

Лейшманиоз у больных ВИЧ-инфекцией: трудности диагностики и лечения

М. В. Нагибина^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-5327-9824, infektor03@gmail.com

А. И. Мазус², ORCID: 0000-0001-5327-9824, aids@spid.ru

Н. А. Смирнов^{1, 2}, ORCID: 0000-0003-4991-3241, smirnov@spid.ru

Т. П. Бессараб², ORCID: 0000-0001-2581-1443, bessarab@spid.ru

Н. Н. Мартынова², ORCID: 0000-0002-5326-2472, martynova@spid.ru

Ю. Я. Венгеров¹, ORCID: 0000-0001-8939-1690, infektor03@gmail.com

О. А. Тишкевич³, ORCID: 0000-0002-0789-7709, infektor03@gmail.com

Д. Р. Набиуллина^{1, 2}, ORCID: 0000-0003-1862-245X, nabiullina@spid.ru

¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1

² МГЦ СПИД ДЗМ; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15, стр. 51

³ ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15

Резюме. В статье представлены клинические случаи лейшманиоза, которые проанализированы в контексте течения ВИЧ-инфекции, при которой лейшманиоз выступает в роли оппортунистического заболевания. Дана общая характеристика лейшманиоза, а также отмечены особенности течения этой инфекции на фоне приобретенного иммунодефицита. Рассмотрены вопросы диагностики и лечения лейшманиоза, смертность при котором остается достаточно высокой. Значительная распространенность ВИЧ-инфекции в мире, ежегодно увеличивающийся туристический поток в эндемичные страны, а также увеличение эндемичных очагов на территории РФ в связи с присоединением Республики Крым требуют от врачей всех специальностей пристального внимания и настороженности в отношении лейшманиоза. Особое внимание заслуживают больные ВИЧ-инфекцией, уже имеет место ряд сообщений о том, что у инфицированных ВИЧ диагностируется висцеральный лейшманиоз, и они подвергаются большему риску инфицирования, чем общая популяция. Проявления висцерального лейшманиоза среди пациентов с иммунодефицитом, как правило, не отличаются от классического течения, однако в зависимости от степени угнетения иммунитета болезнь может принимать атипичные формы, что затрудняет своевременную диагностику и назначение адекватной терапии. При наличии у больного ВИЧ-инфекции, длительной лихорадки неправильного типа, увеличения лимфоузлов, селезенки, печени, потери веса > 10%, прогрессирующей анемии, нейтропении, тромбоцитопении, гипоальбуминемии и данных о пребывании в регионах, эндемичных по лейшманиозу, целесообразно обследование на висцеральный лейшманиоз — пункция костного мозга с окраской мазков по Романовскому — Гимзе, постановкой ПЦР-пунктата с использованием тест-системы на лейшманиоз, а при получении положительных результатов — назначение препаратов пентавалентной сурьмы, препаратов второго ряда — амфотерицина В, липосомального амфотерицина В или паромомицина.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, лейшманиоз, антиретровирусная терапия, клиническая картина, оппортунистическая инфекция.

Для цитирования: Нагибина М. В., Мазус А. И., Смирнов Н. А., Бессараб Т. П., Мартынова Н. Н., Венгеров Ю. Я., Тишкевич О. А., Набиуллина Д. Р. Лейшманиоз у больных ВИЧ-инфекцией: трудности диагностики и лечения // Лечащий Врач. 2021; 12 (24): 74-80. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.011

Leishmaniasis in HIV-infected patients: difficulties in diagnostics and treatment

Margarita V. Nagibina^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-5327-9824, infektor03@gmail.com

Aleksei I. Mazus², ORCID: 0000-0001-5327-9824, aids@spid.ru

Nikita A. Smirnov^{1, 2}, ORCID: 0000-0003-4991-3241, smirnov@spid.ru

Timur P. Bessarab², ORCID: 0000-0001-2581-1443, bessarab@spid.ru

Nataliya N. Martynova², ORCID: 0000-0002-5326-2472, martynova@spid.ru

Yury Ya. Vengerov¹, ORCID: 0000-0001-8939-1690, infektor03@gmail.com

Oleg A. Tishkevich³, ORCID: 0000-0002-0789-7709, infektor03@gmail.com

Dinara R. Nabiullina^{1, 2}, ORCID: 0000-0003-1862-245X, nabiullina@spid.ru

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

² Moscow Centre for HIV/AIDS Prevention and Treatment of Moscow Healthcare Department; 15 b. 51 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia

³ Moscow State Infectious Disease Hospital № 2 of Moscow Healthcare Department; 15 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia

Abstract. In this article, leishmaniasis is considered in the context of HIV infection, in which this disease appears to be an opportunistic. A general characteristic of leishmaniasis is given, and the features of the course of infection in immunodeficiency are also presented. In the example of clinical cases, issues featuring diagnostics and treatment of leishmaniasis are reviewed, the mortality rate of which remains quite high. The accession of Crimea to Russia, the high prevalence of HIV infection in the world, as well as the annually increasing tourist flow to endemic countries, require physicians of all specialties to be aware of this disease. HIV patients deserve special attention, there are already a number of reports that people with HIV are diagnosed with visceral leishmaniasis and are at greater risk of infection than the general population. The manifestations of visceral leishmaniasis among patients with immunodeficiency, as a rule, do not differ from the classical course, however, depending on the degree of suppression of immunity, the disease can take on atypical forms, which complicates timely diagnosis and the appointment of adequate therapy. If the patient has HIV infection, prolonged fever of the wrong type, enlarged lymph nodes, spleen, liver, weight loss > 10%, progressive anemia, neutropenia, thrombocytopenia, hypoalbuminemia and data on stay in regions endemic for leishmaniasis, it is advisable to be tested for visceral leishmaniasis – puncture of bone marrow with staining of smears according to Romanovsky – Giemsa, staging of PCR punctate using a test system for leishmaniasis, and if positive results are obtained, the appointment of pentavalent antimony drugs, second-line drugs – amphotericin B, liposomal amphotericin B or paromomycin.

