

Клинический случай тяжелой ветряной оспы с летальным исходом у пациента с трансплантированной почкой

Н.Ф. Фролова^{1,2}, Р.Ф. Сайфуллин^{1,3}, Л.Ю. Артюхина¹, И.Г. Маймасов¹, Е.А. Калугин¹, Р.Т. Исхаков¹, Е.С. Буханцова³, О.Ю. Евсюков^{1,3}

¹ ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», ул. Пехотная, д. 3, 123182, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, 127473, Москва, Российская Федерация

³ ФGAOУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, улица Островитянова, д. 1, 117997, Москва, Российская Федерация

Для цитирования: Фролова Н.Ф., Сайфуллин Р.Ф., Артюхина Л.Ю. и соавт. Клинический случай тяжелой ветряной оспы с летальным исходом у пациента с трансплантированной почкой. Нефрология и диализ. 2023. 25(2):303-312. doi: 10.28996/2618-9801-2023-2-303-312

A case of fatal severe chickenpox in a patient with a kidney transplant

N.F. Frolova^{1,2}, R.F. Sayfullin^{1,3}, L.Y. Artukhina¹, I.G. Maymasov¹, E.A. Kalugin¹, R.T. Ishakov¹, E.S. Bukhantsova³, O.Y. Evsyukov^{1,3}

¹ Municipal Clinical Hospital No.52, Pekhotnaya str., 3, 123182, Moscow, Russian Federation

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya Str., 20, bld. 1, 127473, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova str, 1, 117997, Moscow, Russian Federation

For citation: Frolova N.F., Sayfullin R.F., Artukhina L.Y. et al. A case of fatal severe chickenpox in a patient with a kidney transplant. Nephrology and Dialysis. 2023. 25(2):303-312. doi: 10.28996/2618-9801-2023-2-303-312

Ключевые слова: ветряная оспа, *Varicella zoster*, иммунокомпрометированные пациенты, трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия

Резюме

Инфекция, вызванная вирусом *Varicella zoster* (VZV), представляет собой значительную проблему для иммунокомпрометированных лиц, например пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированных, пациентов с иммунодефицитом. Наиболее часто VZV-инфекция у данной группы пациентов протекает как реактивация хронической инфекции, в виде проявлений опоясывающего герпеса с возможным генерализованным течением. Однако возможно и первичное инфицирование с развитием ветряной оспы, нередко протекающей тяжело и с развитием осложнений, приводящих к летальному исходу.

Адрес для переписки: Сайфуллин Руслан Фаридович

e-mail: ppsaifullin@rambler.ru

Corresponding author: Dr. Ruslan Sayfullin

e-mail: ppsaifullin@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0191-3728>

В статье представлен клинический случай тяжелого течения ветряной оспы, осложненный развитием сепсиса и последующим летальным исходом у взрослого пациента с трансплантированной почкой на фоне иммуносупрессивной терапии.

Заболевание протекало нетипично, с четырёхдневным продромальным периодом и дальнейшим стремительным развитием клинической картины с одновременным наличием проявлений типичной, геморрагической и висцеральной форм ветряной оспы. Нетипичным было и распространение сыпи – преимущественно на коже головы, верхних конечностей и верхней части туловища, причем на коже головы элементы были представлены везикулами и пустулами, а начиная от шеи до околопупочной области – в виде везикул с геморрагическим содержимым. Вторичное бактериальное инфицирование элементов сыпи присоединилось на 3-и сутки от появления сыпи с дальнейшим развитием септического состояния. Диагноз был подтвержден ПЦР-исследованием содержимого пустул и отсутствием антител класса IgG к вирусу *Varicella zoster*. Генерализация вторичной бактериальной инфекции была подтверждена высевом одинаковых возбудителей в содержимом пустул и моче. На фоне проводимой терапии, включавшей применение ацикловира и массивную антибактериальную терапию, состояние пациента продолжало ухудшаться и на 9-е сутки от начала заболевания наступил летальный исход.

Данный клинический случай демонстрирует возможные сложности диагностики и ведения ветряной оспы у иммунокомпрометированных пациентов, подчеркивает необходимость разработки и внедрения профилактических мероприятий для данной когорты пациентов.

Abstract

Infection caused by the *Varicella zoster virus* (VZV) is a significant problem for immunocompromised individuals such as patients receiving immunosuppressive therapy, patients with immunodeficiency or HIV infection. Most often, VZV infection in this group of patients represents a reactivation of chronic infection, in the form of herpes zoster with a possible generalization. However, primary infection is also possible with the development of chickenpox, which is often severe, and with the development of complications leading to death.

The article represents a clinical case of severe chickenpox complicated by the development of sepsis and subsequent death in an adult patient with a kidney transplant on the background of immunosuppressive therapy.

