

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У БОЛЬНОГО ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В СТАДИИ СПИД

**Рахманова А.Г., Степанова Е.В.,
Романова Е.И., Евсеева И.Д., Сизова Н.В.,
Гуркало Г.М., Климко Н.Н.**

ГОУ ДПО СПб МАПО Росздрава, Инфекционная
больница № 30 им.С.П.Боткина, Санкт-Петербург,
Россия

В статье представлено описание случая успешного лечения инвазивного аспергиллеза у ВИЧ-инфицированного пациента в стадии СПИД. На примере показана возможность развития инвазивного аспергиллеза в качестве одной из оппортунистических микотических инфекций — у больных СПИД. В обсуждении указаны современные методы диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза у больных СПИД.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, инвазивный аспергиллез, микозы, СПИД

CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF INVASIVE ASPERGILLOSIS IN A PATIENT WITH AIDS

**Rakhmanova A.G., Stepanova E.V.,
Romanova E.I., Evseeva I.D., Sizova N.V.,
Gurkalo G.M., Klimko N.N.**

SEI APE SPb MAPE, Botkin Hospital for Infectious
Diseases Saint Petersburg, Russia

The article presents information about the role and frequency of aspergillosis in patients with HIV-infection. These data are illustrated by the episode out of own practice, when the invasive aspergillosis was developed in patient with AIDS; laboratory diagnosis and appointment of systemic antimycotics are discussed.

Key words: AIDS, HIV-infection, invasive aspergillosis, mycoses

Микозы являются важнейшими из вторичных и оппортунистических заболеваний у больных ВИЧ/СПИД [1, 2]. Значение грибковых инфекций определяют частота, тяжесть клинических проявлений и высокая летальность. В ранний период эпидемии ВИЧ-инфекции инвазивный аспергиллез был отнесен к маркерам СПИД, но позже, в связи с редкостью случаев аспергиллеза, это заболевание исключили из классификации [3]. Вместе с тем, в последние годы все чаще стали появляться сообщения о случаях инвазивного аспергиллеза у больных СПИД [8, 12, 18].

Представляем случай успешного лечения инвазивного аспергиллеза у больного Л., 32 лет, у которого ВИЧ-инфекция была выявлена в 2003 году. Наркотики не употреблял. Путь инфицирования — половой. Больной был направлен в инфекционную больницу им.С.П.Боткина с диагнозом «фарингомикоз» после обращения в ЛОР НИИ в июне 2003 года с жалобами на боли в горле в течение двух недель, где была впервые выявлена ВИЧ — инфекция в стадии СПИД, а также распространенный кандидоз полости рта и пищевода; энцефалопатия; снижение массы тела более 10 % и цитомегаловирусная инфекция в латентной стадии. На обзорной рентгенограмме и томограммах грудной клетки в верхних долях выявлена очаговая и сливная инфильтрация с воспалительной дорожкой к корням легких, корни расширены. Проводили дифференциальную диагностику с туберкулезом легких. В иммунограмме: CD4⁺ — 3 % (33 клетки в 1 мм³), CD8⁺ — 34 % (378 клеток в 1 мм³). Больной получал антибактериальную и антимикотическую терапию (флуконазол) с положительным эффектом. Исчезли боли, налеты в ротовой полости, слабость, нормализовалась температура. На контрольной рентгенограмме также положительная динамика, уменьшение инфильтрации. Изменения в легких расценили, как двустороннюю пневмонию в стадии рассасывания.

Был выписан в конце июня в связи с улучшением состояния под наблюдение дневного стационара. Больному была назначена антиретровирусная терапия (АРВТ) — комбивир. При исследовании иммунограммы через 3 недели: CD4 — 5 % (65 клеток в 1 мм³).

