

УДК 616-06

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-105-112>

ПОЛИМОРФНОСТЬ ГРИБКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

©И. М. Улюкин, М. А. Булыгин, Ю. И. Буланьков, Е. С. Орлова, А. А. Сечин
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Эпидемия ВИЧ-инфекции в последнее десятилетие приобрела новые качества — в первую очередь, это эпидемия тяжелых и коморбидных форм заболевания при различных путях инфицирования, где большинство выявленных пациентов нуждаются в антиретровирусной терапии (АРВТ), многие больные умирают от вторичной и сопутствующей патологии. Актуальными являются ранняя диагностика и эффективное лечение как основного, так и сопутствующих заболеваний. *Материалы и методы.* Представлено два клинических случая с грибковыми поражениями легких при длительном течении ВИЧ-инфекции в отсутствие и на фоне неэффективной АРВТ. *Результаты.* В рассмотренных случаях одной из основных причин развития тяжелого поражения легких явилась поздно выявленная ВИЧ-инфекция на стадиях болезни с выраженными клиническими проявлениями, что было обусловлено социальными, психологическими и медицинскими (сложность, а в ряде случаев и невозможность выполнения лабораторных исследований) факторами. Выявлены и описаны грибковые поражения легких при ВИЧ-инфекции, разнообразные по их этиологии, формам проявления и тяжести клинического течения. Отмечена высокая летальность больных с ВИЧ-инфекцией в первую неделю нахождения в стационаре, что является свидетельством плохой приверженности к диспансерному наблюдению и лечению, низкой эффективности профилактики и лечения оппортунистических заболеваний без АРВТ, несмотря на то, что само по себе своевременное назначение этой терапии считается универсальным методом профилактики вторичных заболеваний. *Заключение.* Таким образом, необходима дальнейшая разработка и совершенствование оптимальных алгоритмов и подходов медицинского и психосоциального сопровождения пациентов с ВИЧ-инфекцией и высоким риском развития вторичных заболеваний.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, грибковые поражения легких, сложности диагностики, антиретровирусная терапия, медико-психологическое сопровождение.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Улюкин И.М., Булыгин М.А., Буланьков Ю.И., Орлова Е.С., Сечин А.А. Полиморфность грибковых поражений при ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 1. С. 105–112, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-105-112>.

Контакт: Улюкин Игорь Михайлович, igor_ulyukin@mail.ru

MULTIFORMITY OF FUNGAL INJURIES IN HIV INFECTION

©I. M. Uliukin, M. A. Bulygin, Y. I. Bulankov, E. S. Orlova, A. A. Sechin
S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

The epidemic of HIV infection in the last decade has acquired new qualities — first of all, it is an epidemic of severe and comorbid forms of the disease with various pathways of infection, where most of the identified patients need antiretroviral therapy, and most patients die from secondary and concomitant diseases. Therefore, early diagnosis and effective treatment of both the underlying and concomitant diseases are relevant. *Materials and methods.* Two clinical cases with fungal infections during a long course of HIV infection in the absence and against the ineffective antiretroviral therapy are presented. *Results.* In the cases considered, one of the main reasons for the development of severe damage was late-detected HIV infection at the clinically expressed stages of the disease, which was due to social, psychological and medical (the complexity, and in some cases the inability to perform laboratory tests) factors. *Conclusion.* Fungal lesions during HIV infection are diverse in their etiology, forms of manifestation and severity of the clinical course. The development of optimal algorithms and approaches for medical and psychosocial support of such patients is necessary. The high mortality rate of patients with HIV infection in the first week of hospital stay is often evidence of non-adherence to dispensary observation and treatment, all the more so because amid low adherence to specific therapy and chemoprophylaxis, treatment of oppor-

tunistic diseases without antiretroviral therapy is ineffective (although the timely appointment of this therapy is considered a universal method for the prevention of secondary diseases). The treatment-diagnostic tactics in diagnostically unclear cases are discussed.

Key words: HIV infection, fungal infections, multiformity, diagnostic difficulties, antiretroviral therapy, medical and psychological support

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Ulyukin I.M., Bulygin M.A., BulankovYu.I., Orlova E.S., Sechin AA Multiformity of fungal injuries in HIV infection // *HIV infection and immunosuppression*. 2020. Vol. 12, No. 1. P. 105–112. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-105-112>.

Contact: Ulyukin Igor' Mihajlovich, igor_ulyukin@mail.ru

Введение. Известно, что эпидемия ВИЧ-инфекции в последнее десятилетие приобрела новые качества [1]. В первую очередь, это эпидемия тяжелых и коморбидных форм заболевания, при которых у $\frac{3}{4}$ больных вторичные и сопутствующие заболевания являются причиной летального исхода в течение короткого периода времени после диагностики ВИЧ-инфекции. Несмотря на то, что большинство пациентов уже нуждаются в антиретровирусной терапии (АРВТ) в момент диагностики, лечение либо не назначается, либо быстро прекращается после назначения по разным причинам, либо пациенты сами не готовы длительно принимать антиретровирусные препараты.

