



О.Д. Ніколаєва

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

Гістоплазмоз у ВІЛ-інфікованого. Клінічний випадок

У статті описано випадок розвитку гістоплазмозу у ВІЛ-інфікованого хворого та можливості діагностики і лікування. Збудник захворювання — *Histoplasma capsulatum* (диморфний гриб). Зниження імунітету істотно підвищує ризик інфікування гістоплазмою. Генералізований перебіг зазвичай спостерігається у ВІЛ-інфікованих. Розпізнати гістоплазмоз складно, особливо в неендемичних районах. Підтверджує діагноз виділення збудника з харкотиння, зішкрібків слизової оболонки, з крові, пунктатів абсцесів, лімфатичних вузлів, печінки, селезінки, кісткового мозку, з мазка, а також виділення культури гриба.

Хвора А., 1975 р. н., звернулася до лікаря зі скаргами на підвищення температури тіла, кашель, слабкість. На комп'ютерній томографії грудної порожнини від 12.07.2017 р. інфільтративно-осередкових змін не виявлено, лімфатичні вузли середостіння 3–7 мм. УЗД черевної порожнини: збільшені лімфатичні вузли до 13–15 мм. Рівень CD4 — 2,5 % 10 кл./мкл крові. 13.07.2017 р. діагностовано вперше діагностований туберкульоз легень мезентеріальних лімфатичних вузлів, Дестр.(–), МБТ0 М– К0 Р0 Гіст. 0 кат. 3 ког. 3. Розпочато лікування за схемою: ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід. На тлі лікування температура нормалізувалася, стан поліпшився, і 23.10.2017 р. рівень CD4 становив 10 % 197 кл./мкл. Від 10.10.2017 р. отримує антиретровірусні препарати за схемою: долутегравір, емтрицитабін, тенофовір. У січні на УЗД зауважено значне зменшення мезентеріальних лімфатичних вузлів. 27.03.2018 р. раптом піднялася температура до 39,0 °С, кашель, озноб. На оглядовій рентгенограмі органів грудної клітки 13.04.2018 р. помічено осередково-інфільтративні зміни в S1,2 правої легені, паратрахеальні лімфатичні вузли розміром 39 × 28 мм, біфуркаційні — 15 × 8 мм. Процес у легенях розцінено як туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і легень. У мокротинні мікобактерій туберкульозу (мазок, GeneXpert і посів) не визначалися. Хвора отримувала ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід, левофлоксацин і канаміцин. На тлі терапії стан хворої погіршився. На рентгенограмі від 7.06.2018 р.: ліва легеня прозора. Праворуч у верхній, середній і нижній частках легені S6,9 помітна поліморфна дисемінація, в нижній і середній — ділянки консолидації. Праворуч паратрахеальні лімфатичні вузли до 45 мм, бронхопультмональні — до 15 мм. Для верифікації діагнозу проведено торакоскопію із біопсією легеневої тканини і лімфатичних вузлів. Гістологічно — гістоплазмоз легень і лімфатичних вузлів. Призначено ітраконазол. Через 1 міс лікування температура нормальна, на рентгенограмі — позитивна динаміка процесу розсмоктування осередково-інфільтративних змін. Хворій рекомендовано продовжити прийом ітраконазолу по 200 мг двічі на добу протягом 12 міс.

Висновки. Коли неефективна протитуберкульозна терапія у ВІЛ-інфікованого та немає бактеріовиділення, треба мати на увазі і мікотичне ураження лімфатичної системи та легень.

Ключові слова

Гістоплазмоз, алгоритм діагностики, диференційна діагностика.

Гістоплазмоз — захворювання, яке рідко зустрічається в Україні. Тому ми вирішили описати випадок гістоплазмозу, діагностованого у ВІЛ-інфікованого.

