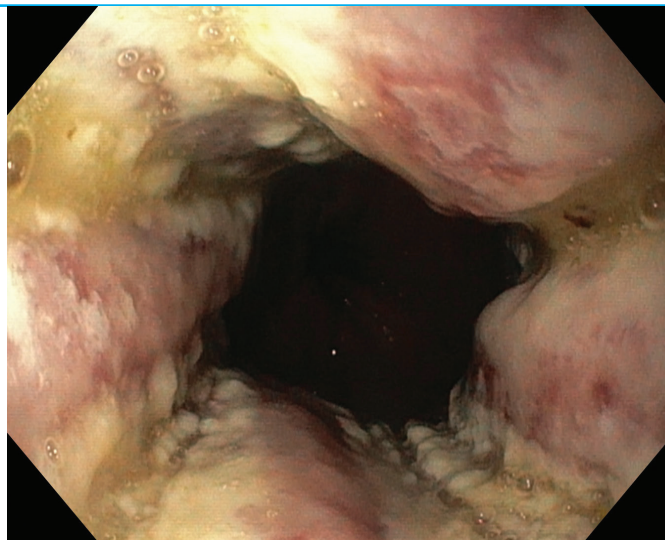
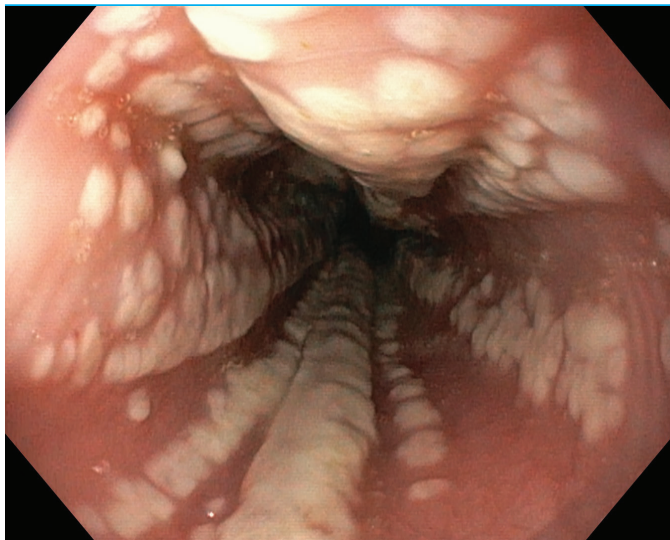


Рис. 1. Эндоскопическая картина выраженного кандидоза пищевода: слизистая пищевода гиперемирована, отечна, с множественными белесоватого цвета бляшками по всем стенкам пищевода на протяжении всех отделов пищевода

проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен кандидозный эзофагит (рис. 1).

Получен положительный результат ПЦР крови на ДНК ВГЧ-1, другие вирусы (ВГЧ-2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) не выявлены. Результат ПЦР на РНК энтеровирусов – отрицательный. Серологические исследования антител к ВГЧ-1 и -2, ВИЧ, RW, гепатитам В и С не обнаружены, выявлены IgG-антитела к ЦМВ и ЭБВ в низком титре. Ревматологические пробы (РФ, АСЛО, ANCA) также оказались отрицательными. При посеве сред роста возбудителя не выявлено.

Диагностирован первичный простой герпес, вызванный герпесвирусом первого типа, атипичная форма, осложненный кандидозом ротовой полости и пищевода тяжелой формы, что очевидно явилось основной из причин лихорадки.

Проведена инфузионная терапия: ацикловир 500 мг три раза в день; флуконазол 100 мл; цефтриаксон 1 г два раза в день. Найз 100 мг при температуре выше 38.5 °С. Пульмикорт 500 мг два раза в день ингаляционно. Полоскание горла раствором фурацилина. Альмагель 5 мл три раза в день.

На фоне комплексной терапии самочувствие пациента клинически стало улучшаться, что отражено на температурной кривой (рис. 2).

Нетипичная клиническая картина простого герпеса, кандидоз полости рта и пищевода, затяжное тяжелое течение инфекционного процесса указывали на наличие иммунодефицитного состояния, поэтому диагностический поиск был расширен и включил в себя исследование иммунного статуса с оценкой клеточного и гуморального иммунитета. Образцы крови были направлены на определение РНК ВИЧ в экспертной лаборатории. Показатели клеточного звена иммунитета оказались в пределах нормы, выявлен сниженный уровень сывороточных IgM. РНК ВИЧ в крови не обнаружена (табл. 2). Обследовано близкое окружение пациента на наличие ВИЧ и ВПГ в крови методом ПЦР: результаты отрицательные.

На фоне проводимой терапии отмечены улучшение состояния больного, нормализация лабораторных показателей (нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, значительное снижение СРБ – с 95 до 12 мг/л).

На контрольной ЭГДС с использованием режимов «узкий спектр света» (NBI) и «оптическое увеличение» – положительная динамика эзофагита (рис. 3).

