

УДК 616.98:578.828.HIV]-06:616.831-002-036.1]-036.88

DOI: 10.17816/pmj384159-166

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, Д.Ю. Соснин*

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

FEATURES OF DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY LESIONS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN HIV-INFECTED PATIENTS AT TERMINAL STAGE OF DISEASE: CLINICAL CASE

Yu.V. Karakulova, N.E. Seksyayev, D.Yu. Sosnin*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Представлено описание случая поражения центральной нервной системы грибами рода *Cryptococcus* у ВИЧ-инфицированного пациента. Охарактеризованы особенности клинических проявлений и лабораторной диагностики. Особое внимание уделено расхождению между резко измененным внешним видом ликвора, полученного при люмбальной пункции, и клинической картиной заболевания, а также данными лабораторного анализа цереброспинальной жидкости.

Ключевые слова. СПИД, ВИЧ, менингоэнцефалит, криптококкоз, *Cryptococcus spp.*

The authors of the article describe a case of the damage to the central nervous system by fungi of the genus *Cryptococcus* in a HIV-infected patient. The features of clinical manifestations and laboratory diagnostics are characterized. Special attention is paid to the discrepancy between the sharply changed appearance of the cerebrospinal fluid obtained during lumbar puncture and the clinical picture of the disease as well as the data of laboratory analysis of cerebrospinal fluid.

Keywords. AIDS, HIV, meningoencephalitis, cryptococcosis, *Cryptococcus spp.*

© Каракулова Ю.В., Сексяев Н.Е., Соснин Д.Ю., 2021

тел. +7 (342) 230 22 37; +7 902 800 33 23

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Каракулова Ю.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики; Сексяев Н.Е. – аспирант кафедры неврологии и медицинской генетики; Соснин Д.Ю. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики].

© Karakulova Yu.V., Seksyayev N.E., Sosnin D.Yu., 2021

tel. +7 (342) 230 22 37; +7 902 800 33 23

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Karakulova Yu.V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurology and Medical Genetics; Seksyayev N.E. – postgraduate student, Department of Neurology and Medical Genetics; Sosnin D.Yu. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics].

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые определенные успехи в деле профилактики и лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), на сегодняшний день наблюдается рост числа пациентов с терминальной стадией заболевания – синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) [1, 2]. Учитывая, что ВИЧ обладает способностью поражать не только лимфоидную ткань, но также и нервную ткань, у пациентов со СПИД часто наблюдается различная неврологическая симптоматика с том числе с клиническими проявлениями поражения центральной нервной системы (ЦНС) [3–6]. Терминальные стадии заболевания, на которых формируется СПИД, характеризуются изменением реакции микроорганизма на возбудителей, реактивацией ряда патогенов, которые не представляют серьезной опасности для пациентов с нормальным состоянием иммунитета. Представляет определённый интерес клиничко-лабораторный анализ проявлений воспалительных поражений ЦНС у таких пациентов, в частности воспалительных заболеваний, обусловленных оппортунистической микрофлорой, и знакомство широкого круга специалистов с их клиничко-лабораторными проявлениями

Одним из частых этиологических факторов, вызывающих поражение центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии СПИД, являются грибки рода *Cryptococcus* [7–9]. Род *Cryptococcus* насчитывает около 50 видов, но для человека наибольшую актуальность представляют два вида возбудителей: *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii* [10, 11]. Заболевания, вызванные данными возбудителями, характеризуются поражением центральной нервной

системы (ЦНС), лёгких, кожи и слизистых оболочек [12]. Заболевания чаще регистрируются у мужчин. В природе возбудитель – *Cryptococcus neoformans* – выделяется из птичьего помета и гнезд, в основном у голубей. Случаи, вызванные *Cryptococcus gattii*, связаны с контактами с древесиной, деревьями, особенно эвкалиптом, и, в отличие от *C. neoformans*, не связаны с птицами.

Случаи криптококкоза у человека регистрируются преимущественно у пациентов с резко ослабленным иммунитетом (например у онкобольных, получавших химиотерапию, или у пациентов, принимавших иммунодепрессанты, а также у ВИЧ-инфицированных пациентов) [6, 8, 12]. Дополнительными отягощающими факторами, способствующим развитию заболевания, являются сопутствующие заболевания легких, возраст старше 50 лет, а также табакокурение [12, 13].