Keywords: HIV infection, leishmaniasis, antiretroviral therapy, clinical picture, opportunistic disease.

For citation: Nagibina M. B., Mazus A. I., Smirnov N. A., Bessarab T. P., Martynova N. N., Vengerov Yu. Ya., Tishkevich O. A., Nabiullina D. R. Leishmaniasis in HIV-infected patients: difficulties in diagnostics and treatment // *Lechaschi Vrach*. 2021; 12 (24): 74-80. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.011

Лейшманиозы (МКБ-10: B55) – группа антропозоонозных трансмиссивных инфекционных болезней, вызываемых простейшими рода *Leishmania*. По географическому распространению выделяют лейшманиозы Старого и Нового Света. У человека лейшманиоз Старого Света протекает в двух клинических формах: висцеральный лейшманиоз (ВЛ), который вызывается *L. donovani* и *L. infantum*, и кожный лейшманиоз (КЛ), вызываемый *L. tropica major* и *L. tropica minor* [1, 2]. По данным литературы в мире ежегодно диагностируется от 82 000 до 164 000 новых случаев ВЛ [3].

Лейшманиозы эндемичны для стран, расположенных в субтропических и тропических регионах, за последние 10 лет более 90% случаев ВЛ были зарегистрированы в Бангладеш, Бразилии, Эфиопии, Индии, Южном Судане и Судане [4]. В Европе и Средиземноморском регионе ВЛ вызывается *L. infantum* и относится к зоонозам, основным природным резервуаром которого являются представители семейства псовых (шакалы, лисы, собаки), а переносчиками – различные виды москитов (*Lutzomyia*, *Phlebotomus*). Клинически выраженные формы встречаются среди новорожденных и детей до 5 лет, а также у лиц с иммунодефицитами различной этиологии. В литературных данных последних лет появились единичные сообщения о заболевании ВЛ среди больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний, главным образом в Южной Европе (Испания, Италия и Франция) [5, 6]. В России случаи ВЛ регистрируются в Дагестане и Крыму, где из-за ежегодного увеличения потока отдыхающих проблема приобретает особую актуальность. За период с 1932 по 2015 гг. в Крыму зарегистрировано 14 случаев ВЛ, из которых 4 – на фоне ВИЧ-инфекции [7, 8].

Клиническая картина ВЛ схожа во всех эндемичных регионах и характеризуется постепенным (редко острым/подострым) началом, длительной лихорадкой неправильного типа, снижением аппетита, потерей веса в сочетании с выраженной гепатоспленомегалией; параклинически определяются анемия, лейкопения, тромбоцитопения и гипергаммаглобулинемия [2].

Особое внимание заслуживают больные ВИЧ-инфекцией, уже имеет место ряд сообщений о том, что у инфицированных ВИЧ диагностируется ВЛ и более того – они подвергаются

большому риску инфицирования, чем общая популяция [9]. Проявления ВЛ среди пациентов с иммунодефицитом, как правило, не отличаются от классического течения, однако в зависимости от степени угнетения иммунитета болезнь может принимать атипичные формы, что затрудняет своевременную диагностику и назначение адекватной терапии [10, 11].

При снижении уровня CD4+ лимфоцитов менее 50 клл⁻¹ в немногочисленных работах о ВЛ описаны симптомы поражения кожи, глаз (передний увеит), желудочно-кишечного тракта (хроническая диарея и/или синдром мальабсорбции), внутрибрюшная лимфаденопатия, вовлечение в патологический процесс плевры и перикарда, развитие апластической анемии [12-14].

Золотым стандартом лабораторной диагностики при подозрении на ВЛ является аспирационная биопсия костного мозга, лимфатических узлов, печени и селезенки с последующим микроскопическим исследованием тонких мазков, окрашенных по Романовскому – Гимзе, где выявляют амастиготы (безжгутиковые формы) лейшманий; используется культуральный метод исследования тканей, где культуру получают путем посева биоптата на среду NNN-агар (среда

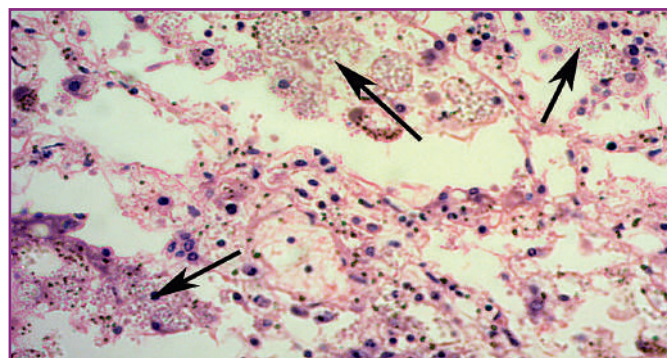


Рис. 1. Лейшманиоз легкого, скопления лейшманий в цитоплазме макрофагов, ×400, окраска гематоксилин-эозином / Lung leishmaniasis, clusters of leishmania in the cytoplasm of macrophages, ×400, staining with hematoxylin-eosin