На 13-е сутки госпитализации (19-й день заболевания) в удовлетворительном состоянии пациент выписан домой.

Клинический диагноз: «первичная герпесвирусная инфекция, вызванная ВПГ первого типа, атипичное течение. Герпетический

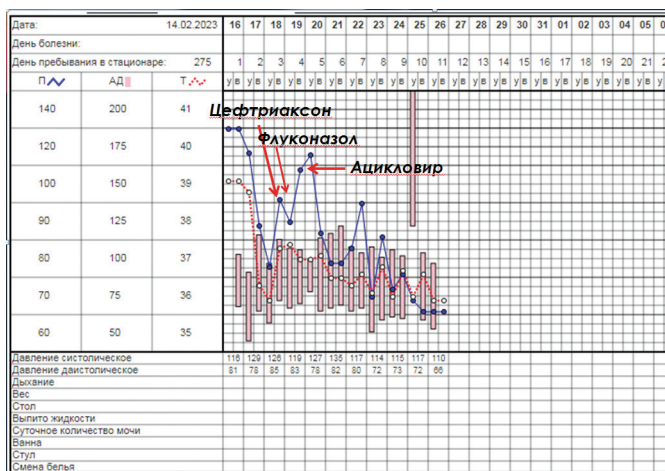


Рис. 2. Динамика клинических показателей (артериальное давление (АД), температура (Т), пульс (П))

Таблица 2

Показатели иммунного статуса

Показатель	Референтные значения	10-е сутки заболевания
Лейкоциты WBC, $\times 10^9/\text{л}$	4–8.8	7.2
Лимфоциты, %	19–37	30
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1.2–3	2.16
T-лимфоциты (CD3+), %	52–84	75
T-лимфоциты (CD3+), $\times 10^9/\text{л}$	0.95–2	1.620
В-лимфоциты (CD19+), %	6–18	9
В-лимфоциты (CD19+), $\times 10^9/\text{л}$	0.15–0.4	0.194
CD3+CD4+, %	31–46	36
CD3+CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	0.57–1.1	0.778
CD3+CD8+, %	23–40	35
РИ CD3+CD4+/CD3+CD8+, %	1.4–2.25	1.1
NK-клетки	5–25	15
Сывороточный IgA, г/л	1.4–3.2	2.75
Сывороточный IgM, г/л	1.1–2.6	0.99
Сывороточный IgG, г/л	10.8–18.2	11

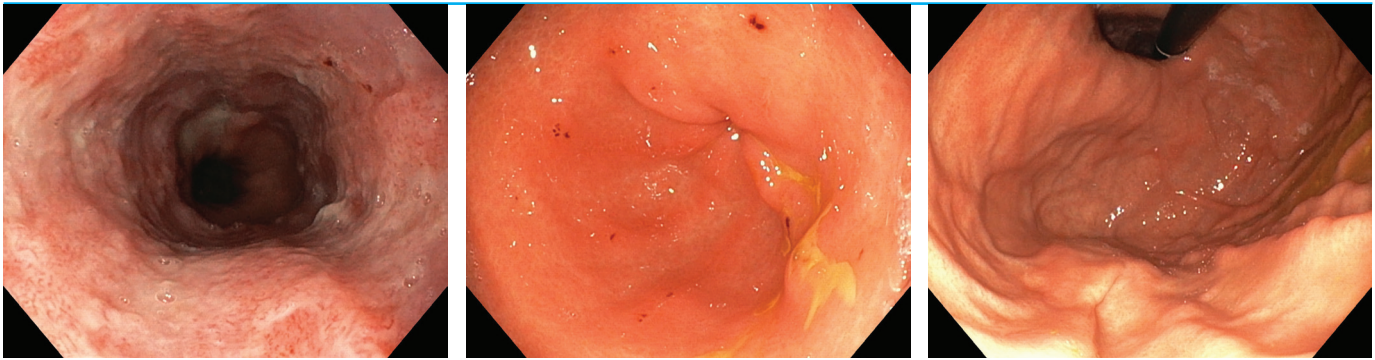


Рис. 3. Контрольная ЭГДС: положительная динамика эзофагита

гингивостоматит и фаринготонзиллит, осложненные кандидозным эзофагитом, реактивным лимфаденитом».

Контрольное клинико-лабораторное обследование пациента проведено спустя шесть месяцев после выписки: самочувствие хорошее, клинических проявлений простого герпеса и кандидоза нет, общий и биохимический анализы крови без отклонений от нормы. По результатам серологии крови впервые были обнаружены IgG-антитела к ВГЧ первого типа, которые в остром периоде болезни отсутствовали.