Збудник захворювання — *Histoplasma capsulatum*. Це диморфний гриб, що існує в тканинній і культуральній формах. Тканинна форма локалізується в клітинах органів ретикулоендотеліальної системи (печінка, селезінка, лімфатичні вузли). Збудник хвороби зберігається в ґрунті. У забрудненні (зараженні) ґрунту певну роль

відіграє виділення гриба інфікованими тваринами та птахами (кажани, коти, собаки, кури, шпаки та ін.). Інфікування людей відбувається повітряно-пиловим шляхом. Випадків зараження людини від хворих людей і тварин не спостерігалось. Гістоплазмоз поширений у країнах Африки і Америки, зустрічається також в Європі та Азії, поодинокі випадки гістоплазмозу описано в нашій країні. Воротами інфекції найчастіше є органи дихання. Спори гриба з пилом потрапляють у бронхи і альвеоли, там вони перетворюються в дріжджоподібні форми, укорінюються в тканинах і зумовлюють первинний легеневи осередок. З потоком лімфи збудник проникає в регіонарні лімфатичні вузли, зумовлюючи в них запальний процес. Наявність гриба в тканині призводить до формування гранулематозного процесу, який характеризується некрозом, виразкою або петрифікацією легеневої тканини і лімфатичних вузлів, рідше — абсцедуванням. Ця форма мікозу за перебігом нагадує первинний туберкульоз легень. Антигени гістоплазм проникають у загальне коло кровообігу і призводять до алергійної перебудови організму (що виявляють за допомогою внутрішньошкірної проби з гістоплазміном) та вироблення специфічних антитіл. На цьому процес може закінчитися, не даючи виразної симптоматики, іноді він перебігає у вигляді безсимптомної форми. В інших випадках настає гематогенна дисемінація гриба по всьому організму з ураженням багатьох органів. Процес швидко прогресує і часто призводить до летального наслідку.

Для виникнення подібної форми велике значення має стан імунної системи. Зниження імунітету істотно підвищує ризик інфікування гістоплазмою. Такий перебіг, як правило, спостерігається у ВІЛ-інфікованих. Порівняно з аспергільозом і кандидозом гістоплазмоз зустрічається рідше (у 0,5% хворих зі СНІД). Гістоплазмоз у ВІЛ-інфікованих перебігає як гематогенно-дисемінований процес і характеризується лихоманкою, лімфаденопатією, значним збільшенням печінки і селезінки, постійними виявами слугують кашель та інфільтрати в легенях [3]. Спостерігаються лейкопенія і анемія [1, 2, 4]. Перебіг гістоплазмозу тяжкий, навіть на початкових стадіях.

При ВІЛ-інфекції летальність сягає понад 80% (без терапії), у разі раннього призначення протимікозних препаратів вона знижується до 15%. У хворих на СНІД летальність досягає 100%.

Розпізнати гістоплазмоз складно, особливо в районах, які не є ендемічними для даного захворювання. Підтверджують діагноз виділення збудника з харкотиння, зіскобів слизової оболонки, з крові, пунктів абсцесів, лімфатичних

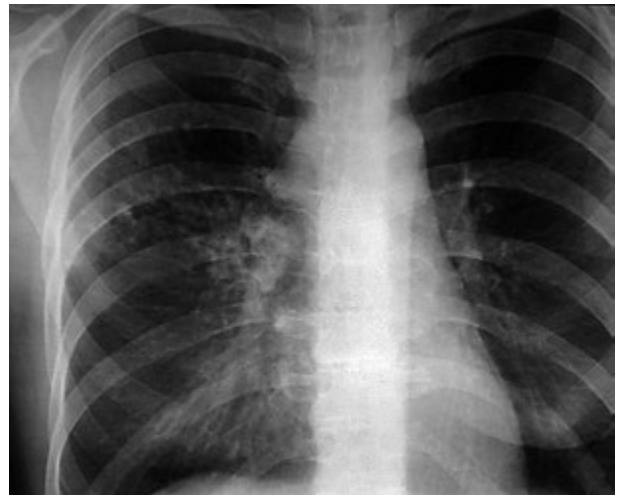


Рис. 1. Помітно осередково-інфільтративні зміни в правій легені, збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів

вузлів, печінки, селезінки, кісткового мозку. Термін визначення гістоплазмозу при посіві становить 2—4 тиж, гістологічне визначення гістоплазмозу становить 43%. Найрезультативнішим є визначення полісахаридного капсулярного антигену в сечі (95%) або в сироватці крові (85%) [2, 4]. Ми наводимо випадок гістоплазмозу, який спостерігали протягом 2018 р. в клініці ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України».

Хвора А., 1975 р.н., звернулася до лікаря зі скаргами на підвищення температури тіла, кашель, слабкість.

