УДК 616–071+616.523+616.98

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Веприк Т.В., Матейко Г.Б.

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет» МЗ Украины, Ивано-Франковская область, Ивано-Франковск, Украина (76000, Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2), e–mail:t.vepruk@bigmir.net

Изучены особенности клинического течения локализированных и генерализированных форм герпетической инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса I и II типов у 100 больных на разных стадиях ВИЧ-инфекции. Установлено, что локализированные формы герпетической инфекции – лабиальный и генитальный герпес – преобладают у пациентов с I и II стадиях ВИЧ-инфекции. Они отличаются от аналогичных форм у пациентов без ВИЧ-инфекции более тяжелым течением, рецидивирующим характером, склонностью элементов сыпи к распространению на соседние анатомические участки. Висцеральные и генерализированные формы герпетической инфекции, которые свидетельствуют о выраженной иммуносупрессии, характерны для стадии СПИДа. Они проявлялись эрозивно-язвенным эзофагитом, проктитом, интерстициальной пневмонией, энцефалитом, который был непосредственной причиной смерти таких больных. Как СПИД индикаторное заболевание следует рассматривать и локализированные формы герпетической инфекции – лабиальный и генитальный герпес – при эрозивно-язвенном, диссименированном характере поражений продолжительности более 1 месяца.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, ВИЧ-инфицированные больные, клинические формы.

HERPETIC INFECTIONIN HIV-INFECTED PATIENTS

Vepryk T.V., Matejko G.B.

SHEI "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ministry of Public Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk region, Ivano-Frankivsk, Ukraine (76000, Ivano-Frankivsk, Galytska street, 2), e-mail:t.vepruk@bigmir.net

The features of clinical course of localized and generalized forms of herpetic infection, caused by Herpes Simplex virus types I and II in 100 patients on the different stages of HIV infection were studied. It was established that localized forms of herpetic infection - labial and genital herpes – are characteristic only for patients in I the II stages of HIV infection. They differ from analogical forms in patients without HIV infection by more severe course, recurrent character, and erosion – ulcer elements of rash which spreads on nearby anatomic areas. Visceral and generalized forms of herpetic infection, which indicate the expressed immunosuppression, are characteristic for the AIDS stage of HIV infection. They manifestated by erosion – ulcer ezofagitis, proctitis, pneumonia, encephalitis which was direct reason of such patients death. Localized forms of herpetic infection-labial and genital herpes – with erosive and ulcerative lesions, dissemination and duration more than 1month should be considered as AIDS indicative disease.

Keywords: herpetic infection, HIV-infected patients, clinical forms.

Введение

Среди вирусных заболеваний человека герпетическая инфекция (ГИ) занимает одно из ведущих мест, что объясняется ее убиквитарным распространением [1, 5]. Герпетическая инфекция – группа заболеваний, обусловленных вирусами простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов. При ГИ поражаются не только эпителиальные, кроветворные, нервные клетки, но и Т-лимфоциты, что приводит к развитию вторичного иммунодефицита и генерализированных форм болезни [1, 2, 6, 7]. Заболеваемость ГИ в общей популяции составляет 650–720 на 100 тыс. населения. Среди ВИЧ-положительных аналогичный показатель выше почти в 10 раз. Поэтому особенно возросла актуальность ГИ в период эпидемии ВИЧ-инфекции в Украине, на фоне которой эта инфекция является оппортунистической и СПИД-индикаторной. Клинические формы ГИ у ВИЧ-положительных пациентов имеют более агрессивный

характер, протекают с частыми рецидивами и системными поражениями, что осложняет течение основного заболевания [3, 8-10]. Значение ВПГ 1/2 как активаторов экспрессии генома ВИЧ в организме больного ВИЧ-инфекцией с прогрессированием иммунодефицита рассматривается многими авторами [4].