The disease proceeded atypically, with a four-day prodromal period and further rapid development of the clinical picture with the simultaneous presence of manifestations of typical, hemorrhagic, and visceral forms of chickenpox. The spread of the rash was also atypical – mainly on the head, upper extremities, and upper trunk. On the scalp and face the elements were represented by vesicles and pustules, and from the neck to the umbilical region – in the form of vesicles with hemorrhagic contents. Secondary bacterial infection of the rash elements was joined on the 3rd day from the appearance of the rash with the further development of the septic condition. The diagnosis was confirmed by PCR of the contents of the pustules and the absence of IgG class antibodies to the *Varicella zoster virus*. The generalization of secondary bacterial infection was confirmed by seeding the same pathogens in the contents of pustules and urine. Against the background of ongoing therapy, which included the use of acyclovir and massive antibacterial therapy, the patient's condition continued to deteriorate, and on the 9th day from the disease onset, a fatal outcome occurred.

This clinical case demonstrates the possible difficulties in the diagnosis and management of chickenpox in immunocompromised patients, and emphasizes the need to develop and implement preventive measures for this cohort of patients.

Key words: chickenpox, *Varicella zoster*, immunocompromised patients, kidney transplant, immunosuppressive therapy

Введение

Проблема прогрессирующей почечной недостаточности у пациентов с хроническими болезнями почек остается актуальной по настоящее время [1]. Для пациентов с терминальной почечной недостаточностью предпочтительным методом лечения является трансплантация почки, которая улучшает качество и продолжительность жизни пациента. Однако успешная трансплантация требует проведе-

ния длительной иммуносупрессивной терапии для предотвращения отторжения аллотрансплантата, что неразрывно связано с повышенным риском развития инфекционно-воспалительных заболеваний [2, 3]. В частности, вирусные инфекции у реципиентов после трансплантации почки являются одной из основных причин заболеваемости и смертности [4-6]. Пациенты могут инфицироваться вирусными инфекциями посредством общения с людьми, через донорский орган, кровь или путем реактивации ла-

тентных инфекций [7]. Индивидуальный риск развития инфекции после перенесенной трансплантации определяется соотношением между эпидемиологическим воздействием на человека и иммунным статусом, которые определяют развитие инфекционных заболеваний, и проведение иммуносупрессивной терапии значительно увеличивает этот риск [8]. Наиболее типичными вирусными инфекциями для реципиентов трансплантатов являются герпес-вирусы, гепатиты В и С, ВИЧ, а также папилломавирусы [2, 5].

Среди герпес-вирусов у иммунокомпрометированных пациентов наиболее часто встречаются цитомегаловирус (ЦМВ), простой герпес 1,2 типа, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), редко вирус ветряной оспы (Varicella Zoster virus, VZV) [8, 9]. Вирус ветряной оспы – это повсеместно распространенный альфа-герпесвирус. Заражение происходит воздушно-капельным путем или при контакте с жидкостями, содержащими вирус. Первичное инфицирование приводит к развитию ветряной оспы, после чего вирус переходит в латентное состояние локализуясь в ганглионарных нейронах. В случае реактивации VZV вызывает опоясывающий лишай [10, 11]. Частота реактивации VZV-инфекции у пациентов с трансплантированными органами составляет от 1% до 12% [12, 13]. В то же время, в случае отсутствия предшествующего инфицирования VZV, у иммунокомпрометированных пациентов возможно развитие первичного инфицирования в виде ветряной оспы [14].

Классической и отличительной особенностью ветряной оспы является везикулярная сыпь. Вовлечение в процесс висцеральных органов встречается редко, может проявляться как гепатит, пневмония и, реже, панкреатит [10]. Атипичное течение включает наличие болей в животе, как раннего симптома течения заболевания до появления сыпи и диссеминированное поражение без сыпи или до ее появления. Случаи тяжелого течения и мультиорганный поражения висцеральных органов могут быть фатальными [15].

Мы хотим представить клинический случай больного с ХБП после трансплантации почки, находящегося на иммуносупрессивной терапии и развившего диссеминированную форму ветряной оспы с летальным исходом.

Материалы и методы

Описание клинического случая летального исхода ветряной оспы у пациента с почечным трансплантатом, получавшим иммуносупрессивную терапию, находившегося на лечении в ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» в июне 2022 года. Проведена оценка клинических, лабораторных, инструментальных данных. Пациенту при поступлении и в динамике были выполнены: общий (клинический) анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови,

определение концентрации прокальцитонина, циклоспорина. В рамках этиологической диагностики пациенту было выполнено комплексное бактериологическое исследование (посевы крови, мочи, содержимого пустул), определение ДНК герпес-вирусов в крови, определение антител к вирусу Varicella Zoster. В рамках инструментальной диагностики пациенту были выполнены: электрокардиограмма, ультразвуковые исследования различных анатомических областей, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки и брюшной полости.

Результаты

39-летний мужчина поступил в приемное отделение (ГБУЗ «ГКБ №52») 20.06.2022г. с жалобами на слабость, боли в поясничной области, повышение температуры тела до 38°C, позывы на мочеиспускание, обильные высыпания на коже лица, волосистой части головы, плечах, груди, передней брюшной стенки до лобка. Головную боль, боль в горле, груди, животе, насморк, тошноту, рвоту, диарею, кровоточивость слизистых отрицал.

