

# ПРОБЛЕМА ПОЄДНАНИХ ІНФЕКЦІЙ: ПОЗАЛЕГЕНЕВОВОГО КРИПТОКОКОЗУ ТА ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ПІЗНІХ ПРЕЗЕНТЕРІВ З ВІЛ В УКРАЇНІ. (НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ)



АВТОРИ: М.А. Сіра<sup>1</sup>, С.В. Антоняк<sup>1</sup>, Л.А. Коломійчук<sup>1</sup>, С.М. Антоняк<sup>1</sup>.

УСТАНОВА: <sup>1</sup>ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»

## АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

Пізнє виявлення ВІЛ залишається проблемою охорони здоров'я в Україні. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, близько 60% осіб на момент виявлення ВІЛ та звернення за медичною допомогою мають показник кількості лімфоцитів CD4 <350 кл./мкл, у 35% показник CD4 <200 кл./мкл [1], часто діагноз ВІЛ-інфекції встановлюється вже на стадії клінічних проявів ВІЛ-асоційованих захворювань та СНІД-індикаторних опортуністичних інфекцій (ОІ).

Люди, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), частіше за інших хворіють на туберкульоз (ТБ). У 2019 році серед 17 тисяч ЛЖВ, які були взяті під медичний нагляд протягом року, у 20,3% (3456) було виявлено ТБ в активній формі; серед зареєстрованих у 2019 році випадків СНІДу – у 50% був діагностований ТБ [1]. В Україні ко-інфекція ВІЛ/ТБ щороку є причиною половини смертей внаслідок СНІДу [1].

СНІД-індикаторний позалегеневий криптококоз (90% в формі менингіту) – це тяжка грибкова інфекція, що спричиняє близько 15% смертей, пов'язаних з ВІЛ, у всьому світі [2]. Розвиток хвороби відбувається переважно у людей із прогресуючою ВІЛ-інфекцією, при цьому ризик зростає зі зменшенням кількості клітин CD4, а більшість смертей від криптококового менингіту відбувається в країнах з обмеженими ресурсами.

ТБ та позалегеневий криптококоз є найбільш частими проявами запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС) при початку АРТ у пізніх презентерів [2].

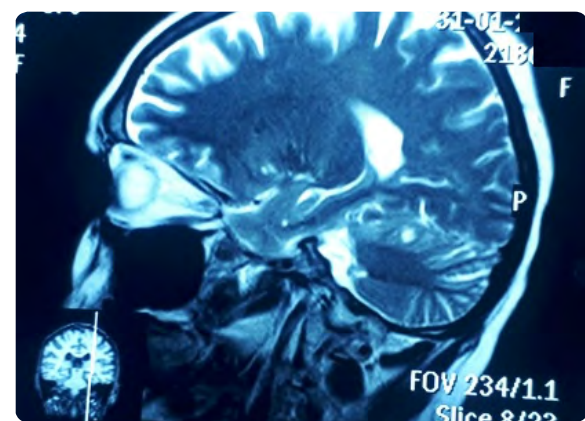


Рис. 1. МРТ головного мозку.

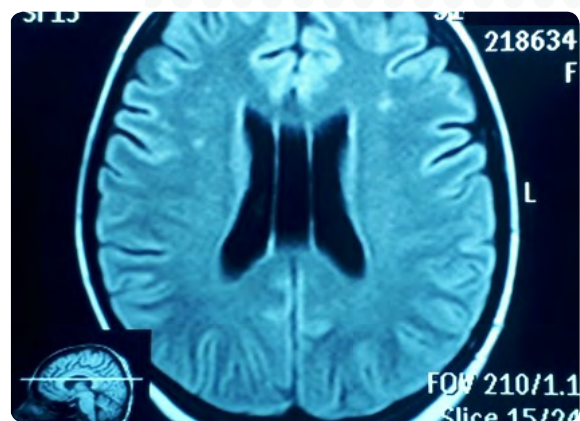


Рис. 2. МРТ головного мозку.

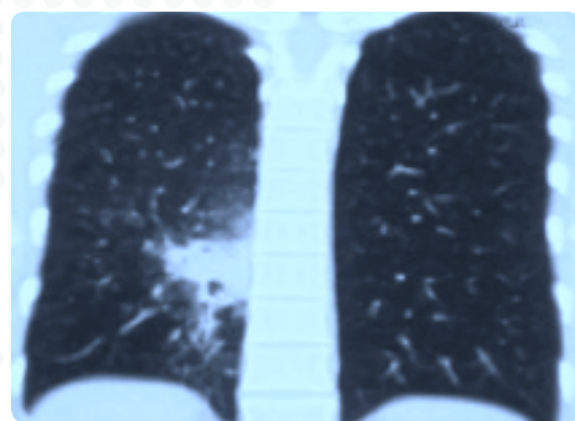


Рис. 3. КТ ОГК.