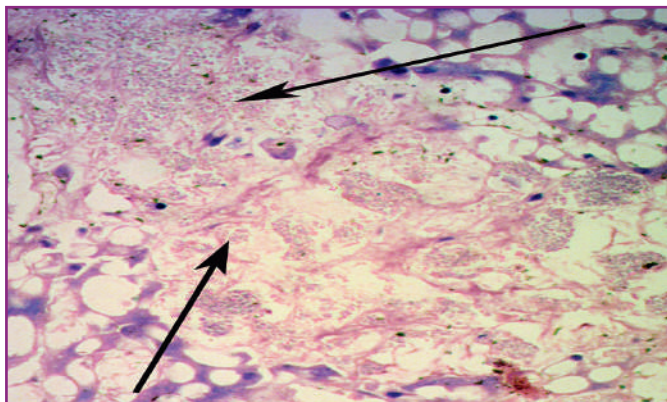


Рис. 2. Лейшманиоз печени, гипертрофия ретикулоцитов с наличием лейшманий в цитоплазме; жировой гепатоз, $\times 400$, окраска гематоксилин-эозином / Leishmaniasis of the liver, hypertrophy of reticuloendothelial cells with the presence of leishmania in the cytoplasm; fatty hepatosis, $\times 400$, hematoxylin-eosin staining

NNN модифицированная (двухкомпонентная)), используется ПЦР, которая позволяет, помимо выявления специфических фрагментов генома возбудителя, контролировать паразитарную нагрузку на фоне проводимого лечения. Наибольшей чувствительностью (96–99%) обладает исследование пунктата селезенки, однако данная методика имеет высокий риск жизнеугрожающего кровотечения, в связи с чем рекомендовано исследование костного мозга (чувствительность 95%). Серологические исследования крови (IgM, IgG) недостаточно специфичны и имеют вспомогательное значение [15–18].

Подострое или постепенное начало болезни, отсутствие патогномичных симптомов, особенно у людей с иммунодефицитом, вероятность атипичного течения болезни, сложность лабораторной диагностики, отсутствие четких эпидемиологических данных и снижения настороженности врачей к данному заболеванию наряду с тяжестью течения обуславливают определенные трудности ранней диагностики ВЛ и высокую летальность — от 25% до 46% как в России, так и во всем мире [19]. Учитывая сохраняющуюся напряженную эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в Москве, лейшманиоз привлекает все большее внимание клиницистов в связи с выявлением данной патологии у больных ВИЧ-инфекцией.

По нашим данным в Москве за 2016–2019 гг. среди госпитализированных пациентов с ВИЧ-инфекцией ВЛ диагностирован у четырех больных (у одного — посмертно). У двух пациентов летальный исход наступил на 10-й и 21-й дни госпитализации, высокой летальности способствовала поздняя диагностика ВЛ — на 14-й и 16-й дни болезни. Среди больных преобладали мужчины (3), возраст — от 26 до 38 лет. ВИЧ-инфекция диагностирована у трех больных в стадии вторичных заболеваний 4В, у одного — в стадии 4Б. Антиретровирусная терапия (АРТ) всем госпитализированным пациентам ранее не проводилась. При обследовании у всех пациентов выявлено снижение уровня CD4+ лимфоцитов от 24 до 257 мкл⁻¹, уровень вирусной нагрузки (ВН) РНК ВИЧ составлял от 22 919 до 1 063 936 копий/мл; причем у больных с тяжелым течением заболевания и летальным исходом снижение уровня CD4+ лимфоцитов было выраженным — 24–54 мкл⁻¹, а уровень ВН составил 22 919–302 676 копий/мл. У двух больных был диагностирован хронический гепатит С (ХГС), у одного пациента — цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), у четырех — микобактериальная инфекция (МБ).

сти рта и пищевода. Диагноз ВЛ был установлен на 8–16 дни нахождения в стационаре на основании обнаружения у всех больных микроскопическим методом лейшманий в тонких мазках пунктатов костного мозга, лимфоузлов (при жизни), легких, селезенки и печени *post mortem* (рис. 1, 2).

Приводим клинические наблюдения ВЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов, наблюдавшихся в стационарах города Москвы и стационарных отделениях МГЦ СПИД ДЗМ.

Клинический пример № 1

Больной Х., 29 лет, находился на лечении в ГКБ им. С. П. Боткина с 02.07.2016 г. по 12.07.2016 г. (10 койко-дней).

Из анамнеза: ухудшение состояния отмечает с 26.06.2016 г., когда появились чувство тяжести в эпигастрии и боль в животе, повышение температуры до 38,6 °С, сильная слабость. Снижение массы тела за месяц — около 8 кг.

Эпидемиологический анамнез — неоднократно за последние 3 года посещал Доминиканскую Республику, Королевство Таиланд, Социалистическую Республику Вьетнам. В 2016 г. контактов с инфекционными больными не было.

При поступлении — состояние средней тяжести, пациент был в ясном сознании, контактен, адекватен. Отмечались гиперемия и шелушение кожи лица, язык обложен белым налетом. Аускультативно в легких определялось жесткое дыхание, ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушивались, ЧДД — 18 в мин. Имела место гипотония — АД 100/60 мм рт. ст., ЧСС — 68 в мин. При пальпации живот мягкий, чувствительный в околопупочной области. Печень плотная, увеличена на 3,0 см, пальпировался плотноватый край селезенки. Стул оформлен, мочеиспускание не нарушено. Менингеальных и очаговых симптомов не было.

Из анамнеза известно, что в 2010 г. употреблял психоактивные вещества (ПВВ) парентерально.

УЗИ-картина гепатомегалии, увеличение селезенки (10 × 16 см), увеличение внутрибрюшных лимфоузлов, минимальный выпот в малом тазу, ФЭГДС (кандидоз пищевода, антральный гастрит, дуоденит), КТ органов грудной клетки (картина двусторонней пневмонии).

