

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

Конькова-Рейдман А. Б., Вексей А. А., Смирнова Н. В., Пищулова О. А.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПИД-АССОЦИИРОВАННОГО КРИПТОКОККОЗА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

ФГБОУ ВО Клиника Южно-Уральского «Государственного медицинского университета» Минздрава России, 454052, г. Челябинск, ул. Черкасская, 2

Введение. В настоящее время криптококкоз входит в число 3-х наиболее опасных для жизни оппортунистических инфекций у больных СПИДом. **Материалы и методы.** Проведен анализ случаев криптококкоза у ВИЧ-инфицированных пациентов в мире, РФ и Челябинской области с использованием методов дескриптивной и аналитической эпидемиологии. Детально проанализированы 2 клинических случая верифицированного криптококкоза, у пациентов в фазе прогрессирования ВИЧ-инфекции на фоне отсутствия антиретровирусной терапии. **Результаты и обсуждение.** Манифестация заболевания наблюдалась в фазу прогрессирования ВИЧ-инфекции на фоне отсутствия антиретровирусной терапии при низком иммунном статусе пациентов (уровень CD4+лимфоцитов менее 100 клеток в 1 мкл крови). Диагноз верифицирован на основании комплекса клинико-инструментальных, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических и микологических методов. Проведены успешные курсы лечения противогрибковыми препаратами: амфотерицином В, флуконазолом, итраконазолом. **Выводы.** Определение криптококкового антигена не является методом оценки эффективности терапии в связи с его длительным персистированием в ликворе и сыворотке крови даже при успешном лечении. Назначение антиретровирусной терапии значительно повышает эффективность лечения криптококкоза. У больных СПИДом антифунгальную терапию прекращают только после эффективной в течение 3-6 мес АРТ при стабилизации уровня CD4+ лимфоцитов в крови более 100–200 кл/мкл.

Ключевые слова: криптококкоз, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессия, флуконазол, амфотерицин В, итраконазол

Для цитирования: Конькова-Рейдман А.Б., Вексей А.А., Смирнова Н.В., Пищулова О.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика СПИД-ассоциированного криптококкоза: диагностика и терапевтические аспекты проблемы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(4): 156-164. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-4-156-164>.

Konkova-Reidman A.B., Veksei A.A., Smirnova N.V., Pischulova O.A.

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF AIDS-ASSOCIATED CRYPTOCOCCOSIS: DIAGNOSTICS AND THERAPEUTIC ASPECTS OF THE PROBLEM

FGBOU VO Clinic of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 454052, Chelyabinsk, Russia, Cherkasskaya, 2

Summary. Introduction Currently, cryptococcosis is among the three most life-threatening opportunistic infections in AIDS patients. **Materials and methods.** The analysis of cases of cryptococcosis in HIV-infected patients in the world, the Russian Federation and the Chelyabinsk region using the methods of descriptive and analytical epidemiology. Two clinical cases of verified cryptococcosis were analyzed in detail in patients in the phase of HIV infection progression in the absence of antiretroviral therapy. **Results.** The manifestation of the disease was observed in the phase of progression of HIV infection in the absence of antiretroviral therapy with low immune status of patients (CD4 + lymphocyte level less than 100 cells in 1 μ l of blood). The diagnosis is verified on the basis of a complex of clinical, instrumental, biochemical, immunological and mycological methods. Successful courses of treatment with antifungal drugs: amphotericin B, itraconazole, fluconazole. **Conclusions.** The definition of cryptococcal antigen is not a method for evaluating the effectiveness of treatment due to its long-term persistence in CSF and serum, even with successful treatment. Prescribing antiretroviral therapy significantly increases the effectiveness of cryptococcosis treatment. In AIDS patients, antifungal therapy is stopped only after effective for 3-6 months ART (the number of CD4 + lymphocytes in the blood is more than 100-200 cells/ μ l).

Key words: cryptococcosis; HIV infection; immunosuppression; fluconazole; amphotericin B; itraconazole.

For citation: Konkova-Reidman AB, Veksei AA, Smirnova NV, Pischulova OA Clinical and epidemiological characteristics of AIDS-associated cryptococcosis: diagnosis and therapeutic aspects of the problem. *Epidemiologia i Infektsionnye Bolezni*. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal) 2018; 23(4): 156-164. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-4-156-164>.

For correspondence: Konkova-Reidman Alyona Borisovna, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Infectious Diseases of the Federal State Educational Establishment of Higher Professional Education in the South Ural State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, E-mail: konkova-reidman@mail.ru

Information about authors:

Veksei A.A., <https://orcid.org/0000-0002-4807-7221>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 17.09.2018

Accepted 27.09.2018

Для корреспонденции: Конькова-Рейдман Алёна Борисовна, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, E-mail: konkova-reidman@mail.ru

Введение

ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения. В конце 2016 г. в мире насчитывалось примерно 36,7 млн человек с ВИЧ-инфекцией, а 1,8 млн человек приобрели ВИЧ-инфекцию в 2016 г. [1]. В Российской Федерации число новых случаев ВИЧ-инфекции неуклонно растёт. Согласно «Сведениям об инфекционной и паразитарной заболеваемости» за январь – октябрь 2017 г. Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, зарегистрировано 72 723 новых случая ВИЧ-инфекции, в том числе 850 случаев у детей до 17 лет включительно. Заболеваемость болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека и бессимптомным инфекционным статусом, вызванным вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) выросла на 0,9% по сравнению с аналогичным периодом 2016 г. и составила 49,67 на 100 000 населения [2]. В связи с продолжающимся ростом заболеваемости ВИЧ-инфекцией, в настоящее время крайне актуальной является проблема СПИД-индикаторных заболеваний, в том числе криптококкоза.

