

Солдатов Дмитрий Анатольевич, ассистент кафедры «инфекционных болезней и клинической иммунологии», ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, г Екатеринбург

Бодунова Людмила Александровна, студент, 5 курс, лечебно-профилактический факультет, ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, г Екатеринбург

Митягина Яна Ришатовна, студент 5 курс, лечебно-профилактический факультет, ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, г Екатеринбург,

e-mail: gareeva.yana1608@gmail.com

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ КРИПТОКОККОВОГО МЕНИНГИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Аннотация: В статье рассматриваются оппортунистические инфекции, развивающиеся у людей с ослабленной иммунной системой, в частности пациентов с ВИЧ. Несмотря на достижения в лечении ВИЧ, ОИ остаются одной из главных причин смерти у пациентов с ВИЧ. Криптококковый менингит (КМ) — это потенциально опасная для жизни грибковая инфекция, которая может возникнуть у людей, живущих с ВИЧ/СПИДом. Цель — анализ данных зарубежных исследований, найденных на базах данных научной литературы PubMed, eLibrary по выявлению проблем и профилактики криптококкового менингита у ВИЧ-инфицированных пациентов за период с 2013 по 2023 гг. В многочисленных исследованиях наиболее острыми проблемами обозначены вопросы запоздалой диагностики, токсичности противогрибковой терапии, резистентности к лекарствам, а также воспалительный синдром восстановления иммунитета и ограниченный доступ к противогрибковой терапии.

Ключевые слова: криптококковый менингит, ВИЧ, СПИД, оппортунистические инфекции, криптококк.

Annotation: The article is dedicated to opportunistic infections that develop in people with a weakened immune system, in particular patients with HIV. Despite advances in HIV treatment, OIs remain one of the leading causes of death in HIV patients. Cryptococcal meningitis (CM) is a potentially life-threatening fungal infection that can occur in people living with HIV/AIDS. Purpose - to analyze the data of foreign studies found on the databases of scientific literature PubMed, eLibrary on identifying problems and preventing cryptococcal meningitis in HIV-positive patients from 2013 to 2023. In numerous studies, late diagnosis, toxicity of antifungal therapy, drug resistance, as well as immune reconstitution inflammatory syndrome and limited access to antifungal therapy have been identified as the most pressing problems.

Key words: cryptococcal meningitis, HIV, AIDS, opportunistic infections, cryptococcus.

Введение

Оппортунистические инфекции (ОИ) - это инфекции, определяется у людей с ослабленной иммунной системой, в частности пациентов с ВИЧ. Несмотря на достижения в лечении ВИЧ, ОИ остаются одной из главных причин смерти у пациентов с ВИЧ. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 году около 650 000 человек во всем мире умерли от причин, связанных с ВИЧ, включая оппортунистические инфекции [1]. Важно отметить, что не все эти смерти были непосредственно вызваны оппортунистическими инфекциями, поскольку некоторые из них могли быть вызваны другими осложнениями ВИЧ, такими как злокачественные новообразования или сердечнососудистые заболевания. Наиболее распространенные оппортунистические инфекции, связанные с ВИЧ/СПИДом, – туберкулез, криптококковый менингит, пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз и цитомегаловирусная инфекция.

Цель – анализ данных научной литературы PubMed/MEDLINE и Embase, выявление насущных проблем касательно лечения и профилактики КМ.

Актуальность

Криптококковый менингит (КМ) — это потенциально опасная для жизни грибковая инфекция, которая может возникнуть у людей, живущих с ВИЧ/СПИДом. Вызывается грибом *Cryptococcus neoformans*, который встречается в почве и птичьем помете.

По данным Всемирной организации здравоохранения, криптококковый менингит ежегодно вызывает более 181 000 смертей во всем мире среди людей с ВИЧ/СПИДом [2].

КМ связан с высокими показателями смертности, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Согласно результатам исследования, опубликованным в *The Lancet Infectious Diseases* в 2019 году, сообщается, что общий уровень смертности от КМ у ВИЧ-положительных людей составляет 36%, при этом более высокий уровень смертности наблюдается в странах Африки к югу от Сахары (47%) по сравнению с другими регионами (27%) [3].

Основными факторами риска, повышающими шансы развития КМ являются низкий уровень CD4 (<100 cells/mm³), а также отказ пациентов от приема АТР [4].