В ОАК определялась панцитопения: Hb 98 г/л, RBC $3,0 \times 10^{12}$ /л, WBC $2,9 \times 10^9$ /л, PLT 104×10^9 /л, EOS 3%, LYM 31%, M 10,8%, СОЭ 28 мм/час.

В биохимическом исследовании крови — повышение уровня АЛТ (128 Ед/л), АСТ (176 Ед/л), ГГТП (332 Ед/л), ЛДГ (469 Ед/л), повышение СРБ до 90 мг/л, фибриногена до 6,9 г/л. Впервые выявлена ВИЧ-инфекция (ИБ+ № 941616 от 06.07.2016 г.) с выраженным иммунодефицитом (уровень CD4+ — 66 кл/мкл (5%)) и высокой вирусной нагрузкой — РНК ВИЧ (841 634 копии/мл).

08.07.2016 г. состояние больного резко ухудшилось — возникло нарушение сознания (сопор), появились признаки сердечно-сосудистой недостаточности (АД 70/50 мм рт. ст.), в связи с чем пациент был переведен в ОРИТ. Учитывая подозрение на гематологическое заболевание по данным клинико-лабораторного обследования, 10.07.2016 г. была выполнена стерильная пункция, в мазке обнаружены лейшмании, свободно лежащие и фагированные гранулоцитами, на основании чего был поставлен диагноз: «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования вне антиретровирусной терапии (АРТ). Себорейный дерматит. Орофарингозофагальный кандидоз. Двусторонняя пневмония. Висцеральный лейшманиоз».

Пациенту проводилась массивная инфузионная, гемотрансфузионная, антибактериальная и фунгицидная терапия, однако состояние продолжало ухудшаться — сохранялась

панцитопения, нарастала полиорганная недостаточность. 12.07.2016 г. констатирована смерть больного. При патоморфологическом исследовании диагноз ВЛ подтвержден гистологически: в мазках костного мозга, печени, легких, селезенки, лимфоузлов, окрашенных по Романовскому–Гимзе, выявлено большое скопление лейшманий в клетках макрофагальной системы и свободно, обнаружен васкулит крупных сосудов с наличием лейшманий в просвете и стенке сосудов. Причина смерти — острая легочно-сердечная недостаточность, отек и набухание головного мозга.

Данное наблюдение показывает, что у больных ВИЧ-инфекцией ВЛ может протекать остро и стать причиной летального исхода, особенно в тех случаях, когда ВИЧ-инфекция выявлена впервые, при отсутствии своевременно начатой этиотропной терапии ВЛ и АРТ.

Клинический пример № 2

Больной Б., 32 года, поступил в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ 05.07.2019 г. с направительным диагнозом СМП: лихорадка неясного генеза. Из анамнеза: ВИЧ-инфекция выявлена в 2006 г., состоит на учете в КГАУЗ Красноярский краевой центр СПИД, однако не наблюдался, АРТ не принимал. Заболел в конце июня 2019 г., когда появились общая слабость, периодическое повышение температуры тела до 37,8 °С. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно принимал НПВП с кратковременным эффектом. С 01.07.2019 г. отмечались общая слабость, головная боль, тошнота, рвота, боли в животе, потеря веса (до 5 кг). Вызванной бригадой СМП госпитализирован в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ на 15-й день болезни.

При поступлении состояние средней тяжести, пациент был в ясном сознании, контактен, адекватен. Язык обложен белым налетом, пальпировались увеличенные шейные, аксиллярные лимфоузлы, подвижные, безболезненные. Аускультативно в легких жесткое дыхание, хрипы не выслушивались, ЧДД 17 в мин. Отмечалась тахикардия — ЧСС 98 уд./мин, АД 130/80 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, чувствительный по всей поверхности. Печень — край плотный, +2,0-3,0 см ниже реберной дуги. Стул кашицеобразный, обильный, без патологических примесей, до 2-3 раз/день, мочеиспускание не нарушено. Менингеальных и очаговых симптомов не было.

В общем анализе крови при поступлении — анемия легкой степени тяжести (Hb 114 г/л, RBC $4,1 \times 10^{12}$ /л), лейкоцитоз (WBC $12,7 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения (PLT 136×10^9 /л). Общий анализ мочи и данные биохимического исследования крови без патологических отклонений. Выявлены выраженная иммуносупрессия (CD4+ лимфоциты 37 кл/мкл (4%), CD4/8 — 0,05) и высокая ВН РНК ВИЧ (10 000 000 копий/мл) в крови. При обследовании пациента диагностированы: правосторонняя внебольничная пневмония и лимфаденопатия средостения на КТ ОГК, увеличение и диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы, селезенки, почек, небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости на УЗИ органов брюшной полости. Учитывая клинико-лабораторные данные, был установлен диагноз: «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза прогрессирования вне АРТ: правосторонняя пневмония, генерализованная лимфаденопатия, орофарингеальный кандидоз, панцитопения, дефицит массы тела > 10%. Сопутствующий диагноз — хронический гепатит С». Проводился дифференциальный диагноз между генерализованным туберкулезом и лимфопролиферативным заболеванием (ЛПЗ). Пациент неоднократно был консультирован фтизиатром и гематологом, для уточнения генеза отклонений в общем анализе крови была предложена трепанобиопсия,

от которой пациент категорически отказался. За время пребывания в стационаре получал антибактериальную терапию: цефтриаксон 2 г/сут, флуконазол 50 мг/сут, назначена АРТ (абакавир, ламивудин, лопинавир/ритонавир) с положительным эффектом. 27.07.2019 г. в связи с улучшением самочувствия пациент выписался по настоятельной просьбе под расписку (в стационаре проведено 23 койко-дня).

