



Оппортунистические инфекции: внелегочный криптококкоз у пациентов с ВИЧ

Спикер: Людмила Антоньевна Коломийчук,

заведующая отделения ВИЧ/СПИДа

Клиники Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В.

Громашевского НАМН Украины

Вебинар проводится в рамках реализации проекта «Центр Знаний».

Реализует проект Украинский институт социальных исследований имени Александра Яременко в сотрудничестве с МБФ «СПИД Фонд Восток - Запад» (AIDS Foundation East-West – AFEW-Украина), в партнерстве с Украинским национальным тренинговым центром ВБО «Час життя плюс», при технической поддержке Представительства Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ)

Вопросы для рассмотрения

- Определение криптококкоза
- Клиническая картина криптококкоза и криптококкового менингита у пациентов с ВИЧ
- Диагностика криптококкоза и криптококкового менингита у пациентов с ВИЧ
- Оптимальные схемы лечения внелегочного криптококкоза и криптококкового менингита у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Микология

Окружающая среда
Человек

Бедные питательные
среды (in vitro)

Бесполая стадия

Половая стадия

- Почкование
- Гаплоид

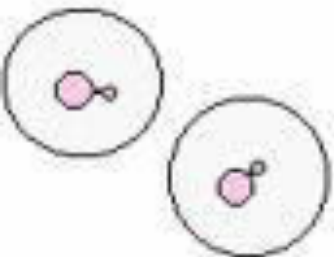
- Конъюгация
двух
половых
форм

Дрожжеподобные формы

Базидиоспоры,
образованные
мейозом

Базидия

Cryptococcus



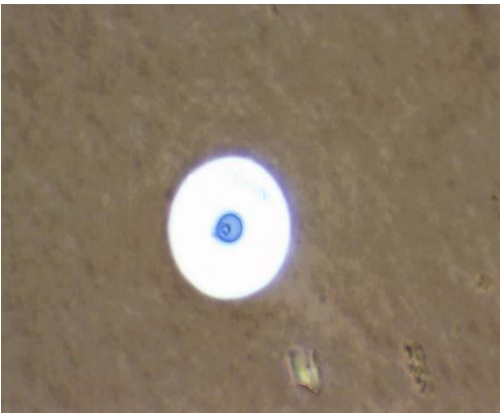
C. neoformans

- 2 разновидности
- 5 капсулярных серотипов

C. neoformans var