Возбудителем криптококкоза являются дрожжевые грибы рода *Cryptococcus*, на территории Европы и России доминирует *C. neoformans* [14]. Заражение происходит преимущественно аэрогенным путем с первичным проникновением возбудителя в ткань легких [15]. Помимо лёгких, после гематогенного распространения инфекции, чаще всего происходит поражение ЦНС, в некоторых случаях развиваются изолированные поражения кожи и лимфаденит. Поражение мочеполовой системы, ЖКТ и других внутренних органов встречается редко [16].

Вероятность развития микоза определяется степенью выраженности иммунодефицита. У ВИЧ-инфицированных пациентов в отсутствие противовирусного лечения при снижении CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мм³ частота заболевания криптококкозом составляет от 4 до 30%. Особенностью заболевания является тяжесть клинических проявлений и очень высокая летальность [17]. В связи с этим возникает настоятельная необходимость проведения ранней диагностики и интенсивной терапии криптококкоза. Однако клинические признаки инфекции часто неспецифичны, а лабораторное подтверждение затруднено.

Материалы и методы

Проведён анализ случаев криптококкоза у ВИЧ-инфицированных пациентов в мире, РФ и Челябинской области с использованием методов дескриптивной и аналитической эпидемиологии (Власов В.В., 2005). Детально проанализированы 2 клинических случая верифицированного криптококкоза, у пациентов в фазе прогрессирования ВИЧ-инфекции на фоне отсутствия антиретро-

вирусной терапии при низком иммунном статусе (уровень CD4+лимфоцитов менее 100 клеток в 1 мкл крови), находившихся на лечении в 1 инфекционном отделении клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России г. Челябинска в 2016-2018 гг. Клинический диагноз криптококкоза был установлен прижизненно на основании комплекса клиническо-инструментальных, биохимических, иммунологических и микологических методов. Помимо стандартных лабораторных исследований крови и мочи, больным проводили диагностическую люмбальную пункцию с оценкой показателей общего цитологического и биохимического состава спинномозговой жидкости, анализ ликвора на наличие ДНК *T. gondii*, *M. tuberculosis*, ВПГ-1,2 типов, ЦМВ, ВГ-6 типа, ВЭБ, *Cr. neoformans*. Осуществляли микроскопическое исследование ликвора на кислотоустойчивые бактерии и криптококки, а также посеы ликвора для определения криптококковой, кандидозной, бактериальной инфекций. Всем пациентам выполняли анализ цельной крови на наличие ДНК ЦМВ. При выполнении ПЦР-исследований использовали тест-системы «АмплиСенс» («АмплиСенс *Toxoplasma gondii*» и др.) производства «ИнтерЛабСервис» (Россия) и амплификаторы для ПЦР в режиме реального времени «Bio-Rad (CFX-96)», «Qiagen (Rotor-Gene 3000, Rotor-Gene 600)». Показатели системы иммунитета определяли методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител и цитофлюориметров «Beckman Coulter Navios», «Beckman Coulter Epics XL» (США). С целью верификации диагноза и/или дифференциальной диагностики поражений ЦНС по клиническим показаниям проводились магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томографии с контрастированием, по стандартному протоколу (томограф Phillips 1,5T 16ch).

Результаты

Начиная с 1980-х годов, в мире наблюдается значительный рост числа случаев криптококкоза у ВИЧ-инфицированных людей: на их долю приходится 3–6% пациентов в европейских странах и 7–8% – в США [3]. В настоящее время криптококкоз входит в число 3-х наиболее опасных для жизни оппортунистических инфекций у больных СПИДом [4]. По оценкам экспертов CDC, ежегодно среди больных ВИЧ-инфекцией во всем мире регистрируется 220 000 случаев криптококкового менингита, что приводит к СПИД-ассоциированной смертности в 181 000 случаев. Большинство случаев криптококкового менингита приходится на страны Африки к югу от Сахары (рис. 1).

На протяжении большей части Африканского континента к югу от Сахары *Cr. neoformans* сейчас является самой распространенной причиной ме-

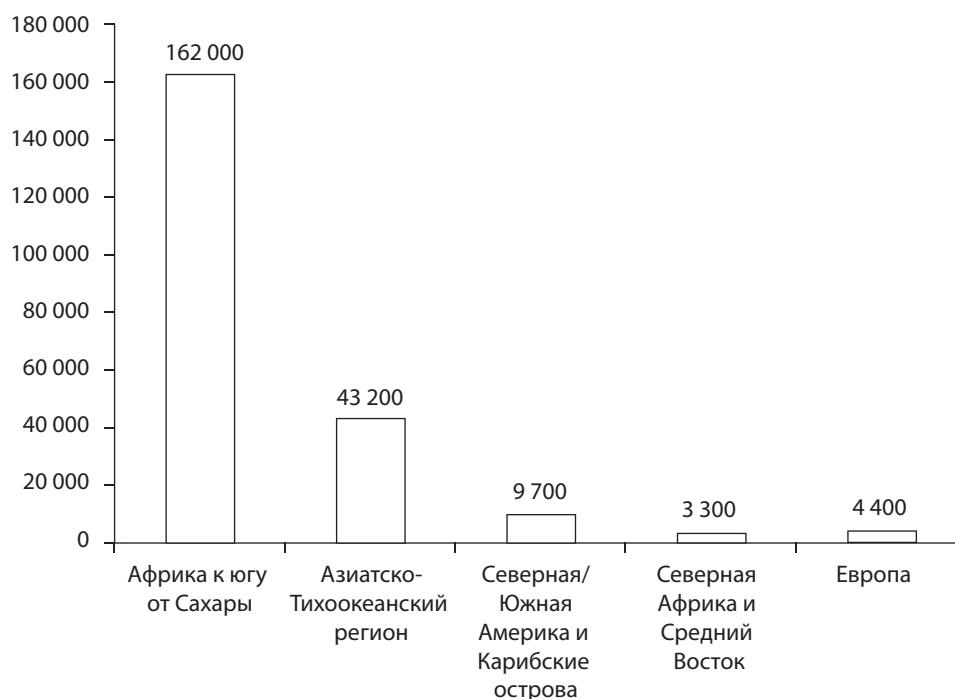


Рис. 1. Заболеваемость криптококковым менингитом в мире (по данным R. Rajasingham и соавт., Lancet Infectious Diseases 2017).