Инвазивные микозы представляют собой большую группу оппортунистических инфекций, которые могут развиваться у пациентов с ВИЧ на стадиях, сопровождающихся выраженной иммуносупрессией, и представляют значительную проблему здравоохранения в связи с ежегодным ростом их количества [2]. Так, по данным разных авторов, на фоне ВИЧ-инфекции криптококковая инфекция с поражением головного мозга, почек, других органов, в частности, встречается у 6% пациентов, при этом в ряде случаев они могут быть выявлены посмертно [3, 4], и количество таких наблюдений достигает 44,5% [5]. При этом на сегодняшний день лекарственная терапия проводится лишь у 15–40% больных, что связано с недостатком клинических данных о проявлениях инвазивных грибковых инфекций у больных с ВИЧ-инфекцией, их неспецифичностью, а также трудностями лабораторной диагностики [6]. Дополнительными причинами могут быть неадекватное медико-психологическое сопровождение больных в динамике заболевания, включающее, в том числе, и выработку приверженности к терапии, ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства, влияющие на поведенческие нарушения, в основе которых лежит иммуносупрессия [7], расстройства, вызванные употреблением психоактивных

веществ [8], низкий когнитивный резерв у этих людей [9]. Остаются недооцененными и до конца неизученными закономерности развития осложнений и оппортунистических инфекций в зависимости от времени и привязки к ВИЧ-инфекции и АРВТ, особенностей самого пациента, в том числе его приверженности к лечению, когнитивных отклонений, характера оказания медицинской помощи и др. [10–13].

Цель: рассмотреть клинические особенности, результаты комплексного обследования пациентов с ВИЧ-инфекцией с поражением легких грибкового генеза в условиях поздней диагностики и при отсутствии либо позднем назначении АРВТ.

Материалы и методы. Представлены результаты клинических наблюдений с описанием проведенного обследования и лечения больных с ВИЧ-инфекцией и грибковым поражением внутренних органов на различных этапах оказания комплексной медицинской помощи.

Клинический случай № 1. Пациент N.N., 39 лет, знает о диагнозе «ВИЧ-инфекция» с 2009 года, который был установлен в медицинском учреждении по месту жительства. На протяжении следующих пяти лет пациент свое заболевание скрывал, при этом чувствовал себя удовлетворительно.

На фоне резкого и значительного ухудшения состояния здоровья 14.12.2014 г. больной доставлен в стационар с жалобами на отеки, задержку мочи в течение 18 часов, головокружение, слабость в конечностях. При поступлении объективный статус: состояние тяжелое. Больной заторможен. Кожа бледная, выраженные отеки верхних и нижних конечностей, лицо одутловатое. В легких дыхание с жестким оттенком без хрипов. ЧДД 21 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 102 в минуту, АД 90/60 мм рт.ст. Язык сухой, обложен густым белым налетом. Живот вздут, болезненный по всем отделам. Печень увеличена, край пальпируется ниже края реберной дуги на 3 см, болезненная при пальпации. В неврологическом статусе менингеальных

симптомов нет. При катетеризации мочевого пузыря получено 50 мл мочи темного цвета.

Результаты лабораторного исследования при поступлении: общий анализ крови: эритроциты $2,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 98 г/л, СОЭ 65 мм/ч, лейкоциты $2,3 \times 10^9/л$, п/я 9%, с/я 58%, моноциты 11%, лимфоциты 18%, эозинофилы 4%: гематокрит 43%, токсигенная зернистость нейтрофилов 100%. Количество CD4-лимфоцитов составило 0,048 в 1 мкл.

В биохимическом анализе крови билирубин составил 5,5 мкмоль/л, АСТ 51 ед./л, АЛТ 56 ед./л, креатинин 84 мкмоль/л, мочевины 7,3 ммоль/л, общий белок 62 г/л, альбумин 21,5 г/л, амилаза 34 ед./л, сахар 3,4 ммоль/л, ПТИ 82%. Общий анализ мочи — удельный вес 1,028, лейкоциты 8–10 в поле зрения, эпителий плоский 2–4 в поле зрения, белок 0,33 г/л.

При рентгенографии ОГК выявлена инфильтрация в заднебазальном сегменте правого легкого (S10), а при проведении УЗИ — наличие жидкости в плевральных и брюшной полостях, гепатоспленомегалия.

С диагнозом «ВИЧ-инфекция. Внебольничная очаговая пневмония нижней доли правого легкого. Полисерозит. Отечный синдром неясного генеза» больной в тяжелом состоянии помещен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Назначена дезинтоксикационная, антибактериальная, противогрибковая терапия.