Из анамнеза известно, что с возраста 1 года выявлялась микрогематурия, наблюдался нефрологом по месту жительства. В 16 лет выявлена почечная недостаточность, в возрасте 23 лет диагностирована ХБП С5, начато лечение программным гемодиализом. В 2005 г. выполнена родственная трансплантация почки от отца. Функция трансплантата немедленная. В дальнейшем получал иммуносупрессивную терапию: циклоспорин, микофенолат, метилпреднизолон. В 2013 г. был госпитализирован в ГКБ №52, в связи с дисфункцией трансплантата, морфологически подтвержден криз отторжения. Проводилась пульс-терапия метил-преднизолоном, с положительным эффектом. В дальнейшем наблюдался амбулаторно, госпитализаций не было. Концентрация креатинина в сыворотке крови сохранялась на уровне 180-190 мкмоль/л. В июне 2021 был госпитализирован в ГКБ №52 в связи с COVID-19. В рамках терапии COVID-19 получал олокизумаб, тоцилизумаб, проведено 3 сеанса терапевтического плазмообмена. На фоне течения COVID-19 был выявлен тромбоз общей бедренной вены справа, получал антикоагулянтную терапию. Выписан с выздоровлением. После выписки наблюдался нефрологом в амбулаторных условиях, концентрация креатинина сохранялась на уровне 200 мкмоль/л, циклоспорина от 95 до 120 нг/мл.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что ранее пациент ветряной оспой не болел, привит не был. Контакт с больными с ветряной оспой или другими высыпаниями в пределах 21 дня до начала заболевания пациент отрицал, однако в детском саду, который посещал ребенок пациента, с 13.06.2022 был введен карантин по ветряной оспе.

Настоящее заболевание началось 15.06.2022 с появления болей при отведении правой руки с иррадиацией в правую лопаточную область. Вечером 17.06.2022, после физической нагрузки пациент почувствовал дискомфорт в области поясницы. 18.06.2022 дискомфорт перерос в боли в поясничной области, самостоятельно выполнил инъекцию метамизола натрия внутримышечно, с кратковременным положительным эффектом. В ночь с 17.06 на 18.06.2022 пациент отметил появление высыпаний на коже лица. 18-20.06.2022 нарастают боли в пояснице, высыпания распространились на кожу шеи, туловища, плеч, появилась выраженная слабость. 20.06.2022 (6-й день заболевания) пациент вызвал бригаду скорой медицинской помощи, госпитализирован в ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ».

При поступлении состояние средней тяжести, пациент в сознании, менингеальной и очаговой симптоматики нет. Аксилярная температура 38,4°C, SpO₂ 97%, ЧД 17/мин., ЧСС 97 уд/мин., АД 130/80 мм рт.ст. На коже волосистой части головы (рисунок 1), лица, частично области шеи – обильная везикуло-пустулезная сыпь, часть элементов покрыта серозными корочками. На коже подбородочной области количество пустул наиболее обильно, часть пустул – по типу остеофолликулита (рисунок 2). Начиная от кожи шеи, с центробежным распространением на туловище, плечи, предплечья и переднюю брюшную стенку до лобка сыпь представлена геморрагическими элементами – везикулы с геморрагическим содержимым, петехии, местами сливные (рисунок 3). На коже поясничной области, бёдер и голени множественные гематомы. Веки отечны, склеры гиперемированы. На слизистой оболочке ротоглотки отмечается необильная энантема в виде афт. Миндалины не увеличены. Носовое дыхание сохранено, отделяемого нет. Кашля нет. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный, доступен пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. В левой подвздошной области пальпируется трансплантат почки, плотно-эластической консистенции, безболезненный. Симптом поколачивания положительный с обеих сторон. Жалобы на учащенные позывы на мочеиспускание. Стул не нарушен.

В общем анализе крови, выполненном при поступлении (20.06.2022), выявлена умеренная тромбоцитопения, лейкоцитоз с выраженным абсолютным нейтрофилезом и умеренной абсолютной лимфопенией. Дальнейшая динамика показателей гемограммы приведена в таблице 1.

В биохимическом анализе крови, выполненном при поступлении (20.06.22), выявлено значительное повышение активности лактатдегидрогеназы (1229 ЕД/л, N <248), умеренное повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ приглушены 122 ЕД/л при N <50, АЛТ – 88,4 ЕД/л



Рис. 1. Высыпания на коже волосистой части головы от 22.06.2022

Fig. 1. Rashes on the scalp on 06.22.2022



Рис. 2. Высыпания в подбородочной области от 22.06.2022

Fig. 2. Rashes in the mandibular area on 06.22.2022



Рис. 3. Высыпания на коже живота от 22.06.2022

Fig. 3. Rashes on the skin of the abdomen 22.06.2022

Таблица 1 | Table 1

Результаты лабораторных исследований в динамике
The results of laboratory tests in dynamics