Повторно больной поступил через месяц в крайне тяжелом состоянии с проявлениями сердечно-сосудистой и легочной недостаточности, с жалобами на кашель, одышку, лихорадку до 39–40 °С, головокружение, истощение. Перенес тяжелый стоматит и гингивит. При обследовании легких (рентгенография, компьютерная томография) выявлены очаговая диссеминация преимущественно в верхних долях обоих легких сливного характера с участком просветления и расширение средостения. Отмечено, что инфильтрация в прикорневых и верхних отделах имела тенденцию к быстрому увеличению. Проводили дифференциальную диагностику и обследование на пневмоцистоз, туберкулез. Не исключали грибковое поражение. Больной продолжал получать комбивир, а также бисептол, фансидар, флуконазол, противотуберкулезное лечение — рифампицин, изониазид,

а также амикацин, клиндамицин и ацикловир. Отмечали некоторое улучшение состояния с последующим ухудшением. В динамике, при томографическом исследовании легких, у больного диагностирована очаговая и сливная инфильтрация с полостью распада больших размеров с перифокальной воспалительной реакцией и дорожкой к расширенному правому корню, где выявляли увеличенные бронхопульмональные лимфатические узлы. Проводимая противотуберкулезная терапия была не эффективной. В дальнейшем было проведено исследование мокроты в научно-исследовательском институте медицинской микологии им.П.Н.Кашкина. В мокроте был обнаружен рост *Aspergillus fumigatus*, в сыворотке крови – антитела к *Aspergillus fumigatus* в титре 1:1600.

Был установлен окончательный диагноз: ВИЧ-инфекция в стадии СПИД (С3). Инвазивный аспергиллез. Распространенный кандидоз желудочно-кишечного тракта (поражение полости рта, глотки, пищевода, кишечника). Вялотекущий менингоэнцефалит смешанной этиологии. Энцефалополиневропатия. Пневмоцистная пневмония. Снижение массы тела более 10 %. Лейкоплакия языка. Эрозивно-язвенный герпетический стоматит и хейлит. После консультирования микологом больному был назначен амфотерицин В, лечение которым пациент переносил плохо – имели место тошнота, рвота, диарея, анемия, развитие почечной и печеночной недостаточности. В связи с этим препарат был заменен итраконазолом (300 мг 2 раза в сутки). На фоне применения итраконазола состояние медленно улучшалось, снизилась температура, исчезла одышка, уменьшилась слабость, больной стал более активен. В иммунограмме в динамике: $CD4^+$ – 121 и 432 клетки в 1 мм^3 , $CD8^+$ – 176 и 793 клеток в 1 мм^3 . На контрольных рентгенограммах грудной клетки отметили уменьшение инфильтрации, сохранение единичных крупнофокусных очагов.

Больной был выписан в конце ноября, после нахождения в стационаре в течение почти 4 месяцев. По настоящее время находится под наблюдением дневного стационара, получает высокоактивную антиретровирусную терапию и антимикотик итраконазол (400 мг в сутки).

ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя частота развития инвазивного аспергиллеза у ВИЧ-инфицированных больных составляет около 4 %. На ранних этапах СПИД инвазивный аспергиллез выявляют редко, на поздних стадиях частота его может достигать 12 % [1, 2, 18]. Инвазивный аспергиллез легких составляет около 70 % всех случаев аспергиллеза у ВИЧ-инфицированных больных, другие его варианты, например, аспергиллезный язвенно-некротический трахеобронхит, аспергиллома встречаются реже [7]. Факторами риска развития инвазивного аспергиллеза при СПИД являются: уровень $CD4^+$ клеток менее $50/\text{мм}^3$, нейтро-

пения $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, применение стероидов, а также сопутствующие хронические заболевания легких. Значение применения антибиотиков, пневмонии, обусловленной бактериями, цитомегаловирусом или *Pneumocystis jiroveci*, не определено [3, 8].

A. fumigatus составляет 84 % возбудителей инвазивного аспергиллеза у ВИЧ-инфицированных больных, *A. flavus* – 8 %, *A. niger* – 5 %, *A. terreus* – 3 % [17].

При инвазивном аспергиллезе у больных СПИД поражение легких отмечают у 85 % больных, экстрапульмональные проявления инфекции – у 25 %, диссеминированное поражение двух и более органов – у 16 % [3, 10].