Пациент проконсультирован в региональном центре СПИД, рекомендовано назначение АРВТ после стабилизации состояния. На 6-й день лечения отеки значительно уменьшились, стабилизировалась гемодинамика, отмечена положительная динамика в результатах лабораторных и инструментальных методов исследования, больной переведен в инфекционное отделение. Однако на 13-й день нахождения в стационаре отмечено ухудшение его состояния в виде угнетения сознания до сопорозного состояния с нарастанием неврологической симптоматики, характерной для менингоэнцефалита, и пациент вновь помещен в ОРИТ.

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) были выявлены признаки менингоэнцефалита, мультифокальное поражение головного мозга. В ликворе лимфоцитарный цитоз 30/3, увеличение содержания белка до 0,88 г/л. В общеклинических анализах лейкоцитоз до $10,6 \times 10^9/л$ с нейтрофильным сдвигом влево. Биохимические анализы крови свидетельствовали о нарастании печеночно-почечной недо-

статочности (билирубин 26,5 мкмоль/л, АСТ 530 ед./л, АЛТ 284 ед./л, креатинин 132 мкмоль/л, мочевины 13,4 ммоль/л, общий белок 50 г/л, альбумин 20,0 г/л, амилаза 69 ед./л, сахар 2,9 ммоль/л, ПТИ 55%, кальций 2,5 ммоль/л, магний 0,81 ммоль/л, калий 5,0 ммоль/л, фибриноген 3,5 г/л, СРБ 18 мг/л). Бактериологическое исследование ликвора, мокроты, крови, мочи патологической микрофлоры не выявило. К лечению добавлен Виферон 2 млн МЕ в сутки.

В дальнейшем состояние пациента прогрессивно ухудшалось, уровень сознания снижался, присоединились бульбарные расстройства, нарастающая дыхательная недостаточность, и на 35-й день лечения проведена интубация трахеи, пациент переведен на парентеральное питание. В смывах из трахеобронхиального дерева (ТБД) высеян *Cryptococcus neoformans*. В динамике в крови лейкоцитоз сменился на прогрессирующую лейкопению и анемию (гемоглобин $107 \rightarrow 82$ г/л; эритроциты $3,5 \rightarrow 2,7 \times 10^{12}/л$; лейкоциты $10,6 \rightarrow 1,9 \times 10^9/л$), отмечено снижение уровня трансаминаз продолжающееся снижение содержания общего белка и альбумина. В клиническом состоянии отмечено значительное нарастание периферических отеков, и на 41-й день появились признаки неустойчивой гемодинамики. В дальнейшем периоде проводилась интенсивная терапия, направленная на стабилизацию жизненно важных функций, однако, несмотря на проводимое лечение, на 48-й день нахождения в стационаре произошла остановка сердечной и дыхательной деятельности и констатирована биологическая смерть. Посмертно выставлен диагноз: основной: ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа в отсутствие АРВТ.

Осложнения: криптококкоз. Криптококковая пневмония нижней доли правого легкого. ВИЧ-ассоциированный менингоэнцефалит, тяжелого течения. Мультифокальное поражение головного мозга, проявляющееся правосторонним центральным гемипарезом, судорожным, бульбарным, гипертермическим синдромом. Отек головного мозга. Острый гломерулонефрит, смешанная форма, осложненная острой почечной недостаточностью. Полисерозит (асцит, гидроторакс, двусторонний гидроторакс). Пролежень крестцовой области 3 степени.

Сопутствующий диагноз: цирроз печени криптогенного генеза, класс В по Чайлд-Пью, стадия декомпенсации, осложненный портальной гипертензией.

Клинический случай № 2. Пациент ZZ, 42 лет, в течение последних 5–7 лет отмечал головные боли

в височной и затылочной областях, слабость после психоэмоциональных нагрузок, сопровождавшихся повышением артериального давления, при этом гипотензивные препараты принимал нерегулярно. Настоящее ухудшение началось 28.10, когда после переохлаждения появились боли в шейном отделе позвоночника, усиливающиеся при движении, выраженные головные боли пульсирующего характера, усиливающиеся в горизонтальном положении, слабость, тошнота, отсутствие аппетита, повышенные артериального давления до 180/110 мм рт. ст. Лечился амбулаторно с ухудшением в виде усиления интенсивности головных болей и увеличения слабости. Сомнительные половые связи, внутривенное переливание крови, наркопотребление пациент отрицает. Госпитализирован 02.11 в терапевтическое отделение стационара по месту жительства с диагнозом «Гипертоническая болезнь, 2 стадии, артериальная гипертензия 2–3 степени, остеохондроз шейного отдела позвоночника в стадии обострения с умеренно выраженным болевым и мышечно-тоническим синдромом».