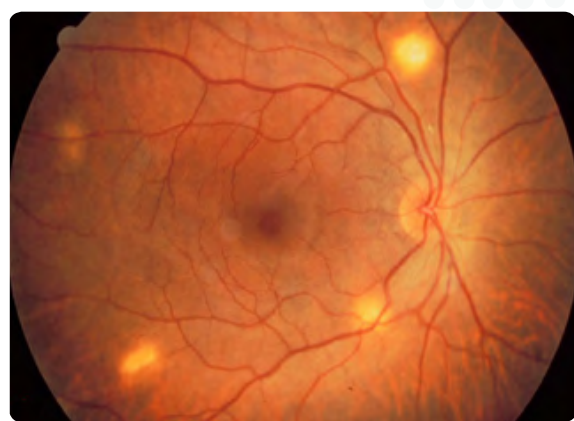


Рис. 4. Офтальмоскопія очного дна.

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

### АНАМНЕЗ:

Жінка, 43 роки. Підозрює у себе інфікування ВІЛ 15 років тому, коли у її чоловіка були виявлені антитіла (АТ) до ВІЛ. Чоловік вживав наркотики ін'єкційно та 10 років тому помер від ВІЛ/ТБ. За медичною допомогою, в тому числі з метою обстеження на ВІЛ, пацієнтка не зверталася.

**17.12.2019:** з'явилися наступні симптоми: підвищення Т тіла до 38°C, головний біль, нудота. Самостійно приймала німесулід, ібупрофен, без ефекту.

**19.12.2019:** Звернулась в Центр СНІДу за місцем проживання. Виявлені АТ до ВІЛ.

**26.12.2019:** призначено АРТ за схемою TDF/FTC+DTG.

Наступного дня госпіталізована в інфекційну лікарню зі скаргами на інтенсивний головний біль, нудоту, блювання.

Результати інструментальних та лабораторних обстежень (**27.12.2019**):

- CD4 – 16 кл./мкл (2,3%);
- ВН ВІЛ – 1 880 000 ВІЛ-1 РНК копій/мл;
- Люмбальна пункція: цитоз – 16 клітин за рахунок лімфоцитів, глюкоза 2,0 ммоль/л, білок 0,15 г/л, пряма мікроскопія мазка ліквору: криптококи – 15-20 в п. зору, КСБ не виявлені;
- Загальний, біохімічний аналізи крові – в межах норми;
- В крові виявлені АТ IgG до Toxoplasma gondii.

**ВСТАНОВЛЕНО ДІАГНОЗ:** ВІЛ інфекція. Клінічна стадія IV. Криптококовий менингіт. Лікворно – гіпертензивний синдром.

**ПРИЗНАЧЕНО ЛІКУВАННЯ:** Флуконазол 1200 мг в/в щоденно. Люмбальні пункції з лікувальною метою. Продовжувала АРТ.

На фоні лікування покращення не відмічалось, пацієнтку турбували сильний головний біль, нудота, підвищення температури тіла до 38°C.

**16.01.2020:** Люмбальна пункція (контроль через 3 тижні лікування): цитоз 10 клітин, глюкоза 2,2 ммоль/л, білок 0,46 г/л, пряма мікроскопія мазка ліквору: криптококи 2-5 в п. зору, КСБ не виявлені.

**18.01.2020:** КТ ОГК:

**ЗАКЛЮЧЕННЯ:** Ознаки правобічної полісегментарної пневмонії, неможливо виключити специфічний процес.

**ДІАГНОЗ:** ВІЛ-інфекція. Клінічна стадія IV. Криптококовий менингіт. Лікворно — гіпертензивний синдром. Негоспітальна правобічна пневмонія (?).

**ЛІКУВАННЯ:** продовжує флуконазол 1200 мг/добу, в/в; АРТ (TDF/FTC+DTG); у зв'язку з пневмонією – цефтріаксон 1000 мг/добу, в/в.

**22.01.2020:** Переведення та госпіталізація у відділення ВІЛ/СНІДу клініки ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України».