Заключение

Представленный клинический случай манифестации первичной ГВИ с атипичными проявлениями имел в своей основе кратковременный приобретенный иммунодефицит. Известно, что распространенный кандидоз пищевода и желудка является индикаторным заболеванием синдрома приобретенного иммунодефицита. Поэтому было проведено углубленное обследование пациента на ВИЧ-инфекцию. Результаты скрининга и иммунного блота, а также ПЦР на ВИЧ были отрицательными, показатели клеточного звена иммунитета были не изменены. Все это подтверждает, что основным фактором развития первичной герпесвирусной инфекции, вызванной ВПГ первого типа, явилось формирование кратковременного гуморального иммунодефицита, на фоне которого и развился распространенный кандидоз полости рта и пищевода. Противовирусная и противогрибковая терапия способствовала быстрому клиническому выздоровлению. Выявленная впервые в жизни у данного пациента ГВИ документирована данными анамнеза (простым герпесом ранее не болел), лабораторным обнаружением ДНК ВПГ первого типа в крови, клиническими проявлениями афтозного стоматита и гингивита с реактивным лимфаденитом, полным отсутствием специфических антител к ВПГ в остром периоде болезни и появлением анамнестических IgG-антител к ВПГ первого типа через несколько месяцев после выздоровления.

Литература

1. Алимбарова Л.М. и др. Лабораторные методы диагностики герпесвирусных инфекций // Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций / Под ред. Д.К. Львова, И.Ф. Баринского, М.М. Гараева, Л.М. Алимбаровой. – М.: ММА им. И.М. Сеченова. – 2004. – С. 25–29. [Alimbarova L.M. et al. Laboratory methods for diagnosing herpes virus infections // Current problems of herpes virus infections / Ed. by D.K. Lvov, I.F. Barinsky, M.M. Garayev, L.M. Alimbarova. – Moscow: MMA im. I.M. Sechenov. – 2004. – P. 25–29. In Russian].
2. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей. – 2008. – С. 10–17. [Bokovoy A.G. Herpesvirus infections in children. – 2008. – P. 10–17. In Russian].
3. Шестакова И.В. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2000–2015 гг.: успех или провал? //

Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – Т. 20. – № 3. – С. 11–20. [Shestakova I.V. Infectious morbidity in the Russian Federation in 2000–2015: success or failure? // Infectious diseases: news, opinions, education. – 2017. – V. 20. – No. 3. – P. 11–20. In Russian].

4. Исаков В. и др. Герпесвирусные инфекции человека. – СПб.: СпецЛит. – 2013. – 677 с. [Isakov V. et al. Human herpesvirus infections. – St. Petersburg: SpetsLit. – 2013. – 677 p. In Russian].
5. Покровский В.И. и др. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. – 2-е изд., испр. и доп. – 2009. – 1008 с. [Pokrovsky V.I. et al. Infectious diseases and epidemiology: textbook. – 2nd ed., revised and expanded. – 2009. – 1008 p. In Russian].
6. Whitley R.J. et al. Herpes simplex virus infections // Lancet. – 2001. – V. 357. – No. 9267. – P. 1513–1518.
7. Алимбарова Л.М. и др. Простой герпес (ПГ) у взрослых. – 2016. – С. 3–6. [Alimbarova L.M. et al. Herpes simplex (HS) in adults. – 2016. – P. 3–6. In Russian].
8. Гофман В.Р. и др. Иммунодефицитные состояния. – 2000. – 680 с. [Goffman V.R. et al. Immunodeficiency states. – 2000. – 680 p. In Russian].
9. Nahmias A.J. et al. Infection with herpes-simplex viruses 1 and 2 // N Engl J Med. – 1973. – V. 289. – No. 15. – P. 781–789.
10. Викулов Г.Х. Иммунологические аспекты герпесвирусных инфекций // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14. – № 5. – С. 104–106. [Vikulov G.Kh. Immunological aspects of herpes viral infections // Clinical dermatology and venereology. – 2015. – V. 14. – No. 5. – P. 104–106. In Russian].
11. Боковой А.Г. и др. Современные проблемы клиники, диагностики и лечения герпесвирусных инфекций у детей. – 2006. – С. 24–26. [Bokovoy A.G. et al. Modern problems of the clinic, diagnosis and treatment of herpesvirus infections in children. – 2006. – P. 24–26. In Russian].
12. Лобзин Ю.В. и др. Состояние инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации // Медицина экстремальных ситуаций. – 2017. – Т. 60. – № 2. – С. 8–22. [Lobzin Yu.V. et al. State of infectious morbidity in children in the Russian Federation // Medicine of extreme situations. – 2017. – V. 60. – No. 2. – P. 8–22. In Russian].
13. Chayavichitsilp P. et al. Herpes simplex // Pediatrics in review. – 2009. – V. 30. – No. 4. – P. 119–130.
14. Van Doornum G.J.J. et al. Diagnosing herpesvirus infections by real-time amplification and rapid culture // J Clin Microbiol. – 2003. – V. 41. – No. 2. – P. 576–580.
15. Malkin J.E. Herpes simplex virus: who should be tested? // Herpes. – 2002. – V. 9. – No. 2. – P. 31–31.