При поступлении общие анализы без особенностей. В биохимическом анализе крови от 02.11 общий белок 101,1 г/л, сахар 6,86 ммоль/л, мочевины 5,09 ммоль/л, креатинин 81,6 мкмоль/л, билирубин общий 15,5, прямой 2,3 мкмоль/л, от 06.11 общий белок 89,6 г/л, сахар 5,81 ммоль/л, мочевины 5,22 ммоль/л, креатинин 89,6 мкмоль/л, билирубин общий 14,0, прямой 1,3 мкмоль/л. Кровь на RW от 06.11 отрицательна. ЭКГ, рентгенография ОГК, ППН от 02.11 без особенностей.

Получал лечение: режим, диета, эналаприл, биспролол, реланиум, диклофенак, фиксирующий воротник на шейный отдел позвоночника. На фоне начатой терапии в первые трое суток лечения АД в дневное время снижалось до 130/90 мм рт. ст., однако в вечернее время повышалось до 180/120 мм рт. ст. и длительно (более часа) не снижалось после приема каптоприла и внутривенного введения 25% раствора магния сульфата 10,0. В дальнейшем самочувствие и состояние пациента прогрессивно ухудшалось, при утреннем изменении АД сохранялось на уровне 180/110 мм рт. ст. при частоте ритмичного пульса 64–88/мин. Для дальнейшего обследования и лечения больной 07.12 был переведен в реанимационное отделение специализированного стационара в состоянии средней степени тяжести. С момента перевода у больного отмечена отрицательная динамика в виде нарастания общемозговой и очаговой симптоматики, при этом клини-

ка поражения носила волнообразный характер, с периодами улучшения (ухудшения в течение суток).

В клиническом анализе крови от 07.11 Нб 143 г/л, тромбоциты 108×10^9 /л, СОЭ 14 мм/ч, Л $5,0 \times 10^9$ /л, от 17.11 — Нб 154 г/л, тромбоциты 204×10^9 /л, СОЭ 33 мм/ч, Л $5,2 \times 10^9$ /л, протромбиновый индекс 93,2%, фибриноген 3,5 г/л, фибринолитическая активность 45%, активированное парциальное тромбопластиновое время 24 сек. В анализе мочи от 12.11 споры грибов (++).

В связи с отрицательной динамикой неврологической симптоматики больному больно проведено обследование на ВИЧ-инфекцию [14]. В анализах крови от 07.11, 08.11 методом иммуноблотинга при использовании тест-систем «КомбоБест-ВИЧ 1,2 Аг/Ат», «Иммунокомб ВИЧ ® 1+2 Биспот», «Иммунокомб ВИЧ ® 1+2 КомбФирм» выявлены белки ВИЧ gp120, gp41, p24. Количество копий РНК ВИЧ (вирусная нагрузка, ВН) от 15.11 составила 1400 копий в миллилитре плазмы крови. В иммунограмме от 12.11 количество CD4-лимфоцитов составило 1% (9 клеток), CD8-лимфоцитов — 76% (464 клетки). Вирусы гепатитов В и С от 13.11 не обнаружены. Результаты серодиагностики сифилиса и туберкулеза от 08.11, 12.11 отрицательные.

Пациенту была выполнена диагностическая люмбальная пункция. В анализе спинномозговой жидкости (СМЖ) от 07.11, от 08.11 глюкоза 1,2–1,4 ммоль/л, хлориды 116–115 моль/л, белок 0,68–0,36 г/л, цитоз 4–7 клеток, споры грибов все поля зрения — споры грибов в капсуле, почкующиеся споры. Посев СМЖ от 12.11 — рост дрожжеподобных грибов *Candida glabrata*.

На МРТ-картине головного мозга от 15.11 преобладали признаки менингита (не исключен вентрикулит), признаки энцефалита незначительные (только в области ножек мозга), выявлена киста прозрачной перегородки.

Рентгенограммы ОГК от 07.11 без особенностей. На ЭКГ от 07.11 без особенностей, пульс 68 уд./мин, от 09.11 — ритм синусовый, пульс 74 уд./мин, политопная наджелудочковая экстрасистолия, умеренные изменения в миокарде.

В дополнение к проводимой терапии в соответствии с отечественными и международными рекомендациями [14,15] было начато лечение — АРВТ (ретровир, эпивир, калетра) и антимикотическая терапия (флуконазол).

Несмотря на проводимую терапию, отмечена отрицательная динамика в неврологическом статусе, постепенное нарастание неврологического дефици-

та. Внезапное угнетение сознания до уровня комы I степени отмечено в 21:20 18.11, показатели АД составили 60/40 мм рт. ст., ЧСС 110–120 в минуту, частота дыхательных движений 10 в минуту. Больному были начаты реанимационные мероприятия без эффекта, и в 23:30 зафиксирована его биологическая смерть. Непосредственной причиной смерти явился отек-набухание головного мозга.

Результаты и их обсуждение. В рассмотренных случаях одной из основных причин развития тяжелого поражения явилась поздно выявленная ВИЧ-инфекция на клинически выраженных стадиях болезни, что было обусловлено комплексом причин: социальными, психологическими и медицинскими (сложность, а в ряде случаев и невозможность выполнения лабораторных исследований).

