УДК [616.5+616.97](083.13)
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-4-93-97

ДИССЕМИНИРОВАННАЯ ФОРМА ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА С ГЛАЗО-КОЖНЫМ АЛЬБИНИЗМОМ

©*Е. Д. Люцова*, В. П. Гаджовска, М. Д. Господинова, Д. М. Радкова*
Медицинский университет «Профессор доктор Параскев Стоянов», Варна, Болгария

Опоясывающий герпес-инфекционное заболевание, обусловленное реактивацией Varicella Zoster Virus, часто встречающееся у пожилых пациентов. Иммунодефицитные состояния приводят к развитию диссеминированных и висцеральных форм инфекции. В представленном клиническом случае диссеминированная форма опоясывающего герпеса, осложненная сепсисом и пневмонией, наблюдалась у пациента с кожно-глазной формой альбинизма и сопутствующей хронической лимфоцитарной лейкемией. Пациент был успешно пролечен, благодаря своевременным диагностическим и терапевтическим мероприятиям. Обсуждение затрагивает необходимость молекулярно-генетической диагностики альбинизма и современные возможности его предотвращения и лечения, а также возможности специфической иммунопрофилактики опоясывающего герпеса на современном этапе.

Ключевые слова: опоясывающий герпес, кожно-глазной альбинизм, вакцина

*Контакт: *Люцова Екатерина Дмитриевна, e-mail: evalkova83@gmail.com*

DISSEMINATED FORM OF HERPES ZOSTER IN AN IMMUNOCOMPROMISED PATIENT WITH OCULOCUTANEOUS ALBINISM

©*E. D. Lyutsova*, V. P. Gadzhovska, M. D. Gospodinova, D. M. Radkova*
Medical University «Prof. Dr. Paraskev Stoyanov», Varna, Bulgaria

Shingles is an infectious disease, caused by the reactivation of the Varicella Zoster Virus, which can be commonly seen in elderly persons. Disseminated and visceral forms are observed in immunocompromised individuals. Our case report presents Herpes Zoster in immunocompromised patient due to chronic lymphocytic leukemia with oculocutaneus albinism complicated with sepsis and pneumonia. The diagnosis and treatment were made in accurate and timely manner, so the patient was cured successfully. We discuss the necessity of the proper genetic testing of albinism, which leads to its appropriate prophylaxis and treatment; also we consider the potential of specific anti-Varicella Zoster Virus immunoprophylaxis in the modern era.

Key words: shingles, oculocutaneus albinism, vaccine

*Contact: *Ekaterina D. Lyutsova, e-mail: evalkova83@gmail.com*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансовая поддержка: авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки со стороны каких-либо коммерческих и некоммерческих организаций.

Для цитирования: Люцова Е.Д., Гаджовска В.П., Господинова М.Д., Радкова Д.М. Диссеминированная форма опоясывающего герпеса у иммунокомпрометированного пациента с глазо-кожным альбинизмом // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 4. С. 93–97, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-4-93-97.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

Financial Support: the authors declare no financial support from any commercial or non-commercial organizations.

For citation: Lyutsova E.D., Gadzhovska V.P., Gospodinova M.D., Radkova D.M. Disseminated form of herpes zoster in an immunocompromised patient with oculocutaneous albinism // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022. Vol. 14, No. 4. P. 93–97, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-4-93-97.