Возбудитель заболевания попадает в организм человека аэрогенным путем, при вдыхании пыли, содержащей грибки, и, соответственно, поражает, как правило, легкие. Однако у подавляющего числа инфицированных наблюдаются малосимптомные, самолимитирующиеся первичные поражения легких. При нормальном иммунитете изолированные поражения легких обычно самостоятельно купируются, без дальнейшей диссеминации возбудителя и даже без проведения специфической противогрибковой терапии [8, 14].

Однако у некоторых людей, особенно с выраженным иммунодефицитом, после попадания в дыхательные пути *Cryptococcus spp.* способен распространяться преимущественно гематогенным путем, поражая головной мозг и мягкие мозговые оболочки. Данный процесс проявляется микроскопи-

ческими полифокальными внутричерепральными поражениями. Возможно формирование менингеальных гранулем и больших очаговых поражений головного мозга, преимущественно в области базальных ганглиев и полушарий мозжечка [15, 16]. В отличие от поражения дыхательных путей, криптококкоз ЦНС является крайне опасным заболеванием, требующим проведения активной терапии [7, 14, 17].

Хотя классическим методом диагностики криптококкоза является бактериологический метод, но на практике первым исследованием, выполняющимся в клинико-диагностических лабораториях (КДЛ), которое может помочь в правильной диагностике данного поражения, является исследование ликвора, при котором можно при бактериоскопии обнаружить возбудитель [9, 11, 18, 19]. В последние годы в связи с ростом числа пациентов, находящихся в 4-й стадии ВИЧ-инфекции, так называемой «стадии вторичных заболеваний», а также в 5-й – «терминальной стадии», отмечается увеличение случаев криптококкового менингита [15, 17]. В таких случаях стандартным исследованием является выполнение анализа ликвора.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент В., 45 лет. Диагноз ВИЧ-инфекции впервые был установлен в возрасте 39 лет. Из анамнеза известно, что пациент является наркопотребителем и болен хроническим гепатитом С. Антиретровирусную терапию принимал нерегулярно.

При госпитализации: состояние средней тяжести, обусловленное истощением пациента, субфебрильная лихорадка (+37,6 °С).

При оценке неврологического статуса отмечается наличие менингеального синдрома в виде ригидности мышц тыла шеи (до 2 см, положительный симптом Кернига – 160°). Пациент ажитирован, вербальный контакт ограничен, активно жалуется на головную боль распирающего характера. Из очаговой симптоматики отмечается легкий птоз ($D > S$), нистагм.

Со слов родственников, головная боль больного беспокоит в течение последнего месяца и до момента госпитализации. Вначале боли были малозаметными, непостоянными. В последнее время интенсивность болевого синдрома увеличилась, боли стали практически постоянными, распирающего характера, без определенной локализации.

С диагностической целью выполнена люмбальная пункция, при которой зафиксировано повышенное давление в ликворных путях (ликвор отделялся частыми каплями) и изменение его внешнего вида (ликвор при внешней оценке был мутным). Такая картина является характерной для гнойного поражения ЦНС.

Результаты анализа ликвора: внешний вид и цвет ликвора до центрифугирования мутноватый белесоватый (оценка интенсивности мутности по системе крестов составила +++), после центрифугирования надосадочная жидкость бесцветная и прозрачная.

При химическом анализе ликвора обнаружена умеренная гиперпротеинария: общий белок – 1,14 г/л (при норме не более 0,52 г/л), и гипогликархия: глюкоза ликвора 1,86 ммоль/л (при норме от 2,22 до 4,44 ммоль/л).

Таким образом, и результаты химического анализа цереброспинальной жидкости

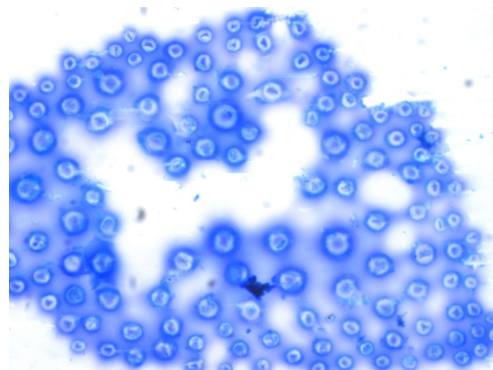
выявили изменения, характерные для гнойно-воспалительного поражения ЦНС. Следует отметить, что при гнойных менингитах ликвор характеризуется также повышенной мутностью, но при этом изменения химического состава выражены в большей степени [20].

В таких случаях при микроскопическом исследовании ЦСЖ закономерно ожидаются высокие цифровые значения нейтрофильного плеоцитоза, в десятки и сотни раз превышающие показатели нормы.