В клиническом течении важно отметить бессимптомное формирование первичного очага, когда споры *C. Neoformans*, проникая в легкие, должны выжить при нормальных и высоких значениях рН и физиологических концентрациях углекислого газа, прежде чем они будут фагоцитированы альвеолярными макрофагами. Хотя могут быть вовлечены все органы, *Cryptococcus spp.* имеют сильное сродство к центральной нервной системе. Этот нейротропизм связан с несколькими специфическими для криптококков факторами, которые облегчают проницаемость гематоэнцефалического барьера; между ними металлопротеиназы и ферменты уреазы вызывают нейромодуляцию, а механизмы облегчают выживание в среде мозга, лишенной питательных веществ (аутофагия и GLUT транспортеры) [5].

Некроз или повреждение органов может быть незначительным или отсутствовать до более поздней стадии заболевания. У больных с тяжелыми инфекциями может ускоряться органная дисфункция, в первую очередь за счет деформации тканей, вызванной нарастающей грибковой нагрузкой [6].

Инкубационный период заболевания составляет от нескольких дней до нескольких месяцев, для начала характерен гриппоподобный синдром, с головной болью, недомоганием и лихорадкой. Для заболевания характерна постоянная постепенно нарастающая интенсивная головная боль диффузного характера, длительность которой может составлять от нескольких дней до месяцев. Менингеальные симптомы могут быть неярко выраженными.

Клинические проявления могут включать головные боли, тошноту, рвоту, жажду, судороги, заторможенность, изменения зрения и даже кому.

Диагноз КМ включает люмбальную пункцию для получения спинномозговой жидкости, которая исследуется на наличие *Cryptococcus neoformans*. Отсроченная диагностика представляет собой серьезную проблему при лечении КМ, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Диагностика КМ основана на обнаружении *Cryptococcus neoformans* в спинномозговой жидкости (ЦСЖ), что может быть затруднено из-за низкой чувствительности традиционных диагностических тестов, таких как микроскопия тушью. Запоздалая диагностика может привести к задержке начала лечения, что может увеличить риск заболеваемости и смертности.

Лечение проводится двухэтапно. Индукция и консолидация ремиссии предполагает использование амфотерицин В по 0,7—1,0 мг/кг/сут + флуцитозин 100 мг/кг/сут - не менее 2 недель, затем флуконазол по 400-800 мг/сут не менее 8 недель. При риске или развитии нефротоксичности амфотерицин В – липидный комплекс амфотерицин В 5 мг/кг/сут + флуцитозин 100 мг/кг/сут не менее двух недель, затем флуконазол по 400-800 мг/сут не менее 8 недель. Следующим этапом проводится поддерживающая терапия флуконазолом 200-400 мг/сут 6-12 мес [7].

Профилактика криптококкового менингита у пациентов с ВИЧ:

Первичная профилактика. Первичная профилактика КМ ВИЧ-инфицированных включает раннюю диагностику и лечение ВИЧ-инфекции с помощью АРТ, которая способствует улучшению иммунной функции и снижает риск КМ.

Вторичная профилактика. Вторичная профилактика КМ включает использование противогрибковой профилактики у лиц с количеством клеток CD4 <100 клеток/мкл, не получающих АРТ. Лечение КМ включает комбинацию противогрибковой терапии и поддерживающей терапии. Рекомендуемой терапией первой линии при КМ является амфотерицин В плюс флуцитозин в течение двух недель, за которым следует флуконазол для консолидации и поддерживающей терапии. В дополнение к противогрибковой терапии поддерживающая терапия, такая как гидратация и управление электролитами, имеет решающее значение для лечения КМ.

Одним из подходов к профилактике криптококкового менингита у людей, живущих с ВИЧ, является скрининг бессимптомных пациентов на наличие криптококкового антигена в их крови. Криптококковый антиген представляет собой белок, продуцируемый грибом, и его присутствие в крови может свидетельствовать о ранней инфекции [8].

Согласно данным нескольких исследований, где изучалась эффективность скрининга криптококкового антигена у бессимптомных пациентов с ВИЧ, и результаты оказались многообещающими. Метаанализ, опубликованный в журнале *The Lancet Infectious Diseases* в 2018 году, содержит обзор 11 исследований, в которых оценивалось использование скрининга на криптококковый антиген у людей с ВИЧ/СПИДом. Анализ показал, что скрининг на криптококковый антиген снижает риск криптококкового менингита на 50% и снижает смертность на 28% [9].

Журнал *The Lancet* проводил исследование в 2017 году, которое показало, что упреждающее лечение, основанное на скрининге криптококкового антигена, было экономически эффективным для предотвращения криптококкового менингита у людей с ВИЧ / СПИДом в Южной Африке [10].