Показатель	20.06.22 11:45	20.06.22 17:50	22.06.22 08:20	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	145	143	160	130-160
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,01	5,03	5,70	4,0-5,0
Гематокрит, %	42,6	43,3	49,9	40,0-48,0
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	156	97	66	180-320
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	15,9	20,1	17,8	4,0-9,0
Нейтрофилы, абс., 10 ⁹ /л	14,3	18,0	15,4	2,0-7,5
Лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л	1,1	1,7	1,4	1,2-3,0
Альбумин, г/л	41,0	-	35,0	35,0-52,0
Креатинин, скмоль/л	224	264	318	74-110
Мочевина, ммоль/л	17,1	23,8	23,7	2,8-7,2
АСТ, Ед/л	122	-	1327	<50
АЛТ, Ед/л	88	-	512	<50
Билирубин общий, мкмоль/л	15,9	-	12,1	5,0-21,0
ЛДГ, Ед/л	1229	2905	6678	<248
Ферритин, мкг/л	1524	-	-	20-250
СРБ, мг/л	5,9	6,4	144,0	<6,0
Протромбиновое время, сек.	11,4	-	23,4	11,5-14,8
Фибриноген, г/л	4,38	-	1,56	2,76-4,71
АЧТВ, сек	25,1	-	46,3	25,1-36,5
Д-димеры, мг/л (FEU)	17,54	-	-	<0,50

при N <50), повышение концентрации ферритина (1524 мкг/л при N 20-250), лактата (3,5 ммоль/л, при N 0,5-2,2), креатинина (224 мкмоль/л, N <110), мочевины (17,1 ммоль/л, N <7,2), мочевой кислоты (578 мкмоль/л при N <428). Концентрации глюкозы, общего белка, альбумина, С-реактивного белка в пределах референсных значений. В коагулограмме отмечается незначительное укорочение протромбинового времени (11,4 сек при N 11,5-14,8), АЧТВ на нижней границе нормы (25,1 сек при N 25,1-36,5), значительное увеличение концентрации Д-димеров (17,54 мг/л фибриноген-эквивалентных единиц (FEU) при N <0,50). АЧТВ и фибриноген в пределах референсных значений. Дальнейшая динамика показателей биохимических и коагулологических исследований приведена в таблице 1.

В общем анализе мочи, выполненном при поступлении (20.06.2022) отмечается протеинурия до 0,7 г/л, других отклонений не выявлено.

При ПЦР-исследовании мазка глоточных смывов от 20.06.2022 генетический материал SARS-CoV-2 не обнаружен.

На компьютерной томограмме органов грудной полости, выполненной при поступлении (20.06.2022), патологических изменений не выявлено. Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почечный трансплантат в левой подвздошной области, определяется пиелоретероэктазия, диффузные изменения и единичным

кистозным образованием паренхимы. Отмечаются диффузные изменения поджелудочной железы по типу жировой инфильтрации, увеличения печени и селезенки не выявлено.

При поступлении выставлен диагноз: хронический гломерулонефрит. Терминальная хроническая почечная недостаточность. Аллогенная трансплантация почки от 2005 г. Дисфункция трансплантата от 2013 г. Состояние на фоне постоянной иммуносупрессивной терапии. Артериальная гипертензия 3 ст., 3 ст., риск 4. Госпитализирован в нефрологическое отделение ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ».

После поступления (6-й день болезни) пациенту начата инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, выполнена инъекция метамизола натрия с целью анальгезии, продолжен прием метил-преднизолона в дозе 4 мг/сут и циклоспорина в дозе 175 мг/сут.

21.06.2022 пациент был проконсультирован дерматологом, учитывая обширные пустулезные высыпания, предположено течение пиодермии, высказано предположение о септическом состоянии.

Для уточнения влияния иммуносупрессивной терапии на состояние больного 21.06.22 (7-й день болезни) проведено определение концентрации циклоспорина – 635,9 нг/мл (предыдущий результат при амбулаторном посещении 06.06.22 – 98,5 нг/мл).

На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных выставлен основной диагноз:

Хронический гломерулонефрит. Терминальная хроническая почечная недостаточность. Состояние после родственной трансплантации почки от 21.12.2005 г. Состояние на постоянной иммуносупрессивной терапии. Осложнение основного диагноза: Дисфункция трансплантата. Стафилодермия, пиодермия, сепсис. Орофарингеальный кандидоз. Артериальная гипертензия 3 ст., 3 ст., риск 4. Вторичный гиперпаратиреоз.

С учетом иммуносупрессивного состояния и развития пиодермии, 21.06.22 пациенту была назначена антибактериальная терапия (цефазолин, линезолид), противогрибковая терапия (амфотерицин В).

На фоне проводимой терапии к утру 22.06.22 состояние пациента без положительной динамики, сохраняется субфебрильная температура, выраженные боли в пояснице, в связи с чем в ночь с 21.06.22 на 22.06.22 получил инъекцию трамадола и дексаметазона, с умеренным положительным эффектом.

Учитывая отсутствие положительной динамики, проведено дообследование.

В общем анализе крови от 22.06.22 (8-й день болезни) отмечается увеличение гематокрита (таблица 1), сохраняющийся лейкоцитоз за счет абсолютной нейтрофилии, нарастание тромбоцитопении. В биохимическом исследовании крови отмечается значительное нарастание концентрации СРБ, креатинина, мочевины, активности печеночных трансаминаз, лактатдегидрогеназы (таблица 1). В коагулологическом исследовании крови отмечается удлинение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение международного нормализованного отношения, снижение концентрации фибриногена. Значение Д-димера за пределами линейности анализатора (таблица 1).

В рамках исключения аутоиммунных заболеваний выполнено определение аутоантител к циклическому цитрулинированному пептиду, к ядерным антигенам, кардиолипину, миелопероксидазе, протеиназе-3, антигенам базальной мембраны клубочков, бета-2-гликопротеиду, определение криоглобулинов. Получены отрицательные результаты.