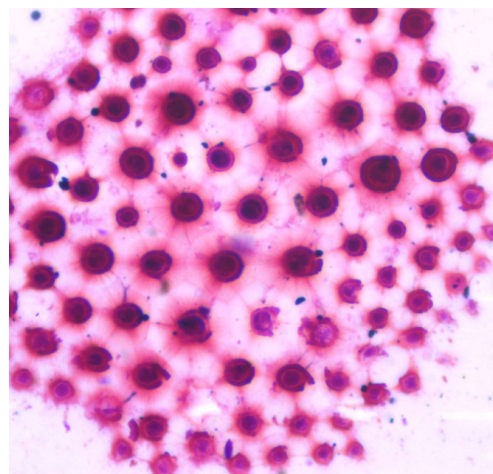
Однако в описываемом случае плеоцитоз был увеличен незначительно, превысив верхнюю границу нормы в 13,33 раза, и составил 240/3 мкл при подсчете в камере Фукса – Розенталя. При дифференциации лейкоцитов 152 (63 %) из них были представлены мононуклеарами, а 88 (37 %) – полинуклеарами. Таким образом, несмотря на резко измененный внешний вид ликвора, результаты его химико-микроскопического анализа свидетельствовали о достаточно слабой выраженности воспалительной реакции со стороны организма пациента [21].

При исследовании ликвора в камере Фукса – Розенталя наряду с лейкоцитами в большом количестве обнаружены образования округлой формы, диаметр большей части которых колебался около 4 мкм (почти в 1,5 раза меньше, чем эритроцит). Детали строения данных элементов не визуализировались в нативном препарате, сами элементы имели склонность к агрегации.

В окрашенных препаратах обнаружены колонии грибов, морфологически идентичных *Cryptococcus spp.* Диагноз был подтвержден реакцией обнаружения антигена возбудителя в ликворе, которая рекомендуется как экспресс-тест для верификации диагноза (рисунок).



а



б

Рис. Препарат осадка ликвора больного В:
а – окраска метиленовым синим;
б – по Романовскому – Гимзе; ув. $\times 1000$,
фото получено с помощью системы
Vision Cyto «West-Medica», Австрия

Следует подчеркнуть, что обнаружение грибов в ликворе является высокоэффективным диагностическим тестом [18–20]. При этом указывается, что обнаружение почкующихся клеток грибка, окруженных капсулой, позволяет с высокой степенью достоверности правильно диагностировать криптококковое поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов. Однако в литературе говорится, что формирование капсулы зависит от штамма возбудителя, и в ря-

де клинических наблюдений указывается на истончение (уменьшение) площади капсулы и даже ее практически полное отсутствие при исследовании препаратов спинномозговой жидкости больных [21, 22]. Следует учитывать, что использование туши (индийских чернил – Indian Ink), используемых для обнаружения при микроскопии капсулы возбудителя, не получило широкого распространения в практике КДЛ в Российской Федерации. Поэтому в отчетах КДЛ по результатам исследования ликвора могут отсутствовать четкие указания на наличие капсул у грибов. Также врачи-неврологи могут столкнуться с проблемой недостаточного знания сотрудниками КДЛ морфологических особенностей *Cryptococcus spp.* в ликворе. В этом случае сотрудники КДЛ в своих отчетах по результатам исследования могут ограничиться описанием внешнего вида обнаруженных объектов, иногда неправильно интерпретируя их как лейкоциты. В этом случае врачи-невропатологи для правильной диагностики заболевания должны учитывать особенности анамнеза заболевания и его клинических проявлений.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует возможность расхождения между внешним видом ликвора, который при осмотре характеризуется значительной мутностью и клиническими симптомами заболевания, а также результатами лабораторного анализа цереброспинальной жидкости, которые характеризуются умеренными признаками воспалительных изменений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Куклин А.А., Цветков А.И., Епанешникова Д.С., Коробков И.В. ВИЧ/СПИД как угроза демографической безопасности региона. Уровень жизни регионов России 2019; 4 (214): 106–116.
2. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Розенталь В.В., Огуцова С.В., Степанова Е.В., Мельникова Т.Н., Курганова Т.Ю., Азовцева О.В., Симакина О.Е., Тотолян А.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2019; 11 (2): 7–26.
3. Díaz Y.M.S., Orlando-Narváez S.A., Ballester-Arnal R. Risk behaviors for HIV infection. A review of emerging trends. Cien Saude Colet 2019; 24 (4): 1417–1426.
4. Nath A., Clements J.E. Eradication of HIV from the brain: reasons for pause. AIDS 2011; 25 (5): 577–580.
5. McArthur J.C., Brew B.J. HIV-associated neurocognitive disorders: is there a hidden epidemic? AIDS 2010; 24 (9): 1367–1370.
6. Евзельман М.А., Снимищикова И.А., Королева Л.Я., Камчатнов П.Р. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015; 115 (3): 89–93.
7. Артемьева М.С., Юровская И.И., Гаврик А.Н., Лукашенко А.А., Данилин И.Е. Церебральный криптококкоз с картиной тревожно-депрессивного расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018; 118 (4): 90–93.
8. Волкова О.Е., Венгеров 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; 19 (4): 25–29.
9. Зайцева В.Н., Рогачева Т.А., Анисько Л.А., Соловей Н.В. Грибковые (криптококковые) поражения центральной нервной системы