У анамнезі: ВІЛ-інфікована в 2004 р., на момент обстеження рівень CD4 становив 843 кл./мкл. Лікування не отримувала, в СНІД-центр по медичну допомогу не зверталася. В липні 2017 р. стала помічати схуднення, підвищення температури тіла, слабкість. Звернулася по медичну допомогу. Під час дослідження на КТ грудної порожнини від 12.07.2017 р. інфільтративно-осередкових змін не виявлено, лімфатичні вузли середостіння 3—7 мм. УЗД черевної порожнини: збільшені лімфатичні вузли до 13—15 мм. Рівень CD4 — 2,5% 10 кл./мкл.

Встановлено діагноз: ВДТБ 13.07.2017 мезентеріальних лімфатичних вузлів, Дестр.—, МБТ 0, М—, К0, Резист. 0, Гіст. 0, Кат. 3, Ког. 3 (2017). Розпочато лікування за такою схемою: ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід. Лікування переносила незадовільно, спостерігалися побічні реакції на піразинамід (токсичний гепатит), етамбутол (алергійний дерматит).

На тлі лікування температура нормалізувалася, стан поліпшився, і 23.10.2017 р. рівень CD4 становив 10%, 197 кл./мкл. Від 10.10.2017 р.



Рис. 2. На КТ від 6.06.2018 р. простежується прогресування процесу: збільшення осередково-інфільтративних тіней у правій легені

отримує АРВ-препарати за схемою: долутегравір, емтрицитабін, тенофовір. Протягом листопада 2017 р. отримувала флюконазол з приводу кандидозу стравоходу. В січні на УЗД помічено значне зменшення мезентеріальних лімфатичних вузлів. У лютому діагностовано інфекційний мононуклеоз. Отримувала лікування. Погіршився стан у лютому 2018 р. після лікування з приводу інфекційного мононуклеозу. 27.03.2018 р. раптом піднялася температура тіла ($39,0^{\circ}$), з'явилися кашель, лихоманка. Під час ОГК (оглядова рентгенограма органів грудної клітки) 13.04.2018 р. виявлено осередково-інфільтративні зміни в S1,2 правої легені, паратрахеальні лімфатичні вузли розміром 39×28 мм, біфуркаційні 15×8 мм (рис. 1).

Лікування туберкульозу подовжено. Процес у легенях розцінено як туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і легень. У харкотинні МБТ за мазком, GeneXpert і посівом не визначались. Лікували хвору за стандартом другої категорії (НЛТБ): ізоніазид, рифампіцин, етамбутол і піразинамід. Терапія протягом місяця ефекту не дала. На тлі лікування температура тіла підвищилася до 40°C , посилювався кашель. З огляду на неефективність лікування і тяжкий імунодефіцит до лікування додали левофлоксацин і канаміцин. Стан імунітету на той час: CD 47% 104 кл./мкл. На тлі інтенсивного лікування протитуберкульозними препаратами і дезінтоксикаційної терапії стан хворої погіршився. Рентгенологічно від 7.06.2018 р.: ліва легень прозора. Праворуч у верхній, середній і нижній частках легені S6,9 спостерігається поліморфна дисемінація, в нижній і середній частках — ділянки консолидації. Праворуч паратрахеальні лімфатичні вузли до 45 мм, бронхопульмональні до 15 мм. Рідина в плевральних порожнинах не визначається. Порівняно із 13.04.2018 р. простежується негативна динаміка процесу (рис. 2).



Рис. 3. КТ через місяць після початку лікування гістоплазмозу

З огляду на негативну динаміку захворювання і відсутність бактеріовиділення хворій рекомендовано провести морфологічну діагностику — торакоскопію з біопсією легеневої тканини і лімфатичних вузлів.

Загальний аналіз крові: лейкоцити — $11,5 \cdot 10^9/\text{л}$; еритроцити — $4,55 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобін — 121 г/л; тромбоцити — $434 \cdot 10^9/\text{л}$; гранулоцити — 76,9; лімфоцити — 16,7; ШОЕ — 7 мм/год.

Бронхоскопія: трахея і доступні огляду бронхи прохідні, дифузно гіперемовані, зона біфуркації інфільтрована. Проведено біопсію слизової оболонки.