### СКАРГИ ПРИ ПОСТУПЛЕННІ:

Інтенсивний головний біль, нудота, блювання, кашель з невеликою кількістю мокротиння, порушення зору: предмети бачить не чітко, гірше на праве око, підвищення температури тіла до 37,5°C.

### ДАНІ ОБ'ЄКТИВНОГО ОГЛЯДУ:

Загальний стан середньої тяжкості; свідомість не порушена; шкіра та видимі слизові бліді, висип відсутній; периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Менингеальні знаки негативні. АТ 120/70 мм. рт. ст.; ЧСС 82 уд./хв.; ЧДД 16/хв.; аускультативно і пальпаторно – без особливостей.

## РЕЗУЛЬТАТИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ОБСТЕЖЕНЬ (23.01.2020):

- CD4 – 14 кл./мкл (1,8%);
- ВН ВІЛ – 421 ВІЛ-1 РНК копій/мл;
- Люмбальна пункція: підвищений тиск СМР – 250 мм. вод ст., цитоз 6 клітин, глюкоза 2,2 ммоль/л, білок 0,30 г/л, CrAg позитивний, пряма мікроскопія мазка ліквору: криптококи (++) 1-2 в полі зору;
- GeneXpert (мокротиння) МБТ+, R-;
- Загальний, біохімічний аналізи крові в межах норми;
- МРТ ГМ (Рис 1., Рис 2.): у субкортикальних відділах великого мозку та мозочку визначаються множинні, різнокаліберні кістоподібні об'єми утворення, розмірами до 8 мм у лівій лобній частці та до 14 мм у правій гемисфері мозочку, без ознак перифокального набряку чи контрастного підсилення.  
**Заключення:** МР-ознаки множинних, дрібних кістоподібних об'ємних утворень у субкортикальних відділах великого мозку та мозочку;
- КТ ОГК (Рис. 3): У правій легені в S6 інфільтрація легеневої тканини. Визначаються збільшені медіастенальні лімфатичні вузли.  
**Заключення:** ознаки правобічної інфільтрації легеневої тканини та ураження медіастенальних лімфатичних вузлів, неможливо виключити специфічний процес;
- Офтальмоскопія: ОД ватоподібні вогнища жовтого кольору з нечіткими контурами, що променують у скловидне тіло (Рис. 4). ОС та ОД диск зорового нерву блідо-рожевий, межі чіткі.

**ДІАГНОЗ:** ВІЛ інфекція. Клінічна стадія IV. Криптококовий менингіт. Лікворно – гіпертензивний синдром. ВДТБ (23.01.2020) Легенів (інфільтративний) Дестр -, МБТ+, М -, МГ+, Риф-, К в роботі, Резист 0, Гіст. 0, Медіастенальних лімфатичних вузлів Гіст 0, Хоріоретиніт правого ока, М 0, Гіст 0, кат.1, ког.1 (2020).

### ЛІКУВАННЯ:

- Флуконазол 1200 мг/добу, в/в, 10 тижнів, після цього 1200 мг/добу, per os;
- АМБТ: R 0,6 + H 0,3 + Z 2,0 + Lfx 1,0 – 6 місяців;
- АРТ: TDF/FTC+DTG (DTG 50 мг кожні 12 годин: доза долутегравіру подвоєна у вигляді двократного прийому, оскільки наявний рифампіцин в схемі АМБТ).

### РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ (04.03.2020 – 10й тиждень):

**Люмбальна пункція:** цитоз 5 клітин, глюкоза 2,1 ммоль/л, білок 0,25 г/л, CrAg позитивний 1:1000, пряма мікроскопія мазка ліквору: криптококи (+) 1-2 в полі зору.

На фоні лікування пацієнтка відчула покращення, а саме: інтенсивність головного болю знизилась, нудота та блювання відсутні, зір дещо покращився.

Пацієнтка отримувала лікування флуконазолом 1200 мг/добу до 24.11.2020 – майже 11 місяців (внаслідок відсутності доступу до амфотерицину В).

За цей період не вдалось досягти елімінації збудника (визначалися криптококи 1-2 на 5-7 полів зору; тип CrAg 1:500).

У серпні 2020 успішно завершила курс протитуберкульозного лікування.

### ПОВТОРНИЙ ОГЛЯД ОФТАЛЬМОЛОГА:

- **Діагноз:** Хоріоретиніт туберкульозної етіології ОД у стадії регресії. Фіброз скловидного тіла ОД.

**ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ЛІКУВАННЯ (24.11.2020):** амфотерицин В (ліпідасоційована форма) 5 мг/кг на добу + флуконазол 1200 мг/добу (14 діб) з подальшим прийомом флуконазолу 800 мг/добу 8 тижнів.