Введение. Опоясывающий герпес (ОГ) представляет собой клиническую форму инфекции Varicella Zoster Virus (VZV). Первичная встреча с ним приводит к развитию ветряной оспы, после перенесения которой инфекционный агент остается в латентном состоянии в сенсорных нервных ганглиях. Состояния, ведущие к снижению VZV-специфического клеточного иммунитета, вызывают реактивацию VZV с развитием типичного везикулезного дерматоза, в большинстве случаев с унидерматомной локализацией [1]. Согласно данным литературы, в течение жизни каждый четвертый индивид заболевает ОГ, а при достижении 85 лет — каждый второй [2]. Доказаны следующие факторы риска развития ОГ: старческий возраст, иммунокомпрометирующие состояния, женский пол, белая раса, семейная предрасположенность и полиморбидность [3]. В части случаев, преимущественно при выраженном иммунодефиците, развиваются диссеминированные и висцеральные формы инфекции, сопровождающиеся высоким риском осложнений и смерти [4, 5]. Тяжелая иммуносупрессия характерна для пациентов с синдромическими вариантами альбинизма (из них наиболее часто встречаются синдром Германского–Пудлака и Чедиака–Хагаси), у которых конгенитальные дефекты приводят не только к нарушениям в синтезе меланина, но и к расстройствам биогенеза и функций секреторных лизосом в гемопоэтических клеточных линиях, включительно Т- и В-лимфоцитах, макрофагах и дендритных клетках [4]. Несиндромические типы альбинизма — глазо-кожный (ГКА) и глазной (ГА) — фенотипично проявляются гипопигментацией кожи, волос и/или различными глазными аномалиями (светочувствительность, нистагм, макулярная гипоплазия и др.) [6]. Дифференциальная диагностика между различными формами должна осуществляться на основе молекулярно-генетических исследований, не всегда проводимых лечащими врачами и их пациентами.

Обзор источников литературы показал отсутствие описаний диссеминированной формы ОГ у иммунокомпрометированных пациентов с глазо-кожным типом альбинизма.

Клинический случай. В инфекционную клинику г. Варны бригадой скорой медицинской помощи был доставлен мужчина 80 лет по поводу жалоб пятидневной давности на лихорадку до 39° С, слабость, отсутствие аппетита и появление болезненной сыпи везикулезного характера в области правого плеча, впоследствии распространившейся по всему телу. Амбулаторно проведено симптоматическое лечение антипиретиками, без существенного эффекта.

Пациент сообщает, что страдает глазо-кожной формой альбинизма с неполной атрофией зрительных нервов и двусторонним нистагмом. С детства отмечает частые респираторные и кишечные инфекции, ветряную оспу перенес в десятилетнем возрасте. Кроме того, в течение 10 лет регулярно проходит химиотерапевтическое лечение по поводу хронической лимфоцитарной лейкемии «С» стадии по Binet, последний курс перенес 6 месяцев назад. Также 3 года назад пациент перенес радикальную эксцизию в правой латеральной лобной области с последующей пластикой по поводу плоскоклеточного рака кожи. Эпидемиологический анамнез не отягощен.

Пациент поступил в состоянии средней степени тяжести, контактный, адекватный, с температурой тела до 39.3° С и умеренно выраженными симптомами интоксикации. На фоне гипопигментированных кожных покровов визуализировалась генерализованная везикулезная сыпь, на местах с геморрагическим и пустулезным характером включительно (рис. 1–3), по волосистой части головы.

Рис. 1. Герпетические элементы на туловище пациента
Fig. 1. Herpetic elements on the patient's torso

Радужная оболочка глаз пациента светло-голубая. На слизистой оболочке ротовой и анальной области обнаруживалась необильная энантема. Наблюдалась генерализованная лимфаденопатия. Объективное исследование дыхательной и сердечно-сосудистых систем не выявило отклонений

Рис. 2. Пустулезные и геморрагические высыпания на передней брюшной стенке пациента
Fig. 2. Pustular and hemorrhagic rashes on the anterior abdominal wall of the patient

от нормы. Печень и селезенка были умеренно увеличены на 2 см, мягкоэластичной консистенции, пальпаторно неболезненные. Других отклонений в соматическом статусе выявлено не было. Исследование неврологического статуса выявило двусторонний горизонтальный нистагм.

На основе анамнеза и данных объективного исследования был поставлен диагноз: «Диссеминированный опоясывающий герпес», что подтвердилось наличием положительных титров anti VZV IgM (2,3 МЕ/мл) в сыворотке больного методом ИФА и назначена терапия пероральным ацикловиром 800 мг 5 раз в сутки и антипиретиками. Параклинические исследования прослеживались динамично (таблица), и еще при поступлении отмечен выраженный лимфоцитарный лейкоцитоз на фоне анемичного и тромбоцитопеничного синдромов, а также повышение острофазового С-реактивного белка.