Наиболее распространенными симптомами инвазивного аспергиллеза у больных СПИД являются лихорадка (86 %), кашель (70 %), одышка (66 %), плевральные боли (27 %), общее недомогание, анорексия и снижение массы тела (13 %). Кровохарканье более характерно для кавернозных вариантов аспергиллеза легких [9].

Рентгенологические проявления инвазивного аспергиллеза у ВИЧ-инфицированных больных разнообразны. Наиболее часто отмечают локализованные или диффузные инфильтративные изменения (73 %), полости (34 %), узелки (14 %), увеличение лимфатических узлов (11 %) и жидкость в плевральной полости (7 %) [10]. Инфильтративные изменения легких, как правило, локализованные, диффузные встречаются реже и требуют исключения пневмонии, обусловленной *Pneumocystis jiroveci* и CMV. Полости чаще бывают толстостенные и обычно располагаются в верхних отделах легких. Образование полостей у ВИЧ-инфицированных больных может быть вызвано различными бактериальными патогенами, включая и микобактерии, микромицетами, а также возникать вследствие новообразования или васкулита. Однако у больных с факторами риска инвазивного аспергиллеза (например, содержание $CD4^+$ Т-лимфоцитов менее $50\text{ клеток}/\text{мм}^3$) возникновение полостей в легких редко бывает обусловлен микобактериями, кавернозный туберкулез характерен для более ранних стадий СПИД [14].

Особенностью микробиологической диагностики инвазивного аспергиллеза у больных СПИД является высокая частота микотической колонизации дыхательных путей. Исследование мокроты не является чувствительным или специфичным методом диагностики. Например, выявление *Aspergillus* spp. в мокроте отмечали у 4 % ВИЧ-инфицированных больных, при этом инвазивный аспергиллез выявили у 10 % пациентов, а колонизацию – у 90 % [8]. Поэтому важное значение имеют исследование биоптатов и БАЛ, а также наличие у больных факторов риска, например, выраженной нейтропении. Вместе с тем, выявление *Aspergillus* spp. в мокроте ВИЧ-инфицированных детей с высокой вероятностью свидетельствует об инвазивном аспергиллезе [13, 19].

Диагностическое значение определения галактоманна в сыворотке крови у этих больных изучено

недостаточно [11, 16]. В связи с относительно медленным течением инвазивного аспергиллеза у ВИЧ-инфицированных больных необходимо микробиологическое подтверждение диагноза, эмпирическую антифунгальную терапию, в отличие от гематологических пациентов, не проводят [3, 6].

Летальность при инвазивном аспергиллезе у ВИЧ-инфицированных больных составляет 72-81 %, медиана выживаемости после постановки диагноза – 10 месяцев. Основными факторами, влияющими на исход заболевания, являются раннее лечение и эффективная ВААРТ [15].

Антифунгальную терапию рекомендуют начинать с вориконазола, после стабилизации состояния больного возможно применение раствора итраконазола. Итраконазол в качестве начальной терапии используют только у больных с умеренной иммуносупрессией. Обычный и липидный амфотерицин В, каспофунгин являются альтернативными препаратами. При неэффективности вориконазола используют комбинированную терапию [3, 11, 16].

Поскольку такие пациенты обычно используют несколько лекарственных средств, следует учитывать возможные лекарственные взаимодействия.

Применение антимикотиков должно быть длительным, безопасная отмена препаратов возможна после 6 месяцев эффективной ВААРТ, которая является обязательным условием успешного лечения инвазивных микозов у ВИЧ-инфицированных больных. Если ВААРТ начинают после достижения ремиссии инвазивного аспергиллеза, необходимо учитывать возможность развития синдрома воспалительного восстановления иммунитета [3, 11].