Цель нашего исследования – провести ретроспективный анализ течения герпетической инфекции у больных с учетом стадии ВИЧ-инфекции на основании анализа данных медицинских карт стационарных и амбулаторных больных.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 100 больных ВИЧ-инфекцией. В исследуемую группу входили больные на разных стадиях заболевания в возрасте от 18 до 40 лет. I стадия – 24, II – 37, III – 22, IV – 17 больных. Установлено, что среди больных, которые находились на учете в областном Центре борьбы и профилактики ВИЧ/СПИДа, инфицированы ВИЧ парентеральным путем 42 человека, половым – 58. Диагноз ВИЧ-инфекции установлен на основании данных эпидемиологического, клинического и лабораторного обследования, подтверждено двукратным выявлением антител (АТ) к ВИЧ методом иммуноферментного анализа (ИФА). Диагноз ГИ устанавливали на основании выявленных изменений со стороны органов и систем, учитывая политропность возбудителя и генерализированный характер поражений в терминальной стадии заболевания. Этиологическая расшифровка ГИ базировалась на результатах полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Ни одного случая острой ГИ у пациентов с ВИЧ-инфекцией не зарегистрировали. Во всех диагностировали различные формы хронической ГИ, реактивация которой имела место в 38 %, а рецидивирующее течение – в 62 % случаев. Так, ВПГ 1 вызывал рецидивы назального и лабиального герпеса (30 больных), его первые клинические проявления (10 больных), а также гингивостоматит (5 больных) и фаринготонзиллит (2 больных) только в I (21) и II (26) стадиях ВИЧ-инфекции. Количество больных, у которых диагностировали ГИ в указанных стадиях, составляло соответственно 87,4 % и 70,2 %.

ВИЧ-ассоциированная ГИ с поражением кожи и слизистых характеризовалась не только более обильными и распространенными элементами везикулезной сыпи, но и замедленным ее регрессом, продолжительностью более 1 месяца (от 6 до 8 недель). Кроме этого, в 30,7 % больных во II стадии ВИЧ–инфекции наблюдали эрозивно-язвенную форму ГИ – глубокие эрозии с трансформацией в язвы, которые медленно заживали. Следует отметить, что герпетические поражения кожи в виде сгруппированных пузырьков с серозным содержимым отмечали не только в местах их типичной локализации – на губах, крыльях носа. У больных во II стадии ВИЧ-инфекции они распространялись на лоб, щеки,

уши. Поражение слизистой ротоглотки всегда сопровождалось постоянной и выраженной болезненностью, гиперемией, гиперсаливацией, язвенным гингивитом.

Рецидивы лабиального герпеса у ВИЧ-инфицированных больных характеризовались большей частотой и выраженностью клинических проявлений в сравнении с больными, не инфицированными ВИЧ. У инфицированных ВИЧ ежемесячные рецидивы лабиального герпеса регистрировали у 26 больных, каждые 3 месяца они развивались у 20 больных и проявлялись групповыми (12 больных) и множественными (8 больных) везикулами, которые распространялись на щеки и околоушную область. У не инфицированных ВИЧ ежемесячных рецидивов не было, каждые 3 месяца они развивались у 4 больных, а каждые 6 месяцев – у 8. При этом элементы сыпи были единичными, не распространялись за пределы губ.

Рецидивы гингивостоматита сопровождались субфебрилитетом, умеренной интоксикацией, множественными глубокими эрозиями с отеком и гиперемией слизистой оболочки полости рта, тогда как у больных без ВИЧ-инфекции они протекали в более легкой форме, без нарушения общего состояния больного, с менее выраженними изменениями слизистой оболочки.

Данные анамнеза свидетельствуют, что до инфицирования ВИЧ рецидивы лабиального герпеса чаще всего имели место каждые 6 месяцев – у 13 больных, тогда как после инфицирования ВИЧ рецидивы у большинства больных (26) наблюдались ежемесячно.

Генитальный герпес (ГГ) чаще диагностировали у больных в III стадии ВИЧ-инфекции (49,9 %) в сравнении с больными во II стадии (24,3 %) и I (12,0 %). Заболевание имело рецидивирующее течение у 18,9 % больных во II стадии и 40,9 % больных в III стадии ВИЧ–инфекции. Если в I стадии поражались только наружные половые органы, то во II и III – еще и внутренние (вагинит, цервицит) в виде множественных глубоких эрозий и язв. В IV стадии ВИЧ-инфекции проявления ГГ наблюдали в 11,7 % больных в виде поражений только внутренних половых органов (язвенно-некротический вагинит, цервицит). Нередко ГГ проявлялся еще и экстрагенитальными поражениями, которые обнаруживали на ягодицах, задней и внутренней поверхности бедер у каждого второго больного с II и во всех с III и IV стадиями ВИЧ-инфекции. Явлениями тазового ганглионеврита сопровождался ГГ у 5,4 % лиц с II и 18,1 % с III стадией ВИЧ–инфекции. Кроме сыпи на больших и малых половых губах, слизистой влагалища, шейке матки, промежности, ГГ проявлялся язвенным поражением уретры и прямой кишки в III и IV стадиях ВИЧ-инфекции. Герпетический уретрит диагностировали у 13,6 % больных в III стадии, а герпетический проктит – соответственно в 18,1 % и 23,5 % больных в III и IV стадиях заболевания.