Днем 22.06.22 пациент повторно проконсультирован дерматологом, учитывая характер сыпи заподозрено течение герпетической инфекции. Содержимое пустул отправлено на микробиологическое исследование и ПЦР-исследование на вирусы герпеса (вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Varicella Zoster, вирусы герпеса 6 и 8 типов). Цельная кровь направлена на ПЦР-исследование на ЦМВ и ВЭБ, сыворотка крови отправлена на определение антител IgM и IgG к вирусу Varicella Zoster. Выполнена проба Тцанка, микроскопически обнаружены многоядерные акантоциты, характерные для герпетической инфекции (рисунок 4). К терапии был добавлен ацикловир, отменен амфотерицин В.

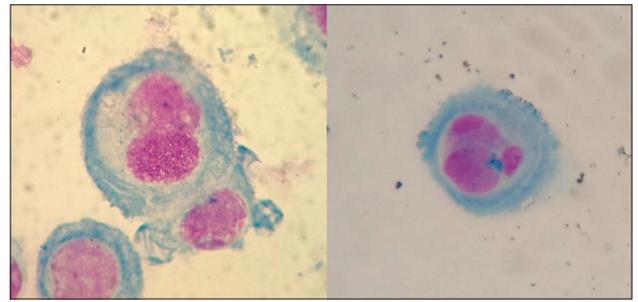


Рис. 4. Многоядерные гигантские клетки («клетки Тцанка»), мазок с основания пустулы, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 4. Multinucleated giant cells ("Tzanck cells"), smear from pustule base, hematoxylin and eosin staining, $\times 400$ magnification

К 18.00 получен результат определения концентрации прокальцитонина $>13,0$ нг/мл ($N < 0,5$ нг/мл). Учитывая нарастание концентрации маркеров воспаления в динамике, антибактериальная терапия была скорректирована: цефазолин заменен на амоксициллин + сульбактам, прием линезолида продолжен.

К 22:30 22.06.22 отмечается ухудшение состояния в виде появления выраженной одышки (ЧД 26 в 1 мин., SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом – 86%), снижения артериального давления до 90/70 мм рт.ст., Учитывая появление дыхательной недостаточности на фоне снижения артериального давления, выполнена электрокардиография, ЧСС до 100 уд/мин, выявлена элевация сегмента ST в отведениях II, III, AVF, V5, V6 до 1-2 мм. Выполнено определение концентрации тропонина I – 0,69 нг/мл ($N < 0,20$).

В связи с нарастанием дыхательной недостаточности в 23.00 пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Начата респираторная поддержка в виде инсуффляции кислорода со скоростью 10 л/мин. С FiO₂ 40%. На фоне респираторной поддержки SpO₂ – 95%. Учитывая клиническое ухудшение и подозрение на развитие септического шока повторно скорректирована антибактериальная терапия: амоксициллин + сульбактам заменен на полимиксин В и цефепим + сульбактам, прием линезолида продолжен. Проводилась интенсивная инфузионная терапия. Выполнена установка диализного центрального венозного катетера, начато проведение продолжительной гемодиализации.

На фоне проводимой терапии состояние с отрицательной динамикой, к 01.00 23.06.22 отмечается нарастание дыхательной недостаточности, пациенту выполнена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких в режиме SIMV – PS. с параметрами РЕЕР – 6 см. вод. ст., FiO₂ – 100 %, Pins – 12. Пациент проконсультирован кардиологом, учитывая изменения на ЭКГ, повышение концентрации тропонина I диагностирован инфаркт миокарда 2 типа. К терапии добавлены эпинефрин, норадреналин, атропин, преднизолон, фуросемид,

транексамовая кислота, менадиона натрия бисульфит. Учитывая прогрессирование тромбоцитопении в динамике, планировалась трансфузия концентрата тромбоцитов, криопреципитата плазмы. В 01.30 23.06.22 у пациента зафиксирована асистолия, немедленно начаты реанимационные мероприятия, проводимые в течение 30 минут без эффекта, в 02.00 констатирована биологическая смерть.

После смерти пациента получены результаты микробиологических и молекулярно-генетических исследований. Из отделяемого пупка высеян *Staphylococcus aureus* в концентрации 10^7 КОЕ/мл, устойчивый к ампициллину и пенициллину, умеренно устойчивый к ципрофлоксацину и левофлоксацину. В моче выявлен рост *Staphylococcus aureus* в концентрации 10^3 КОЕ/мл, умеренно устойчивый к ципрофлоксацину и левофлоксацину. В крови выявлена ДНК ЦМВ, ВЭБ, из содержимого пупка выделена ДНК вируса *Varicella Zoster*, ДНК вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, вирусов герпеса 6 и 8 типов не обнаружено. Антител IgM и IgG к вирусу *Varicella Zoster* в сыворотке крови не обнаружено.

На основании патологоанатомического вскрытия и результатов лабораторных исследований установлено, что смерть наступила от осложнений течения генерализованной VZV-инфекции, при проведении вскрытия и дальнейшего гистологического исследования обнаружены характерные для VZV-инфекции проявления.