Гістологія: № 633 від 12.06.2018 р. — досить дрібні фрагменти стінки бронха. Виразно потовщена слизова оболонка за рахунок її гіперплазії та помірної дисплазії. У підслизовій основі — ознаки набряку, неспецифічна грануляційна тканина. Мінімальні ознаки запалення. В кількох зрізах у підслизовій основі виявлено гранульомоподібне скупчення гістіоцитів з ознаками некробіозу. Елементи плоскоклітинної папіломи.

Висновок: підозра на гранульоматозний запальний процес.

Проведено відеоторакоскопію з біопсією S2 праворуч (крайова резекція).

Гістологія: № 640 від 19.06.2018 р. — в паренхімі легені визначається гострий гранульоматозний запальний процес. Гранульоми епітеліоїдноклітинні з центральною зоною некробіозу (ознак казеозного некрозу не виявлено), схильні до злиття та формування зливних осередків. Повсюдно у процес залучено бронхіоли. Окрім того, є непрямі гістологічні вияви асоційованої респіраторно-цинтиціальної вірусної інфекції (RSV-вірус).

Вирішено проводити додаткову диференціальну діагностику мікобактеріозу, грибової інфекції.

Забарвлення тканини за Цілем—Нільсеном: у гранульомах типові паличкоподібні КСБ не виявлені, рідко спостерігаються лише поодинокі,

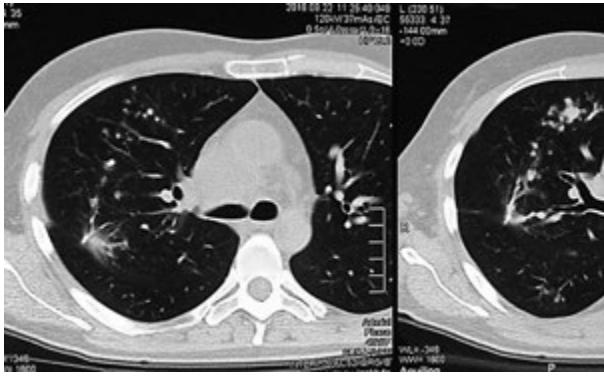


Рис. 4. КТ після 3 міс лікування з приводу гістоплазмозу легень

зміненої форми КСБ. Забарвлення на грибову інфекцію за Гоморі та ШИК-реакція: у некробіозі гранульом та просвітах бронхіол помітно структури мікроміцетів кокової форми, за морфологією можлива поєднана інфекція: *Candidae spp.* та *Histoplasma*. Прогресування гранульоматозного запального процесу, переважно внаслідок грибової інфекції.

Діагноз: гістоплазмоз з ураженням лімфатичних вузлів і легень.

Протитуберкульозні препарати відмінено, призначено ітраконазол по 200 мг тричі на добу. На тлі лікування стан хворої значно поліпшився: температура тіла знизилася до 37,2 °С, зменшився кашель. Через 2 тиж дозу ітраконазолу зменшено, хвора отримує по 200 мг двічі на добу. Переносність лікування задовільна.

КТ від 10.07.2018 р.: на серії КТ зрізів справа в верхній частці S2,3, середній частці й нижній S6,9 виявлено ділянки посиленого, деформованого легеневого малюнка з фокусами інфільтративно-осередкових змін. Справа в S2 ланцюжок танталових швів. У середостінні збільшений конгломерат лімфатичних вузлів з некрозом до 43 мм (рис. 3).

Лікування ітраконазолом продовжено.

КТ контроль від 22.08.2018 р.: на серії КТ-зрізів справа в верхній частці S2,3, середній частці,

нижній S6,9 помітно ділянки посиленого деформованого легеневого малюнка с фокусами осередково-інфільтративних змін. Справа в верхній частці S2 візуалізується ланцюжок танталових швів. Трахея і бронхи прохідні. В середостінні збільшені лімфатичні вузли справа у вигляді конгломерату розмірами до 36 мм, який має неоднорідну структуру за рахунок некрозу.

Порівняно з КТ від 10.07.2018 р. — позитивна динаміка процесу. Хвора приймає ітраконазол по 200 мг двічі на добу. Ще через 2 міс лікування скарг немає. Лікування переносить задовільно. Проведено контрольне рентгенологічне дослідження.