Для рецидивов ГГ у ВИЧ-инфицированных больных характерна большая частота и выраженность клинических проявлений, чем у больных не инфицированных ВИЧ. Среди

инфицированных ВИЧ ежемесячные рецидивы ГГ наблюдались у 9 больных, каждые 3 месяца они развивались у 5 больных, проявлялись групповыми (2 больных) и множественными (3 больных) везикулами. Каждые 6 месяцев рецидивы ГГ с множественными элементами сыпи возникали у 2 больных. У не инфицированных ВИЧ ежемесячных рецидивов ГГ не было, регистрировались рецидивы каждые 3 месяца – в 3, каждые 6 месяцев – у 2 больных.

Анализируя данные анамнеза, мы установили, что до инфицирования ВИЧ рецидивы ГГ у больных чаще всего имели место каждые 6 месяцев (8 пациентов), тогда как после инфицирования ВИЧ максимальной была частота ежемесячных рецидивов (9 пациентов).

Диагностировали не только локализированные, но и висцеральные и генерализорованные формы ГИ. Гематогенная диссеминация ВПГ 1 в IV стадии ВИЧ-инфекции приводила к поражениям внутренних органов. Диагностировали эзофагит у 29,4 %, а интерстициальную пневмонию – 17,6 % больных. У всех больных пневмония сочеталась с эзофагитом. Генерализация ГИ на фоне выраженного ВИЧ-иммунодефицита сопровождалась поражением ЦНС. Оно проявилось в 17,6 % больных подострым энцефалитом, который был непосредственной причиной смерти. Тяжесть энцефалита обусловлена его некротическим характером.

Клинически у этих больных не наблюдали проявлений общей интоксикации и менингеальных симптомов. Очагово-неврологическая симптоматика развивалась постепенно, проявлялась различными расстройствами сознания с формированием симптомов поражения лобных, височных и теменных отделов мозга. О локальном и мозаичном поражение коры головного мозга свидетельствовали нарушение восприятия, мышления и памяти. Типичными клиническими проявлениями энцефалита были симптомы поражения передних отделов головного мозга – психические расстройства (афазия, дисфазия), агнозия, амнезия, центральные гемипарезы, а также невриты и плегия.

Ликвор при исследовании был прозрачным, бесцветным, ликворное давление нормальное или несколько повышено, плеоцитоз не превышал сотни клеток в 1 мкл, преобладали лимфоциты, белок в пределах нормы, белково-клеточной диссоциации не наблюдалось. По результатам МРТ выявляли гиподенсивные очаги размерами от 1,5 до 5 см в диаметре с локализацией в левой височно-теменной, правой лобной и затылочной долях. Очаги имели неправильную форму, с нечеткими контурами, незначительным перифокальным отеком и геморрагическим пропитыванием.

У больных, умерших от энцефалита, при гистиологическом исследовании тканей головного мозга обнаружили выраженные структурные изменения в сосудах и нервных клетках, которые возникли на фоне отека-набухания головного мозга. Энцефалит

характеризовался преимущественно некротическими изменениями с образованием очагов деструкции в сером веществе передних отделов головного мозга (медио-базальных, лобных, височных и теменных) и воспалительной реакцией различной степени выраженности. В меньшей степени поражались оболочки мозга. Мягкие оболочки были утолщены, набухшие, умеренно инфильтрованны гистиоцитарными элементами, лимфоидными клетками, реже нейтрофильными лейкоцитами. Отмечались геморрагии и субарахноидальные кровоизлияния, глубокая дистрофия нейронов: гомогенизация и гиперхромия цитоплазмы, перераспределение хроматина в ядрах нейронов, их пикноз, лизис и гибель нервных клеток. Обнаруживали зоны выпадения нейронов и очаги некроза нервной ткани. В сосудах различного калибра, чаще в капиллярах, во всех случаях наблюдали проявления ДВС-агрегации эритроцитов, сладж и формирование тромбов, наличие геморрагий без периваскулярной инфильтрации.