После выписки из стационара рекомендованное лечение и АРТ не продолжил, амбулаторно не наблюдался. Стал отмечать периодически повышение температуры до 38-39 °С, появилась слабость в нижних конечностях, онемение стоп. 22.08.2019 г. имел место эпизод кратковременной потери сознания, в связи с чем повторно госпитализирован в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ. При поступлении состояние средней тяжести, обращали на себя внимание общее истощение, бледность кожного покрова, творожистый налет на слизистой оболочке полости рта, увеличенные до 2-3 см в диаметре лимфоузлы шейной, аксиллярной и паховой групп, спаянные конгломератами, увеличение печени (до 4 см ниже реберной дуги) и селезенки. В связи с наличием упорной лихорадки и присоединением общемозговой симптоматики проведена люмбальная пункция. В клиническом анализе спинномозговой жидкости — без патологических изменений (цитоз 1 лимфоцит в мкл, белок 0,56 г/л, глюкоза 2,76 ммоль/л, хлориды 122,4 ммоль/л), при ПЦР-исследовании в спинномозговой жидкости генетического материала инфекционных агентов не выявлено. На КТ головного мозга от 28.08.2019 г. — без патологических изменений. В анализе крови — панцитопения (WBC $1,2 \times 10^9$ /л, RBC $2,71 \times 10^{12}$ /л, PLT 63×10^9 /л), анемия средней степени тяжести (Hb 73 г/л), признаки выраженной иммуносупрессии (CD4+ лимфоциты 60 мкл⁻¹) и высокой вирусемии ВИЧ (РНК ВИЧ — 2 723 975 копий/мл). УЗИ органов брюшной полости — увеличение и диффузные изменения паренхимы печени, спленомегалия (166 × 71 мм) и диффузно-мелкоочаговые изменения паренхимы селезенки (множественные гипоехогенные, аваскулярные, с неровным нечетким контуром), увеличение и диффузные изменения в паренхиме печени; умеренные диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы. На рентгенографии органов грудной клетки патологических изменений не выявлено, на КТ ОГК — множественные мелкие центробулярные очаги неясного генеза в обоих легких. Продолжена дифференциальная диагностика между генерализованным туберкулезом и ЛПЗ. При повторных микроскопических исследованиях и ПЦР мокроты, мочи и кала — МБТ не выявлены. Проводилась



Рис. 3. Спленомегалия у больного Б. с ВИЧ-инфекцией и ВЛ / Splenomegaly in patient B. with HIV infection and visceral leishmaniasis

антибактериальная, фунгицидная, симптоматическая терапия, возобновлена АРТ (абакавир, ламивудин, лопинавир/ритонавир), с учетом выраженной лейкопении был назначен филграстим. Консультирован психиатром (органическое расстройство личности в связи со смешанными заболеваниями), неврологом (энцефалопатия сложного генеза). Консультирован фтизиатром и гематологом в динамике, повторно рекомендована стерильная пункция с целью определения дальнейшей тактики ведения, однако больной категорически отказался от продолжения лечения и был выписан 31.08.2019 г. (в стационаре проведено 10 койко-дней) под расписку с клиническим диагнозом: «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза прогрессирования вне АРТ: лихорадка неясной этиологии более 1 мес; генерализованная лимфаденопатия неуточненная; очаговое поражение селезенки неуточненное; орофарингеальный кандидоз, рецидивирующий; ангулярный хейлит; дефицит массы тела > 10%». При выписке даны рекомендации встать на учет и продолжить обследование у фтизиатра в противотуберкулезном диспансере по месту жительства.

После выписки пациент Б. рекомендации не выполнял, амбулаторно не наблюдался, прием АРТ вновь прервал. Самочувствие прогрессивно ухудшалось — ежедневно повышалась температура тела до 40 °С, беспокоили слабость и нарастающая одышка. Самостоятельно принимал сульфаметоксазол + триметоприм, парацетамол, диклофенак — без эффекта. 02.10.2019 г. вызванной бригадой СМП госпитализирован в ГКБ ИКБ № 2 ДЗМ (третья госпитализация). При поступлении состояние средней тяжести; пациент истощен, снижена критика к своему состоянию. Менингеальных знаков и грубой очаговой симптоматики нет. Сохранялись признаки генерализованной лимфаденопатии, аускультативно — жесткое дыхание с диффузным ослаблением в нижних отделах (ЧДД 20-22 в мин, Sat O₂ — 96%), тахикардия (ЧСС 96 уд./мин), гипотония (АД 100/60 мм рт. ст.). Увеличение живота в объеме за счет гепатоспленомегалии (печень +4 см ниже реберной дуги, селезенка +6 см из-под края реберной дуги), пальпация их чувствительна (рис. 3), перитонеальных знаков нет; физиологические отправления не нарушены.