КТ від 24.10.2018 р.: на серії КТ-зрізів справа у верхній частці S2,3, середній частці, нижній S6,9 помітні ділянки посиленого деформованого легеневого малюнка с ділянками консолідації паренхіми неправильної форми, груп осередків. Справа у верхній частці S2 простежується ланцюжок танталових швів на тлі ділянки консолідації паренхіми. Трахея і бронхи прохідні. В середостінні збільшені лімфатичні вузли справа у вигляді конгломерату розмірами до 34 мм, який має неоднорідну структуру за рахунок некрозу.

Порівняно з КТ від 22.08.2018 р. — позитивна динаміка процесу, зменшення осередково-інфільтративних змін, зменшення конгломеративного лімфатичного вузла (рис. 4).

Хворій рекомендовано продовжити прийом ітраконазолу по 200 мг двічі на добу протягом 12 міс. На час контролю стану імунітету рівень CD4 становив 180 кл./мкл. За даними літератури, рекомендовано проводити лікування гістоплазмозу за такими критеріями: прийом препаратів > 12 міс, стан CD4 > 150 кл./мкл, прийом АРТ понад 6 міс, рівень полісахаридного антигену в сечі і сироватці крові до 4,1 ОД [1].

Якщо протитуберкульозна терапія у ВІЛ-інфікованого неефективна й немає бактеріовиділення, слід мати на увазі й мікотичне ураження лімфатичної системи і легень.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Барглетт Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции.— Балтимор, Мэриленд, Соединенные Штаты Америки, 2012.— 531 с.
2. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе.— Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ.— 2007.— 552 с.
3. Хоанг Тхи Тху Ха, Охног Х., Трам НТ, Хай ПТ и др. Гистоплазмоз в легочной инфекции. Пациенты из госпиталей в Ханое, Вьетнам Appl Microbiol Открытый доступ 3: 139. doi: 10.4172/2471-9315.1000139.
4. Хоффман К., Рокштро Ю.К. Лечение ВИЧ-инфекции.— М.: Р. Валент, 2010.— 648 с.

О.Д. Николаева

Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, Киев

Гистоплазмоз у ВИЧ-инфицированного. Клинический случай

В статье приведен случай развития гистоплазмоза у ВИЧ-инфицированного больного, описаны возможности диагностики и лечения. Возбудитель заболевания — *Histoplasma capsulatum* (двуморфный грибок). Снижение иммунитета существенно повышает риск инфицирования гистоплазмозом. Генерализованное течение гистоплазмоза наблюдается у ВИЧ-инфицированных. Диагностика гистоплазмоза представляет значительные трудности, особенно в районах, которые не являются эндемичными. Для подтверждения диагноза используют выделение возбудителя из мокроты, соскобов слизистой полости рта, из крови, пунктатов абсцессов лимфатических узлов, печени, селезенки, костного мозга, микроскопию мазка, выделение культуры гриба.

Больная А., 1975 г. р., обратилась к врачу с жалобами на повышение температуры тела, кашель, слабость. На компьютерной томографии грудной клетки от 12.07.2017 г. инфильтративно-очаговых изменений не выявлено, лимфатические узлы средостения 3–7 мм. УЗИ брюшной полости: определяются увеличенные лимфатические узлы до 13–15 мм. Уровень CD4 — 2,5 % 10 кл./мкл крови. 13.07.2017 г. диагностировано: впервые диагностированный туберкулез легких мезентериальных лимфатических узлов, Дестр.(–), МБТО М– К0 Р0 Гист. 0 кат. 3 ког. 3. Назначено лечение по схеме: изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид. На фоне лечения температура нормализовалась, состояние улучшилось, и 23.10.2017 г. уровень CD4 составил 10 % 197 кл./мкл. С 10.10.2017 г. получает АРВ-препараты по схеме: долутегравир, эмтрицитабин, тенофовир. В январе на УЗИ отмечено значительное уменьшение мезентериальных лимфатических узлов. 27.03.2018 г. внезапно у больной поднялась температура тела до 39,0 °С, кашель, озноб. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки 13.04.2018 г. выявлены очагово-инфильтративные изменения в S1,2 правого легкого, паратрахеальные лимфатические узлы размером 39 × 28 мм, бифуркационные – 15 × 8 мм. Процесс в легких был расценен как туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и легких. В мокроте микобактерий туберкулеза (мазком, GeneXpert и посевом) не определялись. Лечение: изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, левофлоксацин и канамицин. На фоне терапии состояние больной ухудшилось. Рентгенологически 7.06.2018 г.: левое легкое прозрачное. Справа в верхней, средней и нижней долях легкого S6,9 отмечается полиморфная диссеминация, в нижней и средней долях — участки консолидации. Справа паратрахеальные лимфатические узлы до 45 мм, бронхопальмональные — до 15 мм. В целях уточнения диагноза проведена торакоскопия с биопсией легочной ткани и лимфатических узлов. Гистологически — гистоплазмоз легких и лимфатических узлов. Получала итраконазол. Через месяц лечения: температура нормальная, на рентгенограмме — положительная динамика процесса (рассасывание очагово-инфильтративных изменений). Больной рекомендовано продолжить прием итраконазола по 200 мг дважды в сутки в течение 12 мес.