У таких пациентов наблюдали очагово-некротические изменения в печени и надпочечниках, подобные очаги некрозов на слизистой оболочке ротовой полости, в легких – отек стенок альвеол, интерстициальную пневмонию.

Учитывая очень широкий спектр поражений – от кожи и слизистых оболочек до внутренних органов и ЦНС, диагностика ГИ на фоне ВИЧ-инфекции достаточно сложна. Поэтому без лабораторного подтверждения диагноза у таких больных она невозможна. При этом обнаружение вируса и его антигенов является основным, а антител к вирусу – вспомогательным методом диагностики ГИ.

Нами проанализированы серологические маркеры ВИЧ-ассоциированной ГИ в зависимости от числа $CD4^+$ Т-лимфоцитов у больных без иммунодефицита (>500), с умеренным (500–350), выраженным (350-200) и глубоким (<200) иммунодефицитом.

Установлено, что титры IgG к ВПГ 1/2 у пациентов с ВИЧ-ассоциированной ГИ были разными. Их уровень в большинстве случаев был умеренным (50–100 МЕ/мл) – 51,0±5,0 %, значительно реже низким (<50 МЕ/мл) – 27,0±4,4 % и высоким (>100 МЕ/мл) – 22,0±4,1 %. Наблюдали зависимость диагностических уровней IgG к ВПГ 1/2 от наличия иммунодефицита, обусловленного ВИЧ, и степени его тяжести. Высокий специфический гуморальный ответ на ГИ давали только больные без иммунодефицита (22,0±4,1 %), умеренный – больные с умеренным иммунодефицитом (40,0±4,9 %), незначительный процент с выраженным иммунодефицитом (3,0±1,7 из 13,0±3,4 %) и без иммунодефицита (8,0±2,7 из 0,0±4,6 %). Низкий гуморальний ответ на ГИ характерен для пациентов с глубоким иммунодефицитом (17,0±3,7 %) и большинства с выраженным иммунодефицитом (10,0±3,0 из 13,0±3,4 %).

Таким образом, диагностика ВИЧ-ассоциированной ГИ сопровождается значительными трудностями. Они связаны со сложностью верификации диагноза при помощи специфических серологических маркеров на фоне иммунодефицита. Угнетение синтеза противогерпетических антител класса IgG, низкие их титры у ВИЧ-положительных маскируют истинную частоту активных форм ГИ. Изучение специфических лабораторных маркеров ГИ у ВИЧ-инфицированных показало, что на основании только серологических обследований невозможно установить активность инфекционного процесса и определить тактику лечения больных.

Наиболее информативными являются результаты ПЦР, позволяющие своевременно выявлять активные формы инфекции, что имеет принципиальное значение для тактики лечения больных. Одновременно с серологическими обследованиями выявляли ДНК ВПГ 1/2 методом ПЦР. Герпес кожи и слизистых оболочек подтверждали методом ПЦР в 10,0 % пациентов с поражением слизистой ротоглотки и полости рта у 15,0 % пациентов с нетипичным поражением кожи (эрозивно-язвенным, геморрагически-некротическим, импетигоподобным). В 75,0 % случаев при типичном характера сыпи на коже в виде везикул диагноз не вызывал сомнения. У больных с ГГ чаще получали положительные результаты ПЦР при исследовании материала из влагалища и цервикального канала (соответственно 56,3 и 43,7 %), значительно реже – из прямой кишки и уретры (соответственно 12,5 и 9,38 %).

Положительные результаты ПЦР при исследовании крови, подтверждающие вирусемию и свидетельствующие о репликации ВПГ на системном уровне, получили в 62,5 % больных с генерализованной ГИ. Вирусемия сопровождалась герпетическим эзофагитом (62,5 %), пневмонией (37,5 %), проктитом (25,0 %). Поражались не только пищевод, легкие, прямая кишка, но и ЦНС. Герпетическая этиология энцефалита подтверждена у 100 % больных с генерализованной ГИ при исследовании ликвора методом ПЦР.