С учетом анамнестических данных, результатов обследования при предыдущих госпитализациях пациенту продолжено обследование на туберкулез, ЛПЗ, диссеминированную МАС-инфекцию и бактериальный эндокардит. Проводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном, азитромицином и сульфаметоксазолом + триметопримом. Параклинически: сохранялась панцитопения (WBC $1,4 \times 10^9/\text{л}$, RBC $2,89 \times 10^{12}/\text{л}$, PLT $71 \times 10^9/\text{л}$), анемия средней степени тяжести (Hb 79 г/л), прокальцитонинотест менее 0,5 нг/мл. Консультирован гематологом — для коррекции нейтропении добавлен филграстим по 480 мкг п/к. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение ЛДГ до 385 Ед/л, относительные гиперпротеинемия 86 г/л и гипоальбуминемия 28 г/л, сохранялись признаки глубокого иммунодефицита (уровень CD4⁺ лимфоцитов 89 кл/мкл) и еще более высокой вирусемии ВИЧ (РНК ВИЧ — 3 386 952 копии/мл). Отмечалась отрицательная динамика и при УЗИ органов брюшной полости — нарастающая спленомегалия (176 × 79 мм) с распространением диффузных мелкоочаговых изменений (до 6 × 4 мм). На ЭФГДС выявлен кандидоз пищевода 2-й степени; поверхностный антральный гастрит. В повторных посевах крови и мочи на стерильность патогенной микрофлоры не выявлено, при ПЦР — генетического материала инфекционных агентов в крови не выявлено, при проведении эхокардиографии дополнительных наложений на клапанах не обнаружено, что позволило исключить у пациента инфекцион-

Таблица				
Результаты исследования пунктата костного мозга у больного Б. с ВИЧ-инфекцией и ВЛ / The results of the bone marrow punctate study in patient B. with HIV infection and visceral leishmaniasis				
Исследование костного мозга				
Количество миелокариоцитов	0	10 ⁹ /л	41,6-195,0	В пределах нормы
Количество мегакариоцитов	0	10 ⁹ /л	50,0-150,0	В пределах нормы
Бласты, %	0,5	%		
Нейтрофильные миелоциты, %	17,5	%	1,0-12,2	
Нейтрофильные метамиелоциты, %	6,0	%	8,0-15,0	
Палочкоядерные нейтрофилы, %	21,5	%		
Сегментоядерные нейтрофилы, %	13,5	%		
Эозинофильные миелоциты, %	1,0	%	0,5-0,9	
Эозинофилы, %	1,5	%		
Лимфоциты, %	7	%		
Плазматические клетки, %	3	%	0-2	
Моноциты, %	3	%		
Базофильные нормобласты, %	5	%		
Подхроматофильные нормобласты, %	15	%		
Оксифильные нормобласты, %	7	%	1-6	
Все эритрокариоциты, %	25,5	%		
Лейкоэритро-кариоцитарное соотношение, %	2,9	%		
Индекс созревания нейтрофилов, %	0,7	%		
Парциальная эритро-нормобластограмма	0			1:3,2:1,5
Гранулоцитопоз — пролиферация	Увеличена			
Гранулоцитопоз — созревание	В пределах нормы			
Лимфопоз	Без особенностей			
Эритропоз	Нормобластический			
Эритропоз — пролиферация	В пределах нормы			
Эритропоз — созревание	В пределах нормы			
Тромбоцитопоз — пролиферация	В пределах нормы			
Тромбоцитопоз — созревание	В пределах нормы			
Тромбоцитопоз — отшнуровка тромбоцитов	Сохранена			
Тромбоцитопоз — особенности морфологии	Незначительные признаки дисмегакариоцитопоза			
Комментарий. По данным миелограммы усилена пролиферация гранулоцитарного ростка без нарушения созревания. Обнаружены Leishmania spp.				

ный эндокардит и сепсис. При повторной микроскопии мокроты, кала и мочи МБТ не обнаружены; при проведении ФБС патологических изменений не выявлено (в посевах БАЛ роста нет, методом ПЦР ДНК МБТ, пневмоцисты не обнаружены); на КТ органов грудной клетки признаки двусторонней нижней доли пневмонии. Консультирован повторно фтизиатром — туберкулез исключен. С учетом проведенного лабораторно-инструментального обследования был поставлен клинический диагноз: «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования вне АРТ: двусторонняя пневмония неуточненная, средней тяжести, ДН 0-1; орофарингеальный кандидоз; кандидозный эзофагит; генерализованная лимфаденопатия неуточненная; очаговое поражение селезенки неясного генеза; дефицит массы тела > 10%. Осложнения: панцитопения; анемия средней степени тяжести».

Проводилась антибактериальная терапия (амикацин 1 г 1 раз в сут в/м, ампициллин/сульбактам 1,5 г 3 раза в сут в/в, затем вираж на меропенем по 1 г 3 раза в сут в/в и ванкомицин по 1 г 2 раза в сут в/в), фунгицидная (флуконазол 400 мг 1 раз в сут в/в); возобновлена АРТ (абакавир 600 мг/сут + ламивудин 300 мг/сут + лопинавир/ритонавир 400/100 мг). Однако, несмотря на проводимую терапию, самочувствие не улучшалось: отмечалась ежедневная гектическая лихорадка с максимальными подъемами температуры тела до 39,5 °С, сохраняющаяся и на вираже антибактериальной терапии, нарастание панцитопении (WBC $1,3 \times 10^9$ /л, NEUT 0,85, RBC $2,56 \times 10^{12}$ /л, PLT 98×10^9 /л) с нейтропенией, резистентной к проводимой стимуляции филграстимом. Отмечалось прогрессирование анемии с развитием клинической декомпенсации гемической гипоксии (на уровне Hb 67 г/л), в связи с чем проводилась трансфузия эритроцитарной массы. Дальнейшее увеличение селезенки (по данным повторного УЗИ — до 188×74 мм) проявлялось вздутием живота и выраженными болями в левом подреберье.

Учитывая сохраняющийся лихорадочно-интоксикационный синдром на фоне массивной антибактериальной терапии, преобладание в клинической картине рефрактерной панцитопении, анемии, прогрессирующей спленомегалии и лимфаденопатии, дальнейшая диагностическая тактика была сконцентрирована в рамках исключения ЛПЗ. После повторной консультации гематолога и повторной беседы с пациентом получено согласие на выполнение стеральной пункции. По данным миелограммы от 31.10.2019 г. выявлено усиление пролиферации гранулоцитарного ростка без нарушения созревания (табл.); обнаружены *Leishmania* spp. В паразитологическом исследовании мазков костного мозга от 05.11.2019 г. — наличие *L. infantum*.