Выводы. При отсутствии эффекта от противотуберкулезной терапии у ВИЧ-инфицированного больного и отсутствии бактериовыделения необходимо учитывать возможное микотическое поражение лимфатической системы и легких.

Ключевые слова: гистоплазмоз, алгоритм диагностики, дифференциальная диагностика.

O.D. Nykolaeva

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Histoplasmosis in HIV infection patient. Case study

The article presents a case of the development of histoplasmosis in an HIV-infected patient, describes the possibilities of diagnosis and treatment. The causative agent of the disease is *Histoplasma capsulatum* (dimorphic fungus). Reduced immunity significantly increases the risk of histoplasma infection. Generalized histoplasmosis occurs in HIV-infected patients. Diagnosis of histoplasmosis is very difficult, especially in areas that are not endemic. To confirm the diagnosis, the pathogen is isolated from sputum, scrapings of the oral mucosa, blood, punctate abscesses of the lymph nodes, liver, spleen, bone marrow, smear microscopy, and culture of the fungus.

Patient A., born in 1975, went to the doctor with complaints of fever, cough, weakness. On CT Scan of

the chest from 12.07.2017, infiltrative focal changes were not detected, mediastinal lymph nodes 3–7 mm. Ultrasound examination of the abdominal cavity: enlarged lymph nodes are determined to 13–15 mm. The CD4 level is 2.5 % 10 cells/ μ l blood. 13.07.2017, diagnosed: first diagnosed pulmonary and mesenteric lymphatic tuberculosis, Destr.(–), MBT0. Treatment prescribed according to the regimen: isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide. During treatment, the temperature returned to normal, the condition improved, and on October 23, 2017, the CD4 level was 10 % 197 cells/ μ l. From 10.10.2017, she receives ART drugs: dolutegravir, emtricitabine, tenofovir. In January, a significant decrease in the mesenteric lymph nodes was observed on ultrasound. 03/27/2018, the patient suddenly had a telado temperature of 39.0 °C, cough, chills. On a radiograph of the chest on April 13, 2018, focal infiltration changes in S1,2 of the right lung, paratracheal lymph nodes measuring 39 × 28 mm, bifurcation – 15 × 8 mm were revealed. The process in the lungs was regarded as tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes and lungs. In the sputum *Mycobacterium tuberculosis* (smear, GeneXpert and culture) were not determined. Treatment: isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, levofloxacin and kanamycin. During therapy, the patient's condition worsened. X-ray 7.06.2018: the left lung is transparent. On the right in the upper, middle and lower lobes of the lung S6,9 polymorphic dissemination is noted, in the lower and middle lobes – areas of consolidation. On the right paratracheal lymph nodes up to 45 mm, bronchopulmonary – up to 15 mm. In order to clarify the diagnosis, a thoracoscopy was performed with a biopsy of lung tissue and lymph nodes. Histologically – histoplasmosis of the lungs and lymph nodes. Received itraconazole. After a month of treatment: the temperature is normal, on the radiograph – a positive dynamics of the process (resorption of focal infiltration changes). For patient was recommended to continue taking itraconazole 200 mg twice a day for 12 months.

Conclusions. In the absence of the effect of anti-tuberculosis therapy in an HIV-infected patient and the absence of bacteria excretion, it is necessary to take into account possible mycotic damage to the lymphatic system and lungs.

Key words: histoplasmosis, diagnostics, differential diagnostics.

Контактна інформація:

Ніколаєва Ольга Дмитрівна, к мед н., доц. кафедри фтизіатрії і пульмонології
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
E-mail: demenikos@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 31 січня 2019 р.