Печень была увеличена в размерах, сохранной анатомической формы, с гладкой и блестящей поверхностью, покрытой тонкой полупрозрачной капсулой, ткань бледно-желтовато-коричневая с темно-красным крапом и кровоизлияниями бурого цвета (рисунок 5). При гистологическом исследовании – на фоне дилатации центральных венул и очаговой вакуольной дистрофии гепатоцитов имеются отдельные поодиночно расположенные крупные клетки с признаками вирусного цитопатического повреждения, с увеличенными гиперхромными ядрами, образованием ядерных «симпластов» (рисунок 6).

На слизистой оболочке пищевода определялись множественные очаги кровоизлияний, эрозии и язвы неправильной формы, темно-бурого цвета (рисунок 7). Микроскопически в слизистой оболочке пищевода определялись острые эрозии с кровоизлияниями, лимфоидной и плазмоцитарной инфильтрацией. В покровном многослойном плоском эпителии признаки вирусной цитопатии (в том числе, клеточный и ядерный плеоморфизм с внутриядерными включениями, признаками апоптоза) (рисунок 8).

Микроскопически в эпидермисе неравномерно нарушена стратификация слоев: в мальпигиевом слое преобладают эпителиальные клетки с признаками вакуольной и баллонной дистрофии, полиморфными гиперхромными ядрами, апоптотическими фигурами, часть клеточных ядер формирует



Рис. 5. Макропрепарат печени. Описание в тексте
Fig. 5. Macroscopic changes of the liver. Described in text

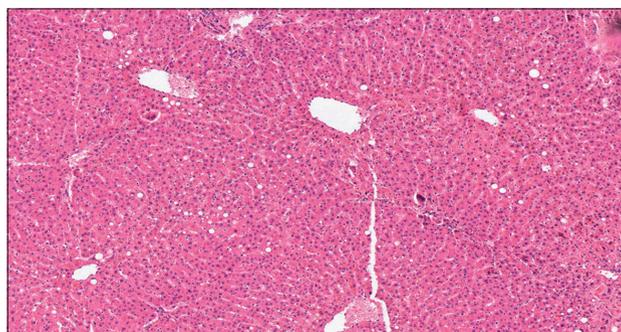


Рис. 6. Микропрепарат печени, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200. Описание в тексте
Fig. 6. Micrograph of the liver, hematoxylin and eosin staining, x200 magnification. Description in the text



Рис. 7. Макропрепарат пищевода
Fig. 7. Macroscopic changes of the esophagus. Described in text

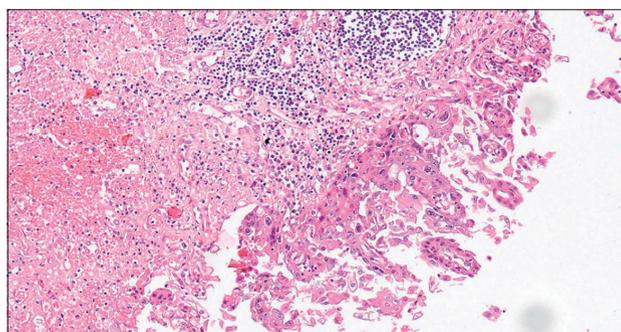


Рис. 8. Микропрепарат пищевода, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x400. Описание в тексте
Fig. 8. Micrograph of the esophagus, hematoxylin and eosin staining, x400 magnification. Description in the text

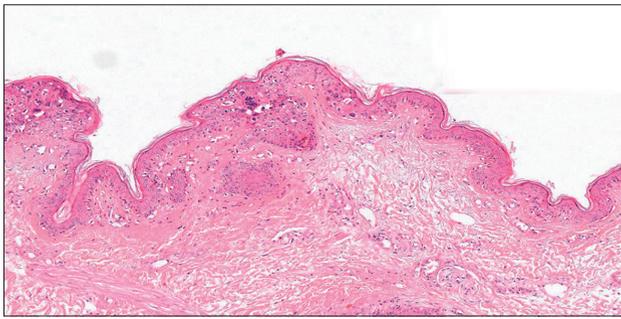


Рис. 9. Микропрепарат кожи, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200. Описание в тексте

Fig. 9. Micrograph of the skin, hematoxylin and eosin staining, x200 magnification. Description in the text

симпласты, в части клеток выражена зона перинуклеарного просветления цитоплазмы в виде «галло» (койлоцитоз).

Обсуждение

Представленный нами случай демонстрирует фульминантное течение ветряной оспы у пациента после трансплантации почки на фоне длительной иммуносупрессивной терапии. По данным литературы, основными факторами риска тяжелого течения и летального исхода ветряной оспы являются взрослый возраст и иммуносупрессивное состояние [10]. По данным работ Mustaric Z. и соавт. и Rommelaere M. и соавт. дополнительными факторами риска у пациентов с VZV-инфекцией после трансплантации почки служат длительный промежуток времени, от трансплантации до развития VZV-инфекции (>4 лет) и выраженность иммуносупрессии [8, 12]. В нашем случае трансплантация пациенту была проведена в 2005 г., в свою очередь, концентрация циклоспорина на 7-й день болезни была в 6 раз больше, чем за 10 дней до начала заболевания (635,9 нг/мл и 98,5 нг/мл), что возможно было связано с развитием поражения печени на фоне течения ветряной оспы. Таким образом, у нашего пациента наблюдалось сразу несколько факторов риска – возраст, давность трансплантации почки, выраженное иммуносупрессивное состояние.