Были уточнены эпидемиологические данные: с 1988 по 1995 гг. пациент проживал в Казахстане, затем до 2006 г. — в Красноярском крае, Енисейский район, п. Байкал. В последующие годы пребывал в Москве без постоянного места жительства (хостелы, общежития). С 01.09.2018 г. по 25.12.2018 г. находился в Республике Крым, п. Феодосия, жил в частном доме (укусы насекомых не отрицает, купался в море). Употребление ПАВ в анамнезе категорически отрицает. В тропические страны никогда не выезжал. Контакт с инфекционными больными не было.

На основании клинико-лабораторных данных поставлен заключительный клинический диагноз: «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования вне АРТ: висцеральный лейшманиоз; внебольничная двусторонняя пневмония, средней тяжести, ДН 0-1; орофарингеальный кандидоз; кандидозный эзофагит; дефицит массы тела > 10%». К лечению добавлен амфотерицин В по 50 мг в/в капельно

медленно 1 раз в день, продолжена симптоматическая, патогенетическая терапия, АРТ по прежней схеме. На фоне проводимого лечения на 7-й день состояние улучшилось, полный регресс лихорадки, уменьшение болевого синдрома. К 30-му дню лечения улучшились лабораторные и инструментальные показатели: в ОАК от 28.11.2019 г. WBC $3,4 \times 10^9$ /л, RBC $3,16 \times 10^{12}$ /л, Hb 92 г/л, PLT 250×10^9 /л; повысился уровень CD4+ лимфоцитов до 207 кл/мкл, снизилась ВН РНК ВИЧ до 1 209 копий/мл. На контрольном УЗИ ОБП отмечено уменьшение размеров селезенки до 153×55 мм и полное разрешение мелкоочаговых изменений. В контрольных биохимических анализах крови выявлялось повышение уровней азотистых шлаков (мочевина 15,4 ммоль/л; креатинин 220 ммоль/л), что было расценено как побочные эффекты длительной терапии амфотерицином В, дозы препаратов были скорректированы.

Больной Б. после окончания курса терапии 29.11.2019 г. в удовлетворительном состоянии был выписан на амбулаторное наблюдение и лечение у врача-инфекциониста центра СПИД по месту жительства (продолжительность последней госпитализации составила 58 койко-дней).

В данном клиническом случае своевременная диагностика и адекватное лечение висцерального лейшманиоза предотвратили прогрессирование заболевания, уменьшили риск развития осложнений и предоставили больному шанс на полное выздоровление.

Заключение

В условиях напряженной эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в РФ и увеличения миграционных и туристических потоков существует высокая вероятность появления больных ВЛ в неэндемичных регионах, что требует особого внимания врачей в отношении данной патологии, комплексного подхода с обязательным участием консультантов — гематолога, фтизиатра, хирурга, а также тщательного сбора эпидемиологического анамнеза.

Изложенные клинические примеры свидетельствуют о появлении у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при выраженной иммуносупрессии новой оппортунистической инфекции — ВЛ (СПИД-индикаторная инфекция), диагностика которого представляет значительные трудности, в особенности при атипичных формах заболевания.

При наличии у больного ВИЧ-инфекции, длительной лихорадки неправильного типа, увеличения лимфоузлов, селезенки, печени, потери веса > 10%, прогрессирующей анемии, нейтропении, тромбоцитопении, гипоальбуминемии и данных о пребывании в регионах, эндемичных по лейшманиозу, целесообразно обследование на ВЛ — пункция костного мозга с окраской мазков по Романовскому—Гимзе, постановкой ПЦР-пунктата с использованием тест-системы на лейшманиоз, а при получении положительных результатов — назначение препаратов V-валентной сурьмы, препаратов второго ряда — амфотерицина В, липосомального амфотерицина В или паромомицина. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared

Литература/References

- Сергиев В. П., Юшук Н. Д., Венгеров Ю. Я., Завойкин В. Д. Тропические болезни. Руководство для врачей. М.: БИНОМ, 2015. 640 с. [Sergiyev V. P., Yushchuk N. D., Vengerov Yu. Ya., Zavoykin V. D. Tropicheskiye bolezni. Rukovodstvo dlya vrachei. [Tropical diseases. A guide for doctors.] M.: BINOM, 2015. p. 640.]