Результати інструментальних та лабораторних обстежень (**11.12.2020**):

- Люмбальна пункція: цитоз 5 клітин, криптококи не виявлені;
- CD4 – 102 (5%) кл./мкл;
- ВН ВІЛ <40 ВІЛ-1 РНК копій/мл.

### НА СЬОГОДНІ:

- CD4 – 219 (10,16%) кл./мкл;
- ВН ВІЛ <40 ВІЛ-1 РНК копій/мл.

## ВИСНОВКИ ТА ДИСКУСІЯ:

1. За останні роки в світі захворюваність та смертність від ОІ знизилась завдяки широкому доступу до АРТ. Однак, незважаючи на це, в багатьох країнах, включаючи Україну, від третини до половини ЛЖВ є пізніми презентерами, тобто звертаються за медичною допомогою вже за наявності вираженої ВІЛ-інфекції з кількістю клітин CD4 < 200 кл./мкл., або на 3-4 стадії ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ [1, 2].
2. Пізні презентери ВІЛ-інфекції мають високий ризик смерті навіть після початку АРТ, при цьому ризик зростає зі зменшенням кількості клітин CD4, особливо при CD4 <100 клітин/мкл. [2].
3. У продемонстрованому нами клінічному випадку в регіональному Центрі СНІДу АРТ розпочато швидко (в перші 7 днів після виявлення АТ до ВІЛ), незважаючи на наявність симптомів, що дозволяли запідозрити менингіт: інтенсивний головний біль, що супроводжується нудотою, при підвищенні Т тіла до 38°C. Діагноз криптококового менингіту був встановлений вже на наступний день після початку АРТ.
4. У діагностиці криптококового менингіту найкращим підходом є люмбальна пункція зі швидким аналізом на криптококовий антиген у спинномозковій рідині [3].
5. Навіть за відсутності симптомів пацієнтам з ВІЛ при CD4 <200 кл./мкл. рекомендується скринінг на CrAg в сироватці, плазмі або цільній крові (при необхідності в СМР) з подальшою профілактичною протигрибковою терапією [4].
6. Комбінована протигрибкова терапія у фазі індукції є більш ефективною та забезпечує швидшу елімінацію збудника, що значно знижує ризик резистентності та ускладнень.
7. ВООЗ рекомендує починати лікування криптококозу з короткої фази індукції (1 тиждень) із застосуванням амфотерицину В дезоксихолату (1,0 мг/кг на добу) + флуцитозину (100 мг/кг на добу, поділеного на чотири дози); в якості альтернативних варіантів рекомендуються наступні режими індукції: два тижні флуконазолу (1200 мг на добу, для дорослих) + флуцитозин (100 мг/кг на добу) або два тижні дезоксихолату амфотерицину В (1,0 мг/кг на день) + флуконазол (1200 мг на добу) [2]. Застосування в фазі індукції ліпосомальної форми амфотерицину В або ліпідного комплексу амфотерицину В дозволяє зменшити токсичність амфотерицину.
8. В Україні проблемою є обмежений доступ до адекватної інтенсивної терапії криптококозу: обмежений доступ до амфотерицину В, відсутній доступ до флуцитозину. У продемонстрованому нами клінічному випадку пацієнтка майже 11 місяців (без повноцінної фази індукції) внаслідок відсутності доступу до амфотерицину В та флуцитозину отримувала лікування флуконазолом в дозі 1200 мг/добу, але при цьому не вдалось досягти елімінації збудника до інтенсифікації терапії із застосуванням протягом 2-х тижнів ліпідного комплексу амфотерицину В (5 мг/кг на добу) в поєднанні з флуконазолом (1200 мг на добу).
9. В еру доступу до високоактивної АРТ, проблема пізніх презентерів ВІЛ в Україні вимагає оптимізації підходів і збільшення ресурсів для ефективної діагностики та лікування ОІ, зокрема позалегеневого криптококозу і ТБ з метою зниження інвалідизації та смертності, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією.

## ДЖЕРЕЛА:

1. ВІЛ-інфекція в Україні: інформ. бюлетень № 51 / МОЗ України. – Київ, 2020.
2. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. WHO, 2021.
3. Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV infected adults, adolescents and children. Supplement to the 2016 consolidated guidelines of the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. WHO, 2018.
4. Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, Guinness L, Bottomley C, Simms V et al. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open label, randomized controlled trial. Lancet. 2015;385:2173–82.