Ассоциированную с ВИЧ-инфекцией ГИ следует, по нашему мнению, называть не только СПИД-ассоциированным заболеванием, а суперинфекцией, патогенетически связанной с ВИЧ-инфекцией. На фоне вторичного иммунодефицита, обусловленного ВИЧ, ГИ приобретает генерализированный характер с множественными поражениями внутренних органов и ЦНС. Если в организме здорового иммунокомпетентного человека иммунные механизмы контролируют персистенцию ВПГ в паравертебральных нервных ганглиях, обеспечивая латентную форму ГИ, то на фоне ВИЧ-инфекции, сопровождающейся выраженным иммунодефицитом, ГИ приобретает рецидивное, манифестное течение с системными поражениями, генерализацией инфекционного процесса.

На основании анализа течения и диагностики ВИЧ-ассоциированной ГИ можно сделать следующие **выводы:**

1. Течение ГИ зависит от стадии ВИЧ-инфекции. У больных в I и II стадиях заболевания диагностировали только локализованные формы ГИ с поражением кожи, слизистой ротоглотки, гениталий, которые отличались рецидивирующим течением, склонностью элементов сыпи к распространению.

2. Клиника ГИ у больных в III и IV стадиях ВИЧ-инфекции полиморфная и проявляется поражениями внутренних органов, которые не наблюдаются у пациентов с ГИ без ВИЧ-инфекции. В условиях иммунодефицита ВИЧ-этиологии ГИ приобретает системный, нередко генерализированный характер с поражением внутренних органов (эзофагит, пневмония, проктит), ЦНС (энцефалит), характеризуется тяжелым и часто является непосредственной причиной смерти больных СПИДом.

3. Как СПИД индикаторное заболевание следует рассматривать и локализованные формы ГИ – лабиальный и генитальный герпес – при эрозивно-язвенном, диссиминированном характере поражений продолжительностью более 1 месяца.

4. Для своевременной диагностики генерализованных форм ГИ необходимо использовать метод ПЦР, диагностическая информативность которого при исследовании крови составляет 62,5 %, а ликвора у больных энцефалитом – 100 %. Диагностическая информативность ПЦР при исследовании материала из влагалища и цервикального канала составляет 100 % у больных с герпетическим цервицитом и вагинитом.

Список литературы

1. Бабий Н.А. Ко-инфекции вирусного генеза у больных ВИЧ-инфекцией / Н.А. Бабий, А.М. Щербинская // Инфекционные болезни. – 2007. – № 2. – С. 23–26.

2. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XX века / И.Ф. Баринский // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 202–204.

3. Запорожан В.Н. ВИЧ-инфекция и СПИД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряев. Изд. перераб. и доп. – Киев: Здоровье, 2004. – 636 с.

4. Казмирчук В.Е. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев – М.: Феникс, 2009. – 247 с.

5. Казмирчук В.Е. Клиническая иммунология и аллергология / В.Е. Казмирчук, Л.В. Калюжная Л.Д. Ассоциации инфекций, передающихся половым путем у ВИЧ-инфицированных / Л.Д. Калюжная, Л.В. Гречанський // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2004. – № 1.– С. 78–80.

6. Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции человека / Л.А. Панченко, И.И. Торяник, Н.Г. Попова [и др.]. // Инфекционные болезни. – 2006. – № 3. – С. 62–66.
7. Малый В.П. СПИД-ассоциированные инфекции и инвазии: учебное пособие / В.П. Малый, И.С. Кратенко. – Харьков: Фолио, 2007. – 287 с.
8. Маричев И.Л. Герпесвирусы-СПИД маркерные заболевания / И.Л. Маричев // Современные инфекции. – 2005. – № 3–4. – С.55–59.
9. Маричев И.Л. Герпетическая инфекция у ВИЧ-инфицированных / И.Л. Маричев / Инфекционные болезни. – 2006. – № 2. – С.15–17.
10. Медико-профилактические аспекты ВИЧ-инфекции и СПИДа в врачебной практике / Б.М. Дикий, И.Г. Грижак, А.Д. Щербинская [и др.]. – Киев: Изд-во ИФДМУ, 2007. – 236 с.

Рецензенты:

Дикий Б.Н., д.м.н., професор кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Государственного высшего ученого заведения «Ивано-Франковский национальный медицинский университет» МОЗ Украины, г. Ивано-Франковск.

Пришляк А.Я., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Государственного высшего ученого заведения «Ивано-Франковский национальный медицинский университет» г. Ивано-Франковск.