Необходимо отметить, что в настоящее время контакт с возбудителем криптококкоза предотвратить практически невозможно. И поэтому клинический случай № 1 представляет практический интерес с точки зрения полиорганности специфического поражения, синдрома которого проявились почти одновременно, что внесло свои сложности в лечение больного. Важно подчеркнуть, что у 10–35% больных этиология цирроза печени остается невыявленной [16], но в данном случае цирроз может вносить свой вклад в развитие поражения головного мозга (в виде токсической энцефалопатии) вследствие неизвестной длительности и генеза поражения печени. Показано, что изменения в составляющих гематоэнцефалического барьера были одинаковыми у больных с давностью серологической верификации ВИЧ-инфекции 3 года и давностью верификации более 5 лет, то есть длительность патологического процесса не влияла на характер и распространенность изменений [17]. С другой стороны, на фоне снижения эффекта АРВТ у пациентов (вследствие низкого комплаенса) возможно присоединение тяжелых оппортунистических заболеваний, к которым относится криптококкоз, поэтому, вероятно, необходимо рассмотреть вопрос ранней профилактики криптококкового менингита у больных с ВИЧ-инфекцией, независимо от стадии заболевания [18]. Кроме того, данный клинический случай представляет практический интерес в плане дифференциальной диагностики с той точки зрения, что, по разным данным, при криптококковой пневмонии спектр изменений в легких, выявляемых с помощью компьютерной томографии, отличается разнообразием — могут наблюдаться мелкие, разбросанные очаги, сходные с туберкулезными, или инфильтраты

с четкими границами, как при бронхопневмонии. Возможно образование каверн и бронхоэктазов, поэтому всегда следует пытаться однозначно идентифицировать возбудителя заболевания в бронхоальвеолярном лаваже — что и было сделано в нашем исследовании. Признаки криптококкоза головного мозга (ГМ) часто незаметны на МРТ, в отличие от токсоплазмоза и лимфомы ГМ (криптококкомы — отдельные или множественные поражения с масс-эффектом — выявляются редко). Тем не менее у этих пациентов часто наблюдается повышение внутричерепного давления. Важно подчеркнуть, что в данном случае поражение ГМ имело смешанный генез (ВИЧ+криптококк), что разделить не представлялось возможным. Надежным показателем считается содержание криптококкового антигена в крови (титр >1:8), выполнение данного анализа обязательно, особенно при уровне CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл [19], но в настоящее время не все лаборатории то тем или иным причинам это выполняют.

Кроме того, важно подчеркнуть, что криптококк в биологических жидкостях выделяется не всегда: так, чувствительность пробы с тушью составляет 86%, а для лиц с малой длительностью заболевания чувствительность к индийским чернилам составляет всего 42% [20]; чувствительность метода при первичном исследовании СМЖ составила 40–70% [21]. По другим данным, *C. neoformans* при микроскопии СМЖ и (или) крови обнаруживается у 50% больных [3], антиген криптококка выявляется в 12,3% сывороток крови, в СМЖ — в 17,7% случаев [18], а методом ПЦР криптококк был в СМЖ в 96% [22]. Диагностическая чувствительность посева спинномозговой жидкости варьирует от 50–70% [21] до 94% [3]. Получаемые результаты зависят как от оснащенности диагностической лаборатории (в том числе и патологоанатомической), так и от квалификации ее персонала.

Таким образом, при наличии поражений ГМ у больных с приобретенным иммунодефицитом в ходе дифференциальной диагностики следует исключать и криптококкоз ЦНС, так как его клиническая картина может быть слабо выражена и непостоянна, приводить к наличию у пациентов длительной головной боли и быть показанием к проведению люмбальной пункции и исследованию спинномозговой жидкости даже при отсутствии менингеальных симптомов [23], особенно при наличии коморбидных заболеваний.

Вместе с тем в плане лечения вопрос о том, какие именно комбинации антимикотических препаратов

должны назначаться, остается нерешенным, однако показано, что при применении одного лекарственного средства смертность от криптококкового менингита в течение первых недель может составлять 54–59% [24, 25]. Также обсуждается вопрос о времени и последовательности начала специфической терапии и АРВТ, поскольку в одних исследованиях отмечено, что немедленное начало противогрибковой терапии сопровождалось повышением смертности в течение первых недель [25], а в других — что при быстром начале АРВТ наблюдалось значительное увеличение количества случаев воспалительного синдрома восстановления иммунитета [26]. Видимо, в большинстве случаев необходимо принимать персонализированное комплексное решение по ведению таких пациентов.