Основываясь на этих выводах, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует проводить скрининг криптококкового антигена у бессимптомных ВИЧ-инфицированных пациентов с числом CD4 менее 100 клеток/мкл. ВОЗ также рекомендует проводить противогрибковую терапию пациентам с положительным результатом теста на криптококковый антиген, чтобы предотвратить развитие криптококкового менингита. Однако у скрининга бессимптомных ВИЧ-инфицированных на криптококковый антиген есть некоторые потенциальные недостатки. Одной из проблем является стоимость скринингового теста, которая может быть непомерно высокой в некоторых странах с низким уровнем дохода. Кроме того, проблема заключается в том, что у некоторых пациентов с положительным результатом теста на криптококковый антиген может не развиться криптококковый менингит, и они могут подвергаться ненужному противогрибковому лечению. Согласно результатам исследования журнала *Acquired Immune Deficiency Syndromes*, проведенного в 2019 году, общего улучшения выживаемости при скрининге и лечении CrAg не наблюдается. Однако превентивная противогрибковая терапия бессимптомного криптококкоза оказалась эффективной у пациентов с титром CrAg <1:160 [11]. Амфотерицин В связывается с эргостеролом цитоплазматической мембраны грибов, что приводит к нарушению ее проницаемости и к гибели клетки. К амфотерицину В *in vitro* чувствительно большинство возбудителей микозов, в т. ч. *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *C. neoformans* и пр. Устойчивы к амфотерицину В *Candida lusitanae*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans* и *Aspergillus conicus*, *Trichosporon* spp., *Scedosporium* spp., *Malassezia furfur*, *Scopulariopsis* и *Fusarium* spp. Следует отметить, что противогрибковая терапия связана со значительной токсичностью, особенно при применении амфотерицина В. Нефротоксичность является наиболее часто встречающимся побочным эффектом амфотерицина В, что может ограничивать его применение, особенно у пациентов с почечной недостаточностью. Флуцитозин, другой противогрибковый препарат, используемый для лечения КМ, связан с миелосупрессией и требует тщательного контроля показателей крови [12, 13].

Некоторыми авторами предлагается решение данной проблемы, в виде более короткого начального лечения комбинацией дезоксихолата амфотерицина В и флуцитозина в течение одной недели, что вероятно, приводит к меньшему риску смерти, чем более длительное лечение комбинацией дезоксихолата амфотерицина В и флуцитозина в течение двух недель, которое традиционно рекомендуется в руководствах по лечению. Таким образом, более короткое лечение приводит к схожему излечению от инфекции с меньшей токсичностью от используемых лекарств [14].

Между тем известно, что существует проблема развития у *Cryptococcus neoformans* устойчивости к противогрибковым препаратам, особенно к флуконазолу, который обычно используется для консолидации и поддерживающей фазы лечения КМ. Резистентность к противогрибковым препаратам может привести к неэффективности лечения и плохим результатам [15].

Воспалительный синдром восстановления иммунитета является хорошо известным осложнением начала антиретровирусной терапии (АРТ) у ВИЧ-положительных пациентов с КМ. ВСВИ характеризуется преувеличенной воспалительной реакцией на *Cryptococcus neoformans*, что может привести к резкой негативной клинической динамике, появлению неврологической симптоматики после быстрого устранения иммунодефицита [16].

Помимо перечисленного, противогрибковая терапия КМ является дорогостоящей, и многие пациенты в условиях ограниченных ресурсов могут не иметь доступа к этим препаратам. Это может привести к задержке начала лечения и плохим результатам.

В заключение, многие исследования отмечают, что скрининг бессимптомных ВИЧ-инфицированных пациентов на наличие криптококкового антигена может быть эффективной стратегией профилактики криптококкового менингита и снижения смертности среди людей с ВИЧ/СПИДом. Однако при принятии решения о проведении программ скрининга следует принимать во внимание стоимость и возможность чрезмерного лечения. А также несмотря на

наличие эффективной противогрибковой терапии, все еще существует не мало проблем в лечении криптококкового менингита. По данным литературы, наиболее остро в лечении криптококкового менингита являются вопросы запоздалой диагностики, токсичности противогрибковой терапии, резистентности к лекарствам, а также воспалительный синдром восстановления иммунитета и ограниченный доступ к противогрибковой терапии.