нингита у взрослых. Таким образом, криптококковый менингит является одной из ведущих причин СПИД-ассоциированной смертности в Африке к югу от Сахары [5].

Репрезентативных данных по регистрации криптококкоза в США нет, так как по данным экспертов CDC, данное СПИД-индикаторное заболевание регистрируется только в нескольких штатах. Результаты эпидемиологического мониторинга за состоянием населения в двух штатах США в 2000 г. показали, что ежегодная заболеваемость криптококкозом среди лиц, больных СПИДом, составляет от 2 до 7 случаев на 1000 человек, а общая заболеваемость составила 0,4-3,3 случая на 100 000 населения; коэффициент смертности был примерно 12%. Анализ образцов сыворотки крови пациентов с низким иммунным статусом, представленный в ряде исследований в США в течение 1986–2012 гг., показал, что криптококковая антигенемия регистрировалась в 2,9%, что может указывать на достаточно высокую распространённость криптококкоза среди ВИЧ-инфицированных в США и может быть основанием для проведения целевого эпидемиологического скрининга [6-9].

Достоверные сведения о частоте этой инфекции в Российской Федерации отсутствуют [10]. По данным патологоанатомических вскрытий ВИЧ-инфицированных, умерших за период 2008–2010 гг. в клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина, криптококкоз являлся ведущей причиной смерти в 4,2% случаев [11].

По данным исследования, проведённого в Челябинске на базе ГБУЗ «Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» в 2014 г., основной причиной тяжёлой неврологической патологии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в 1,5-4,5% случаев являлись криптококковые менингиты и менигоэнцефалиты [12, 13]. В качестве иллюстрации различных клинических форм диссеминированного криптококкоза у данной категории больных, сложностей дифференциальной диагностики, тактики и выбора оптимальных схем этиотропной терапии приводим случаи из практики.

Клинический случай № 1. Больной Е., 39 лет, находился на лечении в клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ с 09.09.16 по 17.11.16 с диагнозом: инфекция ВИЧ, стадия 4В, СПИД, фаза прогрессирования на фоне отсутствия ВАРТ. Токсоплазмоз головного мозга множественной локализации, острый период (обнаружена ДНК *T. gondii* в ликворе). Пневмоцистная пневмония, тяжёлое течение, дыхательная недостаточность 1 (ДНК *P. jirovecii* в мокроте). Диссеминированный криптококкоз с поражением правого лёгкого (РАЛ с Аг криптококка в бронхоальвеолярной лаважной жидкости). Цитомегаловирусная инфекция, генерализованная форма с поражением ЖКТ, лёгких (ДНК ЦМВ в крови, бронхоальвеолярной лаважной жидкости). Распространённый кандидоз ротоглотки. Хронический вирусный гепатит С + токсический гепатит, высокой степени активности с исходом в цирроз,

класс А по Чайльд-Пью, F4 METAVIR. Портальная гипертензия: гепатоспленомегалия. Печеночно-клеточная недостаточность: гипербилирубинемия, гиперферментемия. Синдром истощения: снижение массы тела более 10%. Иммуносупрессия.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на общую слабость, кашель, повышение температуры. Сопутствующий диагноз: полинаркомания, нестойкая ремиссия. Из анамнеза заболевания известно, что ВИЧ-инфекция выявлена в 2001 г. Мужчина состоит на учёте в консультативно – диагностическом центре, наблюдался нерегулярно. В периоды с 2001 по 2004 г. и с 2006 по 2012 г. находился в местах лишения свободы, где в 2010 г. была назначена антиретровирусная терапия (АРТ): комбивир, стокрин. После освобождения (2012 г.) прекратил приём данных препаратов. В декабре 2015 г. и летом 2016 г. находился на лечении по поводу пневмонии в терапевтическом отделении по месту жительства. В течение последних 6 мес похудел на 10 кг. Появление слабости, кашля, повышение температуры до фебрильных цифр стал отмечать с конца августа 2016 г.

1 сентября 2016 г. больной госпитализирован в терапевтическое отделение ГКБ № 9. Проведена рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях (от 02.09.16 г.), выявлено неоднородное интенсивное затемнение верхней доли справа, прозрачность лёгочных полей сохранена, лёгочный рисунок усилен, корни структурны. На МСКТ грудной клетки от 02.09.16 г. выявлено диффузное усиление и деформация лёгочного рисунка за счёт пневмофиброза, снижение прозрачности лёгочной ткани по типу матового стекла по всем лёгочным полям. В паренхиме лёгких в проекции S3 верхней доли справа визуализируется гиперденсный участок повышенной плотности с относительно четкими контурами, размерами 71,4 x 95,4. Для исключения туберкулёза больной осмотрен фтизиатром, больше данных за правостороннюю верхнедолевую пневмонию.

Учитывая неадекватное поведение больного, 06.09.2016 г. проведено КТ-исследование головного мозга, по КТ-картине больше данных за токсоплазмоз. Для дальнейшего лечения больной Е. был направлен в 1 инфекционное отделение клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Из перенесённых заболеваний пациент отмечает туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов в 2012 г. (пролечен и снят с диспансерного учёта), хронический вирусный гепатит С. Проведенные операции – аппендэктомия, грыжесечение, гемикастрация. Является потребителем инъекционных наркотиков с 1996 г., последний случай приема – за 2 нед до госпитализации.