Вследствие наличия у пациента критериев синдрома системного воспалительного ответа (фебрилитет >38,0° С и выраженный лейкоцитоз $>12\times10^9$/л) [7] была взята кровь для микробиологического исследования, впоследствии давшая рост культуры *Staphylococcus epidermidis*. К проводимой терапии был добавлен цефтриаксон по 2 г 2 раза в сутки внутривенно, к которому по результатам антибиограммы, полученной в дальнейшем, данный микроорганизм был чувствителен. Волемический статус пациента успешно поддерживался инфузиями глюкозосолевых растворов. Проведены консультации с гематологом, по результатам которых не было рекомендовано дополнительных мероприятий, а изменения в общем анализе крови признаны реактивными на фоне инфекционного заболевания, осложненного сепсисом, у пациента с хронической лимфоцитарной лейкемией.

Рис. 3. Пустулезные герпетические высыпания на правом предплечье и кисти пациента
Fig. 3. Pustular herpetic eruptions on the patient's right forearm and hand

На 6-й день госпитализации состояние ухудшилось: температура повысилась до 38° С, пациент жаловался на кашель со скудной мокротой, одышку, боли в правой половине грудной клетки. Проведена рентгенография грудной клетки с данными о начальных инфильтративных изменениях в правом легком, при этом параклинические исследования показали завышение острофазовых показателей (таблица). К проводимой терапии добавлен левофлоксацин 500 мг однократно в сутки внутривенно. Спустя 2 дня состояние пациента значительно улучшилось: температура тела не повышалась, появился аппетит, исчезла слабость, респираторный синдром значительно редуцировался, элементы сыпи крустифицировались.

Таблица

Динамика результатов общеклинического и биохимического анализов крови

Table

Dynamics of results of general clinical and biochemical blood tests

Лабораторные показатели	День от начала госпитализации		
	1-й	7-й	15-й
Гемоглобин, г/л	94	85	94
Эритроциты, 10^{12}/л	2,87	2,61	2,90
Лейкоциты, 10^{9}/л	57,68	67,61	94,18
нейтрофилы, %	5,0	5,70	3,90
базофилы, %	0,10	0,0	1,80
моноциты, %	2,60	4,60	0,50
еозинофилы, %	0,10	0,10	0,20
лимфоциты, %	92,20	89,60	84,60
Тромбоциты, 1012/л	69	40	99
Глюкоза, ммоль/л	5,80	—	—
Мочевина, ммоль/л	11,10	13,5	7,7
Креатинин, мкмоль/л	126	139	97
Аланинаминотрансфераза, ед./л	27,30	—	—
Аспартатаминотрансфераза, ед./л	35,30	—	—
С-реактивный белок, мг/л	74,39	165,64	22,25
Общий белок, г/л	59,10	—	—
Альбумин, г/л	32,0	—	—

Пациент был выписан из клиники на 15-й день от начала госпитализации.

Обсуждение результатов. Частота ОГ в Европе варьирует от 2,0 до 4,6/1000 человеко-лет с незначительным уровнем смертности в популяции в целом, но ее риск существенно возрастает у пожилых и иммунокомпрометированных пациентов [2]. Опасность для этих категорий проистекает из высокого риска развития осложненных форм инфекции, что и произошло в случае с пациентом нашей клиники, у которого наблюдалась диссеминированная форма инфекции, осложненная пневмонией и сепсисом. В данной ситуации спад в VZV-специфическом клеточном иммунитете был очевидно результатом сопутствующего гематологического заболевания, но следует также принять во внимание наличие у пациента альбинизма, который в части своих подтипов также характеризуется выраженной иммуносупрессией [6]. Наш пациент в течение жизни не проводил уточняющих молекулярно-генетических исследований, позволяющих определить форму альбинизма и соответственно воспользоваться методами современной терапии и сохранить здоровье будущих поколений. В настоящий момент к таким многообещающим возможностям относятся: применение L-DOPA еще на стадии антенатального развития при определенных формах альбинизма, позволяющего внутриутробно скорректировать зрительные аномалии. Исследуются также возможности аденовирус-ассоциированных векторов, способных доставлять к клеткам «корригированные» и функциональные версии генов вместо их мутированных версий; проходит испытание медикамент нитизинон, оказывающий влияние на тирозиновый обмен, важнейший в патогенезе альбинизма [6].