ВЫВОДЫ

1. Развитие инвазивного аспергиллеза в качестве одной из оппортунистических микотических инфекций возможно у больных ВИЧ/СПИД.
2. Для диагностики аспергиллеза легких следует использовать компьютерную томографию легких, выявление возбудителя при микроскопии и посеве мокроты или бронхо-альвеолярного лаважа, а также галактоманнана и специфического IgG в сыворотке крови.
3. Для успешного лечения инвазивного аспергиллеза у больных ВИЧ/СПИД необходима длительная адекватная антимикотическая терапия и эффективное антиретровирусное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В. В., Ермак Т. Н., Беляева В. В. ВИЧ – инфекция: клиника, диагностика и лечение. – М., 2000. – 496 с.
2. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция. – СПб.: ССЗ, 2000. – 367 с.
3. Benson C.A., Kaplan J.E., Mazur H., Holmes K.K. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, National Institute of Health, and HIV Medical Associations // *Infect. Dis. Society of America* // Clin. Infect. Dis. -2005.- Vol. 40.- P. S131-235.
4. Denning D., Kibbler C., Barnes R.A. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections // *Lancet*.p- 2003.- Vol. 3.- P. 230-40.
5. Johnson M.D., MacDougall C., Ostrosky-Zeichner L., et al. Combination antifungal therapy // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004.- Vol. 48.- P. 693-715.
6. Keating J.J., Rogers T., Petrou M., et al. Management of pulmonary aspergillosis in AIDS: An emerging clinical problem // *J. Clin. Pathol.* – 1994.- Vol. 47.- P.805-809.
7. Kemper C.A., Hostetler J.S., Follansbee S.E., et al. Ulcerative and plaque-like tracheobronchitis due to infection with *Aspergillus* in patients with AIDS // *Clin. Infect. Dis.* – 1993.- Vol.17.- P. 344-352.
8. Khoo S.H., Denning D.W. Invasive aspergillosis in patients with AIDS // *Clin. Infect. Dis.* – 1994.- Vol.19, Suppl 1.- P. 41-48.
9. Lortholary O., Meyohas M.C., Dupont B., et al. Invasive aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of 33 cases. French Cooperative Study Group on Aspergillosis in AIDS // *Am. J. Med.* – 1993.- Vol. 95.- P.177-187.
10. Miller W.T. Jr, Sais G.J., Frank I., et al. Pulmonary aspergillosis in patients with AIDS. Clinical and radiographic correlations // *Chest.* – 1994.- Vol. 105.- P. 37-44.
11. Muller F.M.C., Groll A.H., Walsh T.J. Current approaches to diagnosis and treatment of fungal infections in children infected with human immunodeficiency virus // *Eur. J. Pediatr.* – 1999.- Vol. 158.- P.187-199.
12. Mylonakis E., Barlam T.F., Flanigan T., Rich J.D. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS // *Chest.*- 1998.- Vol.114.- P. 251-262.
13. Shetty D., Giri N., Gonzalez C.E., et al. Invasive aspergillosis in human immunodeficiency virus-infected children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997.- Vol. 16.- P. 216-221.
14. Staples C.A., Kang E-Y., Wright J.L., et al. Invasive pulmonary aspergillosis in AIDS: radiographic, CT and pathologic findings // *Radiology.*- 1995.- Vol. 196.- P. 409-414.
15. Steinbach W.J., Stevens D.A. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2003.- Vol. 37, Suppl 3.- P. S157-87.
16. Stevens D.A., Kan V.L., Judson M.A. et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus* // *Clin. Infect. Dis.* – 2000.- Vol. 30.- P. 676-709.
17. Weinstein M.R., Fletcher D., Vellend H. et al. Invasive aspergillosis in patients with AIDS. 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, September 15-18, 1996. Abstr. I131.
18. Woitas R.P., Rockstroh J.K., Theisen A., et al. Changing role of invasive aspergillosis in AIDS — a case control study // *J. Infect.* – 1998.- Vol. 37.- P. 116-122.
19. Wright M., Fikrig S., Haller J.O. Aspergillosis in children with acquired immune deficiency // *Pediatr. Radiol.* – 1993.- Vol. 23.- P. 492-494.

Поступила в редакцию журнала 11.05.05

Рецензент: В.Б.Антонов