2. Bennett J. E., Dolin R., Blaser M. J., et al. Principles and Practice of Infectious Diseases, Ninth Edition 2019 – Elsevier, Philadelphia – 4895.
3. World Health Organization. Global leishmaniasis update, 2006-2015: a turning point in leishmaniasis surveillance // *Wkly Epidemiol Rec.* 2017; 92: 557-565.
4. Alvar J., Velez I. D., Bern C., et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence // *PLoS ONE.* 2012; 7: e35671.
5. Alvar J., Canavate C., Gutierrez-Solar B., et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years // *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10: 298-319.
6. Alvar J., Aparicio P., Aseffa A., et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years // *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21: 334-359.
7. Понировский Е. Н., Стрелкова М. В., Завойкин В. Д. и др. Эпидемиологическая ситуация по лейшманиозам в Российской Федерации: первые достоверные случаи местной передачи // *Мед. паразитол.* 2015; 3: 3-7.
[Ponirovskiy Ye. N., Strelkova M. V., Zavoykin V. D. i dr. Epidemiologicheskaya situatsiya po leishmaniozam v Rossiyskoy Federatsii: pervyye dostovernyye sluchai mestnoy peredachi [Epidemiological situation of leishmaniasis in the Russian Federation: the first reliable cases of local transmission] *Med. parazitolog.* 2015; 3: 3-7.]
8. Баранец М. С., Ермак Т. Н., Понировский Е. Н. и др. Клинико-эпидемиологические особенности висцерального лейшманиоза в Республике Крым // *Терапевтический архив.* 2017; 11: 100-104.
[Baranets M. S., Yermak T. N., Ponirovskiy Ye. N. i dr. Kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti vistseral'nogo leishmanioza v Respublike Krym [Clinical and epidemiological features of visceral leishmaniasis in the Republic of Crimea] *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017; 11: 100-104.]
9. Обгольц Ю. Н., Самойлова Н. Г., Федь С. С., Кармановская С. А., Ковынев И. Б., Поспелова Т. И. Инфекционная патология в практике врача-гематолога: висцеральный лейшманиоз у ВИЧ-инфицированного пациента // *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39 (1): 72-76.
[Obgol'ts YU. N., Samoylova N. G., Fed' S. S., Karmanovskaya S. A., Kovynev I. B., Pospelova T. I. Infektsionnaya patologiya v praktike vracha-gematologa: vistseral'nyy leishmanioz u VICH-infitsirovannogo patsiyenta [Infectious pathology in the practice of a hematologist: visceral leishmaniasis in an HIV-infected patient] *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal.* 2019; 39 (1): 72-76.]
10. Leide de Sousa-Gomes M., Romero G. A. S., Werneck G. L. Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: are we aware enough? // *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11: e0005772.
11. Singh S. Changing trends in the epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of Leishmania-HIV co-infection in India // *Int J Infect Dis.* 2014; 29: 103-112.
12. Davies O., Allen F., Gruener A. M., et al. Uveitis secondary to leishmaniasis immune reconstitution syndrome in a HIV-positive patient // *Int J STD AIDS.* 2016; 27: 598-600.
13. Diro E., van Griensven J., Mohammed R., et al. Atypical manifestations of visceral leishmaniasis in patients with HIV in north Ethiopia: a gap in guidelines for the management of opportunistic infections in resource poor settings // *Lancet Infect Dis.* 2015; 15: 122-129.
14. Van Os L., Cnops L., Van Esbroeck M., et al. Slowly progressive keratouveitis in a patient with known systemic leishmaniasis and HIV // *Ocul Immunol Inflamm.* 2015; 23: 248-251.
15. Kager P. A., Rees P. H., Manguyu F. M., et al. Splenic aspiration; experience in Kenya // *Trop Geogr Med.* 1983; 35: 125-131.
16. Chulay J. D., Bryceson A. D. Quantitation of amastigotes of Leishmania Donovanii in smears of splenic aspirates from patients with visceral leishmaniasis // *Am J Trop Med Hyg.* 1983; 32: 475-479.
17. Aronson N., Herwaldt B. L., Libman M., et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) // *Clin Infect Dis.* 2016; 63: e202-e264.
18. Da Silva M. R., Stewart J. M., Costa C. H. Sensitivity of bone marrow aspirates in the diagnosis of visceral leishmaniasis // *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 72: 811-814.
19. Coutinho J. V., Santos F. S., Ribeiro R. D., et al. Visceral leishmaniasis and leishmaniasis-HIV coinfection: comparative study // *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017; 50: 670-674.

Сведения об авторах:

Нагибина Маргарита Васильевна, д. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; infektor03@gmail.com

Мазус Алексей Израилевич, д. м. н., руководитель МГЦ СПИД ДЗМ; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15, стр. 51; aids@spid.ru

Смирнов Никита Алексеевич, аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; smirnov@spid.ru

Бессараб Тимур Петрович, к. м. н., заведующий отделением профилактики ВИЧ-инфекции МГЦ СПИД ДЗМ; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15, стр. 51; bessarab@spid.ru

Мартынова Наталья Николаевна, к. м. н., заведующая 10-м отделением ВИЧ-инфекции МГЦ СПИД ДЗМ; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15, стр. 51; martynova@spid.ru

Венгеров Юрий Яковлевич, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; infektor03@gmail.com

Тишкевич Олег Александрович, к. м. н., врач-патологоанатом ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15; infektor03@gmail.com

Набиуллина Динара Ринатовна, аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; nabiullina@spid.ru

Information about the authors:

Margarita V. Nagibina, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and A. I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; infektor03@gmail.com

Aleksei I. Mazus, Dr. of Sci. (Med.), Head of Moscow Centre for HIV/AIDS Prevention and Treatment of Moscow Healthcare Department; 15 b. 51 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia; aids@spid.ru

Nikita A. Smirnov, PhD student of the Department of Infectious Diseases and A. I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; smirnov@spid.ru

Timur P. Bessarab, MD, Head of the HIV Prevention Department at Moscow Centre for HIV/AIDS Prevention and Treatment of Moscow Healthcare Department; 15 b. 51 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia; bessarab@spid.ru

Nataliya N. Martynova, MD, Head of the 10th Department of HIV Infection at Moscow Centre for HIV/AIDS Prevention and Treatment of Moscow Healthcare Department 15 b. 51 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia; martynova@spid.ru

Yury Ya. Vengerov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology at Federal State Budgetary A. I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; infektor03@gmail.com

Oleg A. Tishkevich, MD, pathologist at Moscow State Infectious Disease Hospital № 2 of Moscow Healthcare Department; 15 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia; infektor03@gmail.com

Dinara R. Nabiullina, PhD student of the Department of Infectious Diseases A. I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; nabiullina@spid.ru