Медицинское сообщество поставлено перед фактом старения населения и роста числа полиморбидных и/или иммуносупрессированных пациентов, что означает дальнейший рост частоты ОГ. Основной путь решения этой проблемы — вакцинация населения. К 2021 г. в Европе зарегистрированы два типа вакцины против ОГ: одна из них живая аттенуированная вакцина, отличающаяся от вакцины против ветряной оспы более высоким (в 14 раз) антигенным содержанием. Ее однократное применение эффективно и безопасно предотвращает эпизоды ОГ у иммунокомпетентных пациентов [1]. Относительно новая (зарегистрированная в Европе в 2018 г.) рекомбинантная вакцина содержит гликопротеин E VZV и AS01B адъювант, стимулирующий активацию иммунитета. Примененная в две дозы рекомбинантная вакцина также показала эффективность, достигающую

97,2%, и безопасность в популяции лиц старше 50 лет, кроме того, она имеет потенциал для профилактики ОГ у иммуносупрессированных пациентов [1]. В дальнейшем предстоит исследование продолжительности анти-VZV иммунитета у вакцинированных граждан, изучение изменений эпидемиологической ситуации по ОГ в целом после введения вышеупомянутых вакцин и возможностей снижения их себестоимости.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gabutti G., Bolognesi N., Sandri F., Florescu C., Stefanati A. Varicella zoster virus vaccines: an update // *Immunotargets Ther*. 2019. Vol. 8. P. 15–28. Published 2019 Aug 6. doi: 10.2147/ITT.S176383.
2. Bricout H., Haugh M., Olatunde O. et al. Herpes zoster-associated mortality in Europe: a systematic review // *BMC Public Health*. 2015. Vol. 15. P. 466. https://doi.org/10.1186/s12889-015-1753-y.
3. Kawai K., Yawn B.P. Risk Factors for Herpes Zoster: a Systematic Review and Meta-Analysis // *Open Forum Infect Dis*. 2017. Vol. 4 (Suppl. 1). S313–S314. Published 2017 Oct 4. doi: 10.1093/ofid/ofx163.733.
4. Chen L.K., Arai H., Chen L.Y. et al. Looking back to move forward: a twenty-year audit of herpes zoster in Asia-Pacific // *BMC Infect Dis*. 2017. Vol. 17, No. 1. P. 213. Published 2017 Mar 15. doi: 10.1186/s12879-017-2198-y.
5. Lewis D.J., Schlichte M.J., Dao H.Jr. Atypical disseminated herpes zoster: management guidelines in immunocompromised patients // *Cutis*. 2017. Vol. 100, No. 5. P. 321–330.
6. Martinez-Garcia M., Montoliu L. Albinism in Europe // *The Journal of Dermatology*. 2013. Vol. 40. P. 319–324.
7. Comstedt P., Storgaard M., Lassen A.T. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study // *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2009. Vol. 17. P. 67.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: *11.11.2022 г.*

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — *М. Д. Господинова, Д. М. Радкова*. Вклад в сбор данных — *Е. Д. Люцова, В. П. Гаджовска*. Вклад в анализ данных и выводы — *Е. Д. Люцова, В. П. Гаджовска*. Вклад в подготовку рукописи — *Е. Д. Люцова, В. П. Гаджовска*.

Сведения об авторах:

Д-р Люцова Екатерина Дмитриевна — врач, ассистент кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии, Медицинский университет «Професор доктор Параскев Стоянов»; Варна, Болгария, 9000, ул. Цар Освободител, д. 100; e-mail: evalkova83@gmail.com; ORCID: 0000–0001–7692–3934;

Д-р Гаджовска Вероника Пламенова — врач, ассистент кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии, Медицинский университет «Професор доктор Параскев Стоянов»; Варна, Болгария, 9000, ул. Цар Освободител, д. 100; e-mail: veronika.gadjovska1992@abv.bg;

Д-р Господинова Маргарита Димова — к.м.н., професор кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии, Медицинский университет «Професор доктор Параскев Стоянов»; Варна, Болгария, 9000, ул. Цар Освободител, д. 100; e-mail: dr_m_gospodinova@abv.bg, ORCID 0000–0003–4313–3842;

Д-р Радкова Диана Миленова — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии, Медицинский университет «Професор доктор Параскев Стоянов»; Варна, Болгария, 9000, ул. Цар Освободител, д. 100; e-mail: d.radkova@mail.bg.