Состояние больного при поступлении в стационар средней степени тяжести, обусловленное ин-

токсикацией, поражением лёгких, головного мозга. Пациент находился в сознании, ориентирован в месте и времени, однако имелись выраженные признаки энцефалопатии в виде снижения критики, интеллекта. Больной был вялый, заторможенный, на вопросы отвечал правильно, но односложно, после длительного обдумывания. Подкожно-жировая клетчатка выражена слабо, кожа обычной окраски, на предплечьях множественные рубцы после суицидальных попыток. Частота дыхания 18 ударов в минуту, дыхание в легких ослаблено, хрипы не выслушиваются. Язык влажный, обложен белым творожистым налётом, трещины в углах рта. Печень увеличена на 2 см от края рёберной дуги, селезёнка не пальпируется. Стул без особенностей. Тоны сердца ясные, ритмичные. Ригидность мышц затылка 2 балла. Со стороны других органов и систем при осмотре патологии выявлено не было.

В ходе обследования была выявлена анемия (эритроциты $3,8 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 125 г/л), тромбоцитопения (141 г/л). В биохимических показателях отмечалась гипербилирубинемия (общий билирубин 21,2 мкмоль/л), повышение АСТ (61 Ед/л), АЛТ (59 Ед/л), щелочной фосфатазы (626 Ед/л), ГГТП (450 Ед/л), амилазы (289 Ед/л). В крови обнаружены маркёры хронического гепатита С. В иммунограмме от 13.09.16 СД4+ 76 клеток (9,14%), вирусная нагрузка ВИЧ от 05.11.2016 – 422 871 копий РНК/мл. В мокроте методом ПЦР обнаружена ДНК *Pneumocystis jirovecii*, в микологическом посеве рост *C. albicans* $10 \cdot 4$ КОЕ/мл. ДНК МБТ, рост микрофлоры в мокроте не обнаружены. В крови от 17.09.16 ДНК ЦМВ, ВПГ, токсоплазмы, а/г криптококка, рост микрофлоры не обнаружены, однако при повторном исследовании от 30.09.16 ДНК ЦМВ в крови обнаружена. 20.09.2016 г. проведена люмбальная пункция, в ликворе цитоз $3/3 = 1$ лимфоцит в 1 мкл, белок 0,066 г/л, глюкоза 5,4 ммоль/л. В ликворе обнаружена ДНК токсоплазмы. ДНК ЦМВ, ВПГ, КУМ, МБТ, а/г криптококка (РЛА), рост микрофлоры и грибов в ликворе не обнаружены. 13.10.16 г. проведена фибробронхоскопия, на исследование взята бронхоальвеолярная лаважная жидкость, проведена биопсия со шпоры правого верхнедолевого бронха. В бронхоальвеолярной жидкости обнаружена ДНК ЦМВ, ДНК *P. jirovecii*, антиген *Cr. neoformans* в реакции латекс-агглютинации, рост *Kl. pneumoniae* $10 \cdot 4$ КОЕ/мл. КУМ и МБТ в аспирате трахеобронхиального дерева не обнаружены. При патогистологическом исследовании биопсийного материала картина слизисто-гнойного хронического бронхита. Структуры грибов не обнаружены, при окраске по Циллю-Нильсену выявлены фуксинофильные палочки.

Из инструментальных методов исследования



Рис. 2. Рентгенография грудной клетки – многокамерная полость в верхней доле справа

при поступлении больному выполнена обзорная рентгенография грудной клетки – правосторонняя верхнедолевая пневмония, нельзя исключить полости распада. В динамике от 22.09 чётко определяется многокамерная полость в верхней доле правого легкого (рис. 2)

Для уточнения характера патологического процесса в лёгких 02.10.16 проведена МСКТ грудной клетки: по КТ-картине необходимо дифференцировать остаточные изменения после перенесенной пневмоцистной пневмонии и грибковое поражение верхней доли правого лёгкого с формированием гигантской полости (85х65х63 мм) в S1, S2 сегментах (рис. 3).

По данным фибробронхоскопии от 13.10.16 –

двусторонний хронический бронхит в стадии катарального обострения, деформация за счёт сдавления извне, эндоскопических признаков дренирующей полости верхней доли правого лёгкого на момент осмотра нет.

По данным УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства – умеренная гепатомегалия, диффузные изменения печени, увеличенные лимфоузлы ворот печени. Проведена непрямая эластометрия печени: эластичность печени 33,3 кПа – F4 по METAVIR. На ЭКГ признаки повышенной нагрузки на левое предсердие, ЧСС 81/мин, ЭХО-КС – без патологии. На МРТ головного мозга от 15.09.16 в субкортикальных отделах правой теменной доли, в области полюса правой затылочной доли, в перивентрикулярных и субкортикальных отделах правой височной доли определяются патологические образования инфекционного характера, неоднородные по T1 (с геморрагическим компонентом по периферии), гиперинтенсивные по T2 и FLAIR с нечёткими гипоинтенсивными участками в центре и невыраженной перифокальной реакцией вещества мозга до 2,3 см в диаметре. На МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства – признаки гепатомегалии, увеличенные лимфоузлы ворот печени, деформация желчного пузыря, липидодистрофические изменения поджелудочной железы.

Больной был консультирован фтизиатром, неврологом, хирургом, стоматологом, наркологом, психотерапевтом, офтальмологом.

Лечебные мероприятия включали: котримоксозол 480 мг 4т x 2 р/д с 09.09 по 18.09, затем с 18.09 по 05.11 3т x 3 р/д, и с 05.11 – 2т x 2 р/д (лечение пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза), валганцикловир 450 мг 2т x 2р/д курсом 21 день (лечение цитомегаловирусной инфекции).