Наш клинический случай демонстрирует значительные сложности в диагностике ветряной оспы у таких пациентов. Безусловно диагноз «ветряная оспа» у взрослых пациентов встречается не так часто, как у детей, ведь по достижении взрослого возраста не болели ветряной оспой лишь 5-10% людей [12].

В анамнезе у нашего пациента не было прямого контакта с больными ветряной оспой, лишь косвенное подтверждение возможности ветряной оспы в виде карантина в детском саду у ребенка, с которым он контактировал и отсутствие вакцинации и перенесенной ветряной оспы ранее, что делает диагноз ветряной оспы возможным, но не очевидным.

В нашем случае начало заболевания было с появления болей в верхней конечности, и только потом появились недомогание и лихорадка, а в сумме продромальный период до появления сыпи длился дольше типичного – 4 суток.

Сыпь также с трудом можно назвать типичной. Распространение сыпи при ветряной оспе чаще имеет центростремительный характер, а в нашем случае имело центробежный от головы [16]. Элементы, появившиеся на коже головы, хоть и затрагивали волосистую часть головы, однако достаточно быстро стали вторично инфицированными и приобрели пустулезный характер, к моменту поступления (3-и сутки от появления сыпи) уже напоминая пиодермию, и лишь несколько элементов оставались везикулезными, позволив заподозрить диагноз. Начиная от шеи и до околопупочной области элементы имели геморрагический характер, не все из них были везикулезными, чаще встречались петехии, возвышавшиеся над поверхностью кожи. Классических везикул на коже шеи и туловища не было. Таким образом, сыпь при ветряной оспе, отличающаяся так называемым «ложным полиморфизмом» в нашем случае сопровождалась полиморфизмом истинным, так как элементы выглядели и развивались по-разному.

Обращает на себя внимание обнаружение в крови пациента ДНК ЦМВ и ВЭБ. Реактивация этих инфекций безусловно могла быть следствием иммунодефицитного состояния пациента. Однако, учитывая типичную для генерализованного течения VZV-инфекции морфологическую картину, полученную при аутопсийном исследовании и отсутствие характерных для ЦМВ и ВЭБ-инфекций изменений, однозначно оценить насколько эти вирусы способствовали наступлению летального исхода у пациента не представляется возможным.

Учитывая, что с недавнего времени ветряная оспа стала вакцино-управляемой инфекцией, наш клинический случай подчеркивает необходимость вакцинации пациентов с необходимостью трансплантации почки, не болевших ветряной оспой [8, 13]. Но учитывая, что вакцина против ветряной оспы относится к живым, для пациентов, уже перенесших трансплантацию почки и находящихся на иммуносупрессивной терапии это несет определенные риски. Возможным решением для пациентов с уже трансплантированной почкой, учитывая наличие этиотропной терапии VZV-инфекции, может быть постконтактная химиопрофилактика ацикловиром у лиц из групп риска тяжелого течения ветряной оспы, однако необходимо проведение дополнительных исследований.

Выводы

У взрослых иммунокомпрометированных пациентов ветряная оспа может протекать тяжело

и нетипично, с высокой частотой летальных исходов. Нетипичное течение заболевания значительно усложняет верификацию диагноза и, следовательно, своевременное назначение этиотропной терапии.

Возможным методом снижения рисков развития ветряной оспы у пациентов с планируемой трансплантацией почки может быть вакцинация перед проведением операции.

Авторы заявляют об отсутствии финансирования (включая гранты и иные источники финансирования) при подготовке статьи и отсутствии конфликта интересов.

The authors declare they have no financial interests. No funds, grants, or other support was received, the authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

Н.Ф.Ф., Р.Ф.С., Л.Ю.А., О.Ю.Е. – концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста рукописи; Р.Ф.С., Л.Ю.А., И.Г.М., Е.А.К., Р.Т.И. – сбор и обработка клинических данных; Р.Ф.С., О.Ю.Е. – проведение лабораторных анализов; Р.Ф.С., Л.Ю.А., Е.С.Б. – написание исходного варианта текста.

Author's contribution:

N.F.F., R.F.S., L.Y.A., O.Y.E. – the concept and design of the study, final editing of the manuscript; R.F.S., L.Y.A., I.G.M., E.A.K., R.T.I. – collection and processing of data; R.F.S., O.Y.E. – laboratory tests performing; R.F.S., L.Y.A., E.S.B. – writing the text of the manuscript.