Клинический случай № 2 представляет практический интерес с точки зрения яркого манифестирования микотического ВИЧ-обусловленного менингоэнцефалита (так как ВИЧ-ассоциированный асептический менингит/менингоэнцефалит трактуется как первичное поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции вследствие прямого воздействия ВИЧ [27]) у пациента на фоне клинически выраженного остеохондроза и гипертонической болезни в отсутствие эпидемиологического анамнеза. Важно отметить невысокий уровень вирусной нагрузки ВИЧ (РНК ВИЧ) у больного, но в литературе имеются противоречивые сообщения о корреляции уровней РНК ВИЧ в СМЖ у больных с неврологическими проявлениями [28]. Следует подчеркнуть, что весь необходимый набор диагностических средств может быть адекватно применен только в том случае, если лечащий врач

осведомлен о склонности пациентов к возникновению грибковой инфекции [7]. Считается, что с целью повышения эффективности противомикотической терапии для пациентов с ВИЧ-инфекцией важно критически оценивать шаблонный подход к лечению кандидоза любой локализации препаратами азолового ряда [29]. Кроме того, следует помнить, что свидетельством неприверженности к диспансерному наблюдению и лечению часто является высокая летальность больных с ВИЧ-инфекцией в первую неделю нахождения в стационаре, что подтверждают исследования других авторов [30], тем более, что на фоне низкой приверженности к специфической терапии и химиопрофилактике лечение оппортунистических заболеваний без АРВТ малоэффективно, в то время как само по себе своевременное назначение АРВТ считается универсальным методом профилактики вторичных заболеваний.

Заключение. Таким образом, представленные клинические случаи являются наглядным примером существующей тенденции, проявляющейся в наличии множества вторичных и сопутствующих заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией, необходимости решать сложные клинические вопросы междисциплинарного характера, в том числе в условиях неспециализированного медицинского учреждения при крайне тяжелых состояниях госпитализированных больных.

Необходима дальнейшая разработка и совершенствование оптимальных алгоритмов и подходов медицинского и психосоциального сопровождения пациентов с ВИЧ-инфекцией и высоким риском развития вторичных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ВИЧ 2014/2015 / ред. К.Хоффман, Ю.К.Рокштро. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2014. 924 с. [HIV 2014/2015 / eds C.Hoffmann, J.K.Rockstroh. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2014, 924 p. (In Russ.)].
2. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Беляков Н.А. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017. Т. 9, № 1. С. 55–64 [Leonova O.N., Stepanova Ye.V., Belyakov N.A. Severe and comorbid conditions in HIV patients: an analysis of adverse outcomes. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 1, pp. 55–64 (In Russ.)].
3. Чарушина И.П. Оппортунистические инвазивные микозы у ВИЧ-инфицированных пациентов // *Пермский медицинский журнал*. 2015. Т. 32, № 1. С. 71–77 [Charushina I.P. Opportunistic invasive mycoses in HIV-infected patients. *Perm Medical Journal*, 2015, Vol. 32, No. 1, pp. 71–77 (In Russ.)].
4. Аснер Т.В., Калягин А.Н., Зимина И.А., Горбачева М.В., Свистунов В.В. Генерализованный криптококкоз внутренних органов // *Сибирский медицинский журнал*. 2009. № 8. С. 153–155. [Asner T.V., Kalyagin A.N., Zimina I.A., Gorbacheva M.V., Svistunov V.V. Generalized cryptococcosis of internal organs. *Siberian Medical Journal*, 2009, No. 8, pp. 153–155 (In Russ.)].
5. Михайлова Н.Р., Михайловский А.М., Вяльцин С.В., Калинина Т.Н. Характеристика летальных случаев больных с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа в городе Оренбурге в 2012 г. // *Вестник ОГУ*. 2014. № 1 (162). С. 130–135 [Mikhailova N.R., Mikhailovsky A.M., Vyaltzin S.V.,

- Kalinina T.N. Characterization of fatal cases of AIDS patients with HIV infection in the city of Orenburg in 2012. *Vestnik of the Orenburg State University*, 2014, No. 1 (162), pp. 130–135 (In Russ.).
6. Тилавердиев Ш.А., Клишко Н.Н. Оппортунистические микозы у иммунокомпрометированных больных с гемобластозами и ВИЧ-инфекцией // *Проблемы медицинской микологии*. 2018. Т. 20, № 3. С. 28–29 [Tilavberdiev Sh.A., Klimko N.N. Opportunistic mycoses in immunocompromised patients with hemoblastoses and HIV infection. *Problems in medical mycology*, 2018, Vol. 20, No. 3, pp. 28–29 (In Russ.)].
 7. Roohani A.H., Fatima N., Shameem M., Khan H.M., Khan P.A., Akhtar A. Comparing the profile of respiratory fungal pathogens amongst immunocompetent and immunocompromised hosts, their susceptibility pattern and correlation of various opportunistic respiratory fungal infections and their progression in relation to the CD4+T-cell counts // *Indian J. Med. Microbiol.* 2018. Vol. 36, No. 3. P. 408–415.
 8. Клишко Н.Н. *Микозы: диагностика и лечение*. М.: ВидЖи Групп, 2008. 336 с. [Klimko N.N. *Mycoses: diagnosis and treatment*. Moscow: Publishing house VG Group, 2008, 336 p. (In Russ.)].
 9. Ellis R.J., Badiee J., Vaida F., Letendre S., Heaton R.K., Clifford D., Collier A.C., Gelman B., McArthur J., Morgello S., McCutchan J.A., Grant I., CHARTER Group. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy // *AIDS*. 2011. Vol. 25, No. 14. P. 1747–1751.
 10. Doyle K.L., Morgan E.E., Morris S., Smith D.M., Little S., Iudicello J.E., Blackstone K., Moore D.J., Grant I., Letendre S.L., Woods S.P., Translational Methamphetamine AIDS Research Center (TMARC) Group. Real world impact of neurocognitive deficits in acute and early HIV infection // *J. of Neuro Virology*. 2013. Vol. 19, Issue 6. P. 565–573.
 11. Morgan E.E., Woods S.P., Smith C., Weber E., Scott J.C., Grant I., HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) // *AIDS Behav.* 2012. Vol. 16, No. 8. P. 2279–2285.
 12. Трофимова Т.Н., Катаева Г.В., Громова Е.А., Рассохин В.В., Боева Е.В., Симакина О.Е., Беляков Н.А. ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные нарушения: диагностика, выявление причин и эффективность терапии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018. Т. 10, № 4. С. 7–24 [Trofimova T.N., Katayeva G.V., Gromova E.A., Rassokhin V.V., Boeva E.V., Simakina O.E., Belyakov N.A. HIV-associated neurocognitive disorders: diagnosis, detection of causes and therapy efficiency. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, Vol. 10, No. 4, pp. 7–24 (In Russ.)].
 13. EACS Guidelines 2017 Version 8.2. Copenhagen: EACS, 2017. 96 p.
 14. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.В., Шахгильдян В.И., Козырина В.Н., Буравцова В.В., Нарсия Р.С., Покровская А.В., Ефремова О.С., Коннов В.В., Куимова У.А., Попова А.А., Хохлова О.Н., Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Васильева И.А., Зимина В.Н. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2015. № 6. Приложение. 120 с. [Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Ermak T.N., Kanestri V.V., Shakhgildyan V.I., Kozyrina V.N., Buravtsova V.V., Narsia R.S., Pokrovskaya A.V., Efremova O.S., Konnov V.V., Kuimova U.A., Popova A.A., Khokhlova O.N., Voronin E.E., Afonina L.Yu., Vasilieva I.A., Zimina V.N. National guidelines for follow-up and treatment of HIV patients. Clinical protocol. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2015, No. 6, Appendix, 120 p. (In Russ.)].
 15. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции*. М.: Р. Валент, 2012. с. [Bartlett J., Gallant J., Pham P. *Clinical aspects of HIV infection*. Moscow: Publishing house R. Valent, 2012. 528 p. (In Russ.)].
 16. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей*. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. 864 с. [Sherlock, Sh., Dooley J. *Diseases of the liver and biliary tract*. Moscow: Publishing house GEOTAR Medicine, 1999, 864 p. (In Russ.)].
 17. Гоженко А.И., Гуменюк Н.А., Бурлаченко В.П., Насибуллин Б.А., Гойтык В.С. Особенности изменения гематоэнцефалического барьера ВИЧ-инфицированных больных с различными этиологическими возбудителями менингоэнцефалита // *Международный неврологический журнал*. 2012. № 4 (50). С. 25–30 [Gozhenko A.I., Gumenyuk N.A., Burlachenko V.P., Nasibullin B.A., Goytyk V.S. Features of changes in the blood-brain barrier of HIV-infected patients with various etiological pathogens of meningoencephalitis. *International Neurological Journal*, 2012, No. 4 (50), pp. 25–30 (In Russ.)].
 18. Шахбазова Е.Н., Жадько Е.Н., Котляр Е.Ю., Захарова О.С., Килина Л.Н., Нагимова Ф.Н., Галиуллин Н.И., Шулаева М.П., Поздеев О.К. Первые случаи криптококкоза в Республике Татарстан // *Практическая медицина*. 2014. № 7 (83). С. 44–48 [Shakhbazova E.N., Zhadko E.N., Kotlyar E.Yu., Zakharova O.S., Kilina L.N., Nagimova F.N., Galiullin N.I., Shulaeva M.P., Pozdeev O.K. First cases of Cryptococcus in Tatarstan Republic. *Practical medicine*, 2014, No. 7 (83), pp. 44–48 (In Russ.)].
 19. Jarvis J.N., Percival A., Bauman S., Pelfrey J., Meintjes G., Williams G.N., Longley N., Harrison T.S., Kozel T.R. Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis // *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 53, No. 10. P. 1019–1023.
 20. Boulware D.R., Rolfes M.A., Rajasingham R., von Hohenberg M., Qin Z., Taseera K., Schutz C., Kwizera R., Butler E.K., Meintjes G., Muzoora C., Bischof J.C., Meya D.B. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast // *Emerg. Infect. Dis.* 2014. Vol. 20, No. 1. P. 45–53.

21. *Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации* / отв. ред. Н.Н.Климко. 2-е изд. доп. и перераб. М.: Фармтек, 2015. 96 с. [*Diagnosis and treatment of mycoses in the intensive care unit: Russian recommendations*. Ed. N.N. Klimko. 2nd ed. Moscow: Publishing house Pharmtek, 2015, 96 p. (In Russ.)].
22. Rhein J., Bahr N.C., Hemmert A.C., Cloud J.L., Bellamkonda S., Oswald C., Lo E., Nabeta H., Kiggundu R., Akampurira A., Musubire A., Williams D.A., Meya D.B., Boulware D.R. Diagnostic performance of a multiplex PCR assay for meningitis in an HIV-infected population in Uganda // *Diagn. Microbiol Infect Dis*. 2016. Vol. 84, No. 3. P. 268–273.
23. Волкова О.Е., Венгерова Ю.Я., Сафонова А.П., Свистунова Т.С., Тишкевич О.А. Клинико-патогенетические особенности криптококкового менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014. Т. 19, № 4. С. 25–29 [Volkova O.E., Vengerov Yu.Ya., Safonova A.P., Svistunova T.S., Tishkevich O.A. Clinical-pathogenetical features of Cryptococcus meningoencephalitis in patients with HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases*, 2014, Vol. 19, No. 4, pp. 25–29 (In Russ.)].
24. Longley N., Muzoora C., Taseera K., Mwesigye J., Rwebembera J., Chakera A., Wall E., Andia I., Jaffar S., Harrison T.S. Dose response effect of high-dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis in southwestern Uganda // *Clin. Infect. Dis*. 2008. Vol. 47, No 12. P. 1556–1561.
25. Makadzange A.T., Ndhlovu C.E., Takarinda K., Reid M., Kurangwa M., Gona P., Hakim J.G. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa // *Clin. Infect. Dis*. 2010. Vol. 50, No. 11. P. 1532–1538.
26. Bisson G.P., Molefi M., Bellamy S., Thakur R., Steenhoff A., Tamuhla N., Rantleru T., Tsimako I., Gluckman S., Ravimohan S., Weissman D., Tebas P. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis // *Clin. Infect. Dis*. 2013. Vol. 56, No 8. P. 1165–1173.
27. Хорева М.А., Афанасьева А.И., Ельчанинова Е.Ю., Сорокина Е.А. Неврологические маски ВИЧ-инфекции // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018. № 1 (67). Ч. 2. С. 65–69 [Khoreva M.A., Afanasyeva A.I., Elchaninova E.Yu., Sorokina E.A. Neurologic masks of HIV infection. *International Research Journal*, 2018, No. 1 (67), Part 2, pp. 65–69 (In Russ.)].
28. Mathur A.D., Devesh S. A Comparative Study of CSF Viral RNA Loads between HIV Positive Patients with Neurological Manifestations and Neurologically Asymptomatic HIV Patients // *J. Assoc. Physicians India*. 2017. Vol. 65, No. 8. P. 14–17.
29. Филина Ю.С., Шатохин А.И., Волчкова Е.В., Несвижский Ю.В., Пак С.Г. Влияние антимикотической терапии на видовой и штаммовый состав грибов рода *Candida* полости рта больных ВИЧ-инфекцией // *Стоматология*. 2018. Т. 97, № 6. С. 28–33 [Filina Yu.S., Shatokhin A.I., Volchkova E.V., Nesvizhskiy Yu.V., Pak S.G. Antimycotic therapy impact on oral mucosa *Candida* species composition in HIV-infected patients. *Stomatology*, 2018, Vol. 97, No 6, pp. 28–33 (In Russ.)].
30. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Бобрешова А.С. Противодействие ВИЧ-инфекции и рост заболеваемости в России // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия*. 2017. Т. 9, № 2. С. 82–90 [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Bobreshova A.S. Countermeasures against HIV and increased HIV incidence in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 2, pp. 82–90 (In Russ.)].

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 29.01.2020 г.

Сведения об авторах:

Улюкин Игорь Михайлович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: igor_ulyukin@mail.ru;

Булыгин Максим Алексеевич — адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: kot1000@yandex.ru;

Буланков Юрий Иванович — доктор медицинских наук, доцент, начальник лаборатории (экспертной диагностики СПИД и инфекционных заболеваний) Центра клинической лабораторной диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: dr.bulankov@mail.ru;

Орлова Елена Станиславовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: oes17@yandex.ru;

Сечин Алексей Александрович — начальник Научно-исследовательской лаборатории ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: sechinalex@rambler.ru.