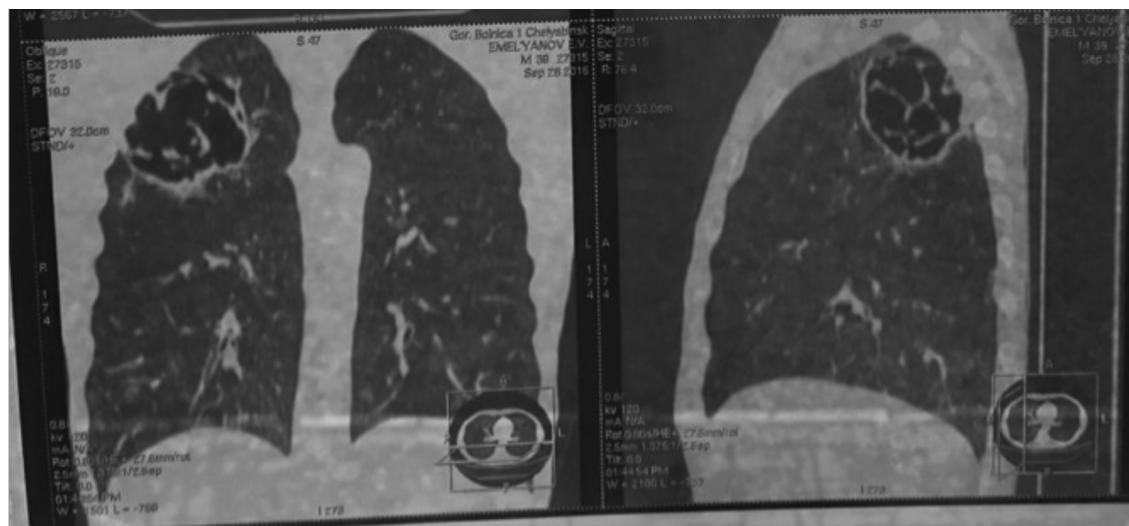


Рис. 3. МСКТ грудной клетки – гигантская полость в верхней доле правого лёгкого.



Рис. 4. Рентгенография грудной клетки в динамике.

В качестве химиопрофилактики туберкулёза больной также получал изониазид 300 мг х 1 р/д и пиразинамид 1000 мг х 1 р/д. На 20-е сутки от момента госпитализации появились иктеричность склер и желтушное окрашивание кожных покровов, отмечено повышение общего билирубина до 90,3 мкмоль/л, прямого билирубина до 73,1 мкмоль/л, АСТ до 104 Ед/л, АЛТ до 108 Ед/л, щелочной фосфатазы до 626 Ед/л, ГГТП до 450 Ед/л. В связи с тяжёлым поражением печени токсического генеза пиразинамид заменен на этамбутол. Учитывая клинические данные, рентгенологическую и КТ-картину, результаты исследования трахеобронхиального аспирата, не исключалось криптококковое поражение легких. Консилиумом от 18.10.2016 г., учитывая токсическое поражение печени, отсутствие признаков поражения головного мозга, рекомендовано провести 4-недельный курс монотерапии флуконазолом в дозе 600 мг в сутки.

В динамике на фоне проводимого лечения значительно уменьшились слабость и явления энцефалопатии, головные боли, одышка при физической нагрузке; проявления орофарингеального кандидоза купированы, кожные покровы и склеры физиологической окраски. Температура тела стойко нормализовалась к 20.09.16 г. Рентгенологически от 14.11.16 г. положительная динамика (рис. 4).

Лабораторно нормализовался уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, билирубина и трансаминаз. С 07.11.16 возобновлён приём ВАРТ по схеме: ламивудин, тенофовир, эфавиренз. Больной выписан с улучшением.

Клинический случай № 2. Больной Б., 28 лет, впервые поступил в клинику ФГБОУ ВО ЮУГМУ 14.02.17 г. с жалобами на резкую общую слабость, слабость в конечностях, повышение температуры тела, диффузные головные боли, нарушение зрения, снижение массы тела. При первичном осмотре в приёмном покое состояние тяжёлое, больной

вялый, передвигается с посторонней помощью. Ориентирован в пространстве и времени, отмечается выраженный негативизм к опросу, осмотру, медицинским манипуляциям. Телосложение правильное, подкожно-жировая клетчатка развита слабо, рост 182 см, вес 48 кг. Дыхание жёсткое, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧД 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются, ЧСС 92 удара в минуту, АД 100/60 мм рт. ст. Язык густо обложен белым творожистым налётом, печень выступает из-под края рёберной дуги на 2 см. Ригидность мышц затылка 2 балла, симптом Кернига положительный. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено. Учитывая тяжесть состояния, госпитализирован в ОРИТ, где находился до 20.02.17, затем переведён в профильное отделение.

Из анамнеза известно, что ухудшение самочувствия больной стал отмечать с октября 2016 г.: периодически повышалась температура тела, начал терять массу тела. Обратился к участковому терапевту, обследован амбулаторно, получен ИБ+ от 03.11.2016 г., встал на учёт в КДЦ. С декабря 2016 г. лихорадит постоянно, появилась и стала нарастать одышка, с 09.01.17 по 27.01.17 находился на лечении в пульмонологическом отделении ГБ № 6. Рентгенологически – двусторонняя пневмония, по данным МСКТ грудной клетки – интерстициальное поражение лёгких, проведён курс лечения ко-тримоксазолом, начата химиопрофилактика туберкулёза, выписан с улучшением. В течение недели чувствовал себя хорошо, с 07.02.17 вновь лихорадка, одышка, головные боли, стал вялым, адинамичным. Обратился в областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом, направлен на госпитализацию.

Травмы, операции, гемотрансфузии отрицает, с 2013 г. отмечает хронический гепатит С в анамнезе. В эпиданамнезе внутривенное потребление инъекционных наркотиков с 2003 по 2010 г., ВИЧ+ половая партнёрша.