Информация об авторах:

Надия Фятовна Фролова – канд. мед. наук, заместитель главного врача по нефрологической помощи ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»; доцент кафедры нефрологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; e-mail: nadia.frolova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3234-8266>

Руслан Фаридович Сайфуллин – ассистент кафедры инфекционных болезней у детей ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; врач КЛД клинико-диагностической лаборатории №1 ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»; e-mail: ppsaiullin@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0191-3728>

Людмила Юрьевна Артюхина – канд. мед. наук, заведующая отделением патологии трансплантированной почки (1-е нефрологическое отделение) ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»; e-mail: arlyu-1404@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3353-1636>

Игорь Геннадьевич Маймасов – заведующий отделением общепольничного медицинского персонала №1, врач-дерматовенеролог ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»; e-mail: igor0358@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5351-8725>

Евгений Анатольевич Калугин – врач-нефролог отделения патологии трансплантированной почки (1-е нефрологическое отделение) ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»; e-mail: Вар9ir68@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5409-0580>

Рустам Тимурович Исхаков – заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии №2 ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»; e-mail: Stamius@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2850-4465>

Елена Сергеевна Буханцова – клинический ординатор ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; e-mail: Bes-9852@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2714-0535>

Олег Юрьевич Евсюков – канд. мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»; доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; e-mail: evs-ol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4880-7367>

Author's information:

Dr Nadiya F. Frolova, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3234-8266>

Dr Ruslan F. Sayfullin, e-mail: ppsaiullin@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0191-3728>

Dr Luydmila Yu. Artyukhina, e-mail: arlyu-1404@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3353-1636>

Dr Igor G. Maymasov, e-mail: igor0358@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5351-8725>

Dr Evgeniy A. Kalugin, e-mail: Вар9ir68@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5409-0580>

Dr Rustam T. Iskhakov, e-mail: Stamius@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2850-4465>

Dr Elena S. Bukhantsova, e-mail: Bes-9852@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2714-0535>

Dr Oleg Yu. Evsyukov, e-mail: evs-ol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4880-7367>

Список литературы

1. Charles C., Ferris A.H. Chronic Kidney Disease. Prim Care. 2020. 47(4):585-595. doi: 10.1016/j.pop.2020.08.001
2. Moal V., Zandotti C., Colson P. Emerging viral diseases in kidney transplant recipients. Rev Med Virol. 2013. 23(1):50-69. doi: 10.1002/rmv.1732
3. Agrawal A., Ison M.G., Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol. 2022. 17(2):286-295. doi: 10.2215/CJN.15971020.
4. Smith S.R., Butterly D.W., Alexander B.D., et al. Viral infections after renal transplantation. Am J Kidney Dis. 2001. 37(4):659-76. doi: 10.1016/s0272-6386(01)80114-1
5. Pullerits K., Garland S., Rengarajan S., et al. Kidney Transplant-Associated Viral Infection Rates and Outcomes in a Single-Centre Cohort. Viruses. 2022. 14(11):2406. Published 2022 Oct

29. doi:10.3390/v14112406

6. Tian X., Duan W., Zhang X., et al. Metagenomic Next-Generation Sequencing Reveals the Profile of Viral Infections in Kidney Transplant Recipients During the COVID-19 Pandemic. *Front Public Health*. 2022. 10:888064. Published 2022 Jul 11. doi:10.3389/fpubh.2022.888064

7. Kotton C.N., Fishman J.A. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol*. 2005. 16(6):1758-74. doi: 10.1681/ASN.2004121113

8. Mustapic Z., Basic-Jukic N., Kes P., et al. Varicella zoster infection in renal transplant recipients: prevalence, complications and outcome. *Kidney Blood Press Res*. 2011. 34(6):382-6. doi: 10.1159/000328730

9. Cukuranovic J., Ugrenovic S., Jovanovic I., et al. Viral infection in renal transplant recipients. *ScientificWorldJournal*. 2012. 2012:820621. doi: 10.1100/2012/820621.

10. Gershon A.A., Breuer J., Cohen J.I., et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015. 1:15016. doi: 10.1038/nrdp.2015.16.

11. Alsultan M., Kliea M., Hassan Q., et al. Delayed acyclovir therapy for disseminated varicella zoster in an adult kidney transplant recipient: a case report and literature review. *Ann*

Med Surg (Lond). 2023. 85(3):481-485. Published 2023 Mar 2. doi:10.1097/MS9.0000000000000231

12. Rommelaere M., Maréchal C., Yombi J.C., et al. Disseminated varicella zoster virus infection in adult renal transplant recipients: outcome and risk factors. *Transplant Proc*. 2012. 44(9):2814-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.09.090

13. Kim S.H., Hub K., Lee K.W., et al. Clinical effectiveness of zoster vaccine live in kidney transplant recipients immunized prior to transplantation: a retrospective single-centre cohort study [published online ahead of print, 2023 Mar 1]. *Clin Microbiol Infect*. 2023. S1198-743X(23)00084-8. doi:10.1016/j.cmi.2023.02.014

14. Scanlon-Kobroser C.A., Fan P.Y., Primack W., et al. Primary varicella after transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2002. 39(6):1310-2. doi: 10.1053/ajkd.2002.33410

15. Levin M.J., Weinberg A., Schmid D.S. Herpes Simplex Virus and Varicella-Zoster Virus. *Microbiol Spectr*. 2016. 4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0017-2015

16. McCollum A.M., Damon I.K. Human monkeypox. *Clin Infect Dis*. 2014. 58(2):260-7. doi: 10.1093/cid/cit703. Epub 2013 Oct 24. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2014 Jun;58(12):1792. PMID: 24158414.

Дата получения статьи: 20.02.2023

Дата принятия к печати: 09.04.2023

Submitted: 20.02.2023

Accepted: 09.04.2023