у ВИЧ-позитивных пациентов: методы ранней диагностики и определения чувствительности к противогрибковым препаратам. Лабораторная диагностика. Восточная Европа 2019; 8 (4): 490–497.

10. *Климко Н.Н.* Микозы центральной нервной системы. СПб. 2011.

11. *Константинова А.М., Цинзерлинг В.А., Михайлов В.И.* Криптококкоз: значение морфологического изучения возбудителя. Уральский медицинский журнал 2011, 1 (79): 38–41.

12. *Чарушина И.П.* Оппортунистические инвазивные микозы у ВИЧ-инфицированных пациентов. Пермский медицинский журнал 2015, 32 (1): 71–77.

13. *Беляков Н.А., Медведев С.В., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Дементьева Н.Е., Шеломов С.А.* Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции. Вестник Российской академии медицинских наук 2012; 67 (9): 4–12.

14. *Bowen L.N., Smith B., Reich D., Quezado M., Nath A.* HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Neurol 2016; 12 (11): 662–674.

15. *Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Катанидзе М.Р., Шмидт Т.Е., Левченко А.Г., Шапкова Е.В., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А.* Криптококковый менингоэнцефалит. Неврологический журнал 2003; 8 (4): 42.

16. *Labiri S., Manjunath N., Bhat M., Hagen F., Babubali V.H., Palaniappan M., Maji S., Chandrashekar N.* Clinical insights and epidemiology of central nervous system infection due to *Cryptococcus neoformans/gattii* species complexes: A prospective study from South India. Med Mycol 2020; 58 (5): 600–608.

17. *Лесовой В.С., Литницкий А.В.* Микозы центральной нервной системы (обзор).

Проблемы медицинской микологии 2008; 10 (1): 3–6.

18. *Бугров А.В., Долгов В.В., Казаков С.П и др.* Клиническая лабораторная диагностика: учебник в 2 т. – М.: ООО «Лабдиаг» 2017; 464.

19. *Каракулова Ю.В., Сексяев Н.Е., Кубарев О.Г., Соснин Д.Ю.* Проблемы лабораторной диагностики криптококкового менингоэнцефалита. Справочник заведующего КДЛ 2020; 9: 63–71.

20. *Цветанова Е.М.* Ликворология. Киев: Здоров'я 1986; 374.

21. *Frases S., Pontes B., Nimrichter L., Viana N.B., Rodrigues M.L., Casadevall A.* Capsule of *Cryptococcus neoformans* grows by enlargement of polysaccharide molecules. Natl Acad Sci U S A 2009; 106 (4): 1228–1233.

22. *Robertson E.J., Najjuka G., Rolfes M.A., Akampurira A., Jain N., Anantharanjit J., Von Hobenberg M., Tassieri M., Carlsson A., Meya D.B., Harrison T.S., Fries B.C., Boulware D.R., Bicanic T.* *Cryptococcus neoformans ex vivo* capsule size is associated with intracranial pressure and host immune response in HIV-associated cryptococcal meningitis. J Infect Dis 2014; 209 (1): 74–82.

REFERENCES

1. *Kuklin A.A., Tsvetkov A.I., Epaneshnikova D.S., Korobkov I.V.* HIV/AIDS as a Threat to the Demographic Security of the Region. *Uroven' zhizni regionov Rossii* 2019; 4 (214): 106–116 (in Russian)

2. *Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Rozental' V.V., Ogurtsova S.V., Stepanova E.V., Mel'nikova T.N., Kurganova T.Yu., Azovtseva O.V., Simakina O.E., Totolyan A.A.* Epidemiology of HIV infection. Place of monitoring, scientific and sentinel observations, modeling and fore-

casting of the situation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders* 2019; 11 (2): 7–26 (in Russian).