В ходе лабораторного обследования СД4+ 47 клеток (6,07%) от 16.02.17, вирусная нагрузка ВИЧ 1 360 420 копий РНК/мл, обнаружены маркёры хронического гепатита С, в крови ДНК ЦМВ не обнаружена, в мокроте ДНК пневмоцисты, МБТ, рост микрофлоры не обнаружены. 14.02.17 проведена люмбальная пункция, в ликворе цитоз 1 клетка, белок 0,165 г/л, реакция Панди +, белок 0,165 г/л, микроскопически обнаружены споры грибов, рост *C. neoformans*. ДНК ЦМВ, ВПГ, токсоплазмы, МБТ в ликворе не обнаружены. В динамике на фоне лечения в ОАК – признаки анемии средней степени тяжести, на момент выписки Нв 72 г/л

Рентгенологически при поступлении – усиление лёгочного рисунка, по данным УЗИ брюшной

полости – гепатомегалия, диффузные изменения печени по типу хронического гепатита, диффузные изменения почек, на МРТ головного мозга – признаки смешанной гидроцефалии.

Осмотрен фтизиатром, гематологом, наркологом, неврологом, окулистом. Установлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, СПИД, прогрессирование на фоне отсутствия ВАРТ. Криптококковый менингоэнцефалит (*Cr. neoformans* в ликворе), синдром левосторонний гемипарез. Пневмоцистная пневмония (январь 2017). Распространённый кандидоз ротоглотки. Синдром истощения: кахексия, анемия. Иммуносупрессия. Сопутствующий диагноз: Хронический гепатит С, минимальной степени активности. Полинаркомания, нестойкая ремиссия. Умеренно выраженный психоорганический синдром.

По согласованию с клиническим фармакологом больному проведён курс лечения амфотерицином В 50 мг в/в с 15.02.17 по 02.03.17 в сочетании с флуконазолом с 15.02.17. Лечебные мероприятия также включали химиопрофилактику туберкулёза (изониазид 300 мг+ пиразинамид 1000 мг ежедневно), профилактику пневмоцистоза (ко-тримоксазол 480 мг х 2 т ежедневно), патогенетическую и симптоматическую терапию – фолиевая кислота, витамин В12, дексаметазон, диакарб, магния сульфат, дюфалак, нутрикомп. Назначена ВАРТ: ламивудин 150 мг 1 т х 2 р/д, ставудин 30 мг 1 т х 2 р/д, ритонавир 100 мг 1 т х 1 р/д, телзир 700 мг 2 т х 1р/д.

В динамике на фоне лечения температура тела нормализовалась, головные боли и проявления орофарингеального кандидоза купированы, отмечено улучшение в неврологическом статусе. При проведении контрольной люмбальной пункции от 14.03.17 цитоз 7 клеток, белок 0,165, обнаружены споры *Cr. neoformans*. При выписке больному рекомендовано продолжить ВАРТ, принимать флуконазол по 600 мг ежедневно в течение месяца с последующей контрольной люмбальной пункцией, МРТ головного мозга с контрастным усилением в динамике через 3 мес с последующей консультацией невролога.

Рекомендованные препараты принимал регулярно, периодически отмечал головные боли, значительно ухудшилось зрение. Повторно госпитализирован с 12.04.17 по 21.04.17, при обследовании СД4+ от 13.04.17 79 клеток (8,93%), вирусная нагрузка ВИЧ от 14.04.17 - 2139 копий РНК/мл. 13.04.17 проведена люмбальная пункция, цитоз 1 клетка, белок 0,165 г/л, реакция Панди +, латекс-тест с антигеном криптококка положителен, в ликворе рост *Cr. neoformans*, рекомендовано продолжить приём флуконазола в дозе 600 мг/сут ещё 4 нед с последующей контрольной люмбальной пункцией.

Через месяц очередная госпитализация, СД4+ от

16.05.17 157 кл/мкл (7,49%), вирусная нагрузка ВИЧ от 17.05.17 – 973 копии РНК/мл. При исследовании ликвора вновь обнаружен рост *Cr. neoformans*, доза флуконазола увеличена до 750 мг/сут. МРТ головного мозга от 17.05.17 без существенной динамики, в неврологическом статусе синдром пирамидной недостаточности слева, при осмотре офтальмолога – частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз, счёт пальцев с 10 см от лица. После выписки в начале июня 2017 г. ламивудин в схеме ВАРТ заменён на абаквир. С 21.06.17 по 05.07.17 стационарное лечение, СД4+ от 22.06.17 158 кл/мкл (8,7%), вирусная нагрузка ВИЧ - 1 181 копия РНК/мл. В ликворе от 22.06 обнаружен антиген криптококка в реакции латекс-агглютинации, микроскопически обнаружены дрожжевые клетки с морфотипом криптококка, при микологическом посеве роста грибов нет. Учитывая данные исследования ликвора, уровень СД4+ Т-лимфоцитов, рекомендовано продолжить приём флуконазола в профилактической дозе 200 мг ежедневно, контрольная люмбальная пункция через 3 мес. В течение 3 последующих месяцев продолжали беспокоить периодические головные боли, вновь направлен на госпитализацию. СД4+ от 17.10.17 83 клетки (7,46%), в ликворе от 19.10.17 по-прежнему обнаружен антиген криптококка в реакции латекс-агглютинации, микроскопически обнаружены дрожжевые клетки с морфотипом криптококка, при микологическом посеве роста грибов нет. На МРТ головного мозга от 25.10.17 отрицательная динамика за счёт структурных изменений воспалительного характера на уровне базальных структур слева. Проведён повторный курс лечения амфотерицином В 50 мг в/в х 1 р/д с 20.10.17 по 15.11.17 в сочетании с флуконазолом в дозе 600 мг с 20.10.17 по 31.10.17, в дальнейшем, учитывая нарастание уровня мочевины и креатинина, доза флуконазола снижена до 400 мг/сут, после чего проявления нефропатии разрешились. При контрольном исследовании ликвора латекс-тест с антигеном криптококка положителен, рост грибов не обнаружен, микроскопически клетки с морфотипом криптококка без признаков размножения. При выписке рекомендовано обратиться в Центр профилактики и борьбы со СПИД для решения вопроса о целесообразности смены схемы ВАРТ, назначен курс лечения итраконазолом 200 мг х 2р/сут в течение 8 нед с последующей контрольной люмбальной пункцией.