Библиографический список:

1. HIV and AIDS / World Health Organization, 2023. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (accessed 20.03.2023).
2. Iyer KR. Treatment strategies for cryptococcal infection: challenges, advances and future outlook / KR. Iyer, NM. Revie, C. Fu, N. Robbins, LE. Cowen. – DOI 10.1038/s41579-021-00511-0. // Nat Rev Microbiol. – 2021. – Vol. 19, iss. 7. – P. 454-466.
3. Alemayehu T. Magnitude of Cryptococcosis among HIV patients in sub-Saharan Africa countries: a systematic review and meta-analysis / T. Alemayehu, S. Ayalew, T. Buzayehu, D. Daka. – DOI 10.4314/ahs.v20i1.16. // Afr Health Sci. – 2020. – Vol. 20, iss. 1. – P. 114-121.
4. Tugume L. HIV-Associated Cryptococcal Meningitis Occurring at Relatively Higher CD4 Counts / L. Tugume, J. Rhein, KH. Hullsiek, E. Mpoza, R. Kiggundu, K. Ssebambulidde, C. Schutz, K. Taseera, DA. Williams, M. Abassi, C. Muzooro, AK. Musubire, G. Meintjes, DB. Meya, DR. Boulware, COAT and ASTRO-CM teams. – DOI 10.1093/infdis/jiy602. // J Infect Dis. – 2019. Vol. 219, iss. 6. – P. 877-883.
5. Vu K. Invasion of the central nervous system by Cryptococcus neoformans requires a secreted fungal metalloprotease / K. Vu, R. Tham, JP. Uhrig, GR. Thompson, S. Na Pombejra, M. Jamklang, JM. Bautos, A. Gelli. – DOI 10.1128/mBio.01101-14. // mBio. – 2014. – Vol. 5, iss. 3.
6. Perfect JR. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now / JR. Perfect, T. Bicanic. – DOI 10.1016/j.fgb.2014.10.003. // Fungal Genet Biol.

– 2015. – Vol. 78. – P. 49-54.

7. Хостелиди С.Н., Потапенко В.Г. Случай успешного лечения криптококкового менингоэнцефалита у пациента с хроническим лимфоцитарным лейкозом - Гроблемы медицинской микологии, 2013. Т. 15, №4 - С. 31-36.

8. WHO Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children: supplement to the 2018 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260399/9789241550277-eng.pdf> (accessed 20.03.2023).

9. Mfinanga S. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: An open-label, randomised controlled trial / S. Mfinanga, D. Chanda, SL. Kivuyo, L. Guinness, C. Bottomley, V. Simms, et al. – DOI 10.1016/S0140-6736(15)60164-7. // Lancet. – 2015. – Vol. 385. – P. 2173-82.

10. Rajasingham R. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis / R. Rajasingham, RM. Smith, BJ. Park, et al. – DOI 10.1016/S1473-3099(17)30243-8. // Lancet Infect Dis. – 2017. Vol. 17. – P. 873–881.

11. Meya DB. Reflexive Laboratory-Based Cryptococcal Antigen Screening and Preemptive Fluconazole Therapy for Cryptococcal Antigenemia in HIV-Infected Individuals With CD4 <100 Cells/ μ L: A Stepped-Wedge, Cluster-Randomized Trial / DB. Meya, AN. Kiragga, E. Nalintya, BM. Morawski, R. Rajasingham, BJ. Park, A. Mubiru, JE. Kaplan, YC. Manabe, DR. Boulware. – DOI 10.1097/QAI.0000000000001894. // J Acquir Immune Defic Syndr. – 2019. – Vol. 80, iss. 2. – P. 182-189.

12. Dobrek L. A Synopsis of Current Theories on Drug-Induced Nephrotoxicity / L. Dobrek. – DOI 10.3390/life13020325. // Life (Basel). – 2023. – Vol. 13, iss. 2. – P. 325.

13. Bellmann R. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications

for optimized treatment of patients / R. Bellmann, P. Smuszkiewicz. – DOI 10.1007/s15010-017-1042-z. // *Infection*. – 2017. – Vol. 45, iss. 6. – P. 737-779.

14. Tenforde MW. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. / MW. Tenforde, AE. Shapiro, B. Rouse, JN. Jarvis, T. Li, I. Eshun-Wilson, N. Ford. – DOI 10.1002/14651858.CD005647.pub3 // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – iss. 7.

15. Mpoza E. Emerging fluconazole resistance: Implications for the management of cryptococcal meningitis / E. Mpoza, J. Rhein, M. Abassi. – DOI 10.1016/j.mmcr.2017.11.004. // *Med Mycol Case Rep*. – 2017. – Vol. 19. – P. 30-32.

16. Haddow LJ. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions / LJ. Haddow, R. Colebunders, G. Meintjes, SD. Lawn, JH. Elliott, YC. Manabe, PR. Bohjanen, S. Sungkanuparph, PJ. Easterbrook, MA. French, DR. Boulware; International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI). – DOI 10.1016/S1473-3099(10)70170-5. // *Lancet Infect Dis*. – 2010. – Vol. 10, iss. 11. – P. 791-802.