3. Diaz Y.M.S., Orlando-Narváez S.A., Ballester-Arnal R. Risk behaviors for HIV infection. A review of emerging trends. *Cien Saude Colet* 2019; 24 (4): 1417–1426.

4. Nath A., Clements J.E. Eradication of HIV from the brain: reasons for pause. *AIDS* 2011; 25 (5): 577–580.

5. McArthur J.C., Brew B.J. HIV-associated neurocognitive disorders: is there a hidden epidemic? *AIDS* 2010; 24 (9): 1367–1370.

6. Evzel'man M.A., Snimshchikova I.A., Koroleva L.Ya., Kamchatnov P.R. Neurological complications of HIV infection. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2015; 115 (3): 89–93 (in Russian).

7. Artem'eva M.S., Jurovskaja I.I., Gavrik A.N., Lukasbenko A.A., Danilin I.E. Cerebral cryptococcosis with a picture of anxiety-depressive disorder. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2018; 118 (4): 90–93 (in Russian).

8. Volkova O.E., Vengerov Ju.Ja., Safonova A.P., Svistunova T.S., Tishkevich O.A. Clinical and pathogenetic features of cryptococcal meningoencephalate in patients with HIV infection. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni* 2014; 19 (4): 25–29 (in Russian).

9. Zajceva V.N., Rogacheva T.A., Anisko L.A., Solovej N.V. Fungal (cryptococcal) lesions of the central nervous system in HIV-positive patients: methods of early diagnosis and determination of sensitivity to antifungal drugs. *Laboratornaja diagnostika. Vostochnaja Evropa* 2019; 8 (4): 490–497 (in Russian).

10. Klimko N.N. Mycoses of the central nervous system. Saint Petersburg 2011 (in Russian).

11. Konstantinova A.M., Cinzerling V.A., Mibajlov V.I. Cryptococcosis: the significance of the morphological study of the pathogen. *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2011; 1 (79): 38–41 (in Russian).

12. Charushina I.P. Opportunistic invasive mycoses in HIV-infected patients. *Permskij medicinskij zhurnal* 2015; 32 (1): 71–77 (in Russian).

13. Belyakov N.A., Medvedev S.V., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Dement'eva N.E., Shelomov S.A. Mechanisms of brain damage in HIV infection. *Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk* 2012; 67 (9): 4–12 (in Russian).

14. Bowen L.N., Smith B., Reich D., Quezado M., Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* 2016; 12 (11): 662–674.

15. Jabno N.N., Damulin I.V., Kapianidze M.R., Shmidt T.E., Levchenko A.G., Shashkova E.V., Parbomenko Ju.G., Tishkevich O.A. Cryptococcal meningoencephalitis. *Neurologicheskij zhurnal* 2003; 8 (4): 42.

16. Labiri S., Manjunath N., Bhat M., Hagen F., Babubali V.H., Palaniappan M., Maji S., Chandrashekar N. Clinical insights and epidemiology of central nervous system infection due to *Cryptococcus neoformans/gattii* species complexes: A prospective study from South India. *Med Mycol* 2020; 58 (5): 600–608.

17. Lesovoj V.S., Lipnickij A.V. Mycoses of the central nervous system (review). *Medicinskij mikologii* 2008; 10 (1): 3–6 (in Russian).

18. Bugrov A.V., Dolgov V.V., Kazakov S.P. et al. Clinical laboratory diagnostics. Textbook in two volumes. Moscow: Labdiag 2017; 464 (in Russian).

19. Karakulova Yu.V., Seksjaev N.E., Kubarev O.G., Sosnin D.Yu. Problems of laboratory diagnostics of cryptococcal meningoencephalitis. *Spravocnik zavedujushbego KDL* 2020; 9: 63–71 (in Russian).

20. Cvetanova E.M. Liquorology. Kiev: Zdrov'ja 1986; 374 (in Russian).

21. Frases S., Pontes B., Nimrichter L., Viana N.B., Rodrigues M.L., Casadevall A. Capsule of *Cryptococcus neoformans* grows by enlargement of polysaccharide molecules. *Natl Acad Sci U S A* 2009; 106 (4): 1228–1233.

22. Robertson E.J., Najjuka G., Rolfes M.A., Akampurira A., Jain N., Anantharanjit J., Von

Hobenberg M., Tassieri M., Carlsson A., Meya D.B., Harrison T.S., Fries B.C., Boulware D.R., Bicanic T. *Cryptococcus neoformans* ex vivo capsule size is associated with intracranial pressure and host immune response in HIV-associated cryptococcal meningitis. *J Infect Dis* 2014; 209 (1): 74–82.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 15.08.2021