Амбулаторно рекомендованные препараты принимал регулярно, в декабре 2017 г в схеме ВАРТ ставудин заменён на никавир. После завершения курса лечения итраконазолом с 15.01.18 по 26.01.18 госпитализация в 1 инфекционное отделение, СД4+ от 16.01.18 328 кл/мкл (11,33%), вирусная нагрузка ВИЧ от 28.11.17 196 копий РНК/мл, в ликворе от 17.01.18 латекс-тест с антигеном криптококка отрицателен, рост грибов не обна-

ружен. В неврологическом статусе в динамике признаков левосторонней пирамидной недостаточности не выявлено, сохраняется частичная атрофия зрительных нервов. Больной выписан с улучшением.

Обсуждение

В связи с продолжающимся ростом заболеваемости ВИЧ-инфекцией, проблема СПИД-индикаторных заболеваний является особенно актуальной для Российской Федерации. В настоящее время криптококкоз входит в число ведущих оппортунистических инфекций не только в нашей стране, но и во всём мире. Криптококкоз развивается у пациентов с глубокой иммуносупрессией и характеризуется тяжестью течения и высокой летальностью. На примере собственного клинического опыта показана сложность этиологической верификации заболевания, многообразие клинических форм, необходимость длительной противогрибковой терапии в сочетании с антиретровирусной терапией. По данным литературы, люмбальная пункция с определением давления СМЖ должна быть обязательным лечебно-диагностическим исследованием, поскольку криптококковый менингоэнцефалит может протекать бессимптомно, а нормализация внутричерепного давления является важнейшим методом снижения ранней летальности. При КТ или МРТ головного мозга у 30–40% больных криптококковым менингоэнцефалитом выявляют атрофию коркового слоя, у 15–25% – поражение вещества головного мозга, у 10–20% – гидроцефалию [12, 14, 16, 17]. МРТ в условиях клинической практики является более эффективным методом нейровизуализации при диагностике измененно ЦНС при криптококкозе, чем КТ. В перечень заболеваний для дифференциальной диагностики криптококкового менингоэнцефалита следует включать вторичные поражения ЦНС, такие, как токсоплазмоз головного мозга, вирусные инфекции (CMV, EBV, HSV, VZV, JCV), бактериальные инфекции (*M. tuberculosis*) и инвазии, вызванные другими микромицетами (*Aspergillus spp.* и пр.). Основными радиологическими признаками криптококкоза легких, по данным литературы, являются интерстициальная инфильтрация и лимфаденопатия, субплевральные очаги с нечеткими контурами, шаровидные образования в субплевральных отделах верхних долей и образование полостей; одиночные или множественные округлые образования, реже диагностируется плеврит [14, 15, 17]. У больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции необходимо исключить деструктивные процессы в лёгких, обусловленные *P. jirovecii*, *Mycobacterium avium-intracellulare*. Рациональную противогрибковую терапию следует продолжать до стойкой клинической ремиссии, стабили-

зации или разрешения патологического процесса по данным нейровизуализации и радиологических методов, эрадикации возбудителя из СМЖ, крови и очагов поражения, а также завершения периода выраженной иммуносупрессии на фоне иммунологической эффективности ВААРТ.

Выводы

Криптококкоз – широко распространённое заболевание, развивающееся у пациентов с ВИЧ-инфекцией в состоянии глубокого иммунодефицита, как правило, при уровне CD4+ менее 100 мкл.

Несмотря на многообразие форм заболевания, клинические проявления зачастую являются неспецифическими. Этиологическая верификация криптококкоза сложная и требует применения современных микробиологических и молекулярно-генетических методов лабораторной диагностики.

Важнейшим условием успешного лечения микозов является ранняя и интенсивная антифунгальная терапия. Выбор и продолжительность применения антимикотиков определяется состоянием больного, локализацией процесса, а также фармакокинетикой и фармакодинамикой препарата. Определение криптококкового антигена не является методом оценки эффективности лечения в связи с его длительным персистированием в СМЖ и сыворотке крови даже при успехе лечения.

Назначение антиретровирусной терапии значительно повышает эффективность лечения криптококкоза. У больных СПИДом антифунгальную терапию прекращают только после эффективной в течение 3–6 мес АРТ при стабилизации уровня CD4+ лимфоцитов в крови более 100–200 кл/мкл.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационный бюллетень ВОЗ, июль 2017 г. [доступ 25 февраля 2018]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/>
2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–октябрь 2017 [доступ 25 февраля 2018]. Адрес: http://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/static_details.php?ELEMENT_ID=9284
3. Елинов Н.П., Босак И.А. Прошлое и настоящее *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) Vuillemin (1901) как объекта изучения потенциально грозного патогена для человека. *Пробл. мед. микол.* 2006; 8 (2): 47–51.
4. Филиппова Л.В., Фролова Е.В. *Cryptococcus neoformans* и врожденный иммунитет. *Пробл. мед. микол.* 2011; 13 (2): 10–12.
5. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017 May 5.
6. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992–2000. *Clin Infect Dis.* 2003 Mar 15; 36(6): 789–94.

7. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindgren ML, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr; 30 Suppl 1: S5-14.
8. Haddad NE, Powderly WG. The changing face of mycoses in patients with HIV/AIDS. *The AIDS reader*. 2001 Jul; 11(7): 365-8, 75-8.
9. McKenney J, Smith RM, Chiller TM, Detels R, French A, Margolick J, et al. Prevalence and correlates of cryptococcal antigen positivity among AIDS patients – United States, 1986-2012. *MMWR*. 2014 Jul 11; 63(27): 585-7
10. Васильева, Н.В. Криптококки и криптококкоз на современном этапе. *Пробл. мед. микол*. 2002; 4 (2): 45–6.
11. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Дмитриева М.И., Виноградова Т.Н., Козлов А.А. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008-2010 гг. по материалам клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, г. Санкт-Петербург. *Казанский медицинский журнал* 2012; 93(3): 522-6.
12. Конькова-Рейдман, А.Б., Рухтина, О.Л., Буланьков, Ю.И., Радзиховская, М.В. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционных поражений центральной нервной системы у ВИЧ-положительных пациентов. *Журнал инфектологии*. 2014; 6(4): 33–8.
13. Конькова-Рейдман, А.Б., Рухтина, О.Л., Буланьков, Ю.И., Радзиховская, М.В. Структура инфекционных поражений центральной нервной системы у ВИЧ-положительных пациентов. Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. М.; 2015.
14. Волкова О.Е., Венгеров Ю.Я. Криптококкоз центральной нервной системы. *Лечащий врач* 2013; 10 [доступ 25 февраля 2018]. Адрес: <https://www.lvrach.ru/2013/10/15435830/>
15. Константинова А.М. Криптококкоз при ВИЧ-инфекции. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2010; 3: 7-43
16. Хоффман К., Рокштро Ю.К. Лечение ВИЧ-инфекции. 2009. М.; Р. Валент; 2010: 374-8.
17. Чарушина И.П., Зотова Н.В. Клинико-морфологическая характеристика криптококкоза при ВИЧ-инфекции. *Журнал инфектологии*. 2012; 4(4): 65-70.
- ME, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from the population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis*. 2003 Mar 15; 36 (6): 789-94.
7. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindgren ML, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr; 30 Suppl 1: S5-14.
8. Haddad NE, Powderly WG. The changing face of mycoses in patients with HIV / AIDS. *The AIDS reader*. 2001 Jul; 11 (7): 365-8, 75-8.
9. McKenney J, Smith RM, Chiller TM, Detels R, French A, Margolick J, et al. Prevalence and correlates of cryptococcal antigen positivity among AIDS patients - United States, 1986-2012. *MMWR*. 2014 Jul 11; 63 (27): 585-7
10. Vasilyeva, N.V. Cryptococci and Cryptococcosis at the Present Stage. *Probl. Med. Mikol*. 2002; 4(2): 45-6. (In Russian)
11. Rakhmanova AG, Yakovlev AA, Dmitrieva MI, Vinogradova TN, Kozlov AA Analysis of the causes of death of HIV-infected in 2008-2010 based on the materials of the Clinical Infectious Hospital named after. SP Botkin, St. Petersburg. *Kazanskiy Meditsinskiy zhurnal* 2012; 93(3): 522-6. (In Russian)
12. Konkova-Reidman, AB, Rukhtina, OL, Bulankov, Yu.I., Radzikhovskaya, M.V. Clinico-epidemiological aspects of infectious lesions of the central nervous system in HIV-positive patients. *Zhurnal Infektologii*. 2014; 6(4): 33 - 8. (In Russian)
13. Konkova-Reidman, AB, Rukhtina, OL, Bulankov, Yu.I., Radzikhovskaya, M.V. Structure of infectious lesions of the central nervous system in HIV-positive patients. Materials of the VII Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases with International Participation. [Struktura infektsionnykh porazheniy tsentral'noy nervnoy sistemy u VICH-pozitivnykh patsientov. Materialy VII Ezhegodnogo Vserossiyskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem]. Moscow: 2015. (In Russian)
14. Volkova OE, Vengerov Yu.Ya. Cryptococcosis of the central nervous system. / The treating doctor – 2013; No. 10 [accessed on 25 February 2018]. Address: <https://www.lvrach.ru/2013/10/15435830/> (In Russian)
15. Konstantinova AM Cryptococcosis in HIV infection. *Vestnik Sankt Petersburgskogo Universiteta*. 2010; 3: 7-43 (In Russian)
16. Hoffman K., Rokshstro Yu.K. Treatment of HIV infection. 2009. [Lechenie VICH-infektsii]. Moscow; R. Valent; 2010: 374-8. (In Russian)
17. Charushina IP, Zotova NV Clinical and morphological characteristics of cryptococcosis in HIV infection. *Zhurnal Infektologii*. 2012; 4(4): 65-70. (In Russian)

REFERENCES

1. WHO Newsletter, July 2017 [accessed on 25 February 2018]. Address: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/>
2. Infectious morbidity in the Russian Federation for January-October 2017 [accessed 25 February 2018]. Address: http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=9284
3. Elinov N.P, Bosak I.A The past and present of Cryptococcus neoformans (Sanfelice) Vuillemin (1901) as an object of study of a potentially formidable pathogen for humans. *Probl. Med. Mikol*. 2006; 8(2): 47-51. (In Russian)
4. Filippova L.V, Frolova E.V Cryptococcus neoformans and congenital immunity. *Probl. Med. Mikol*. 2011; 13(2): 10-12. (In Russ.)
5. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of the disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 May 5.
6. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt

Поступила 17.09.2018

Принята в печать 27.09.2018

Сведения об авторах:

Вексей Анна Андреевна, врач-инфекционист 1 инфекционного отделения клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; **Смирнова Надежда Васильевна**, канд. мед. наук, зав. 1 инфекционным отделением клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; **Пищулова Ольга Анатольевна**, врач-инфекционист 1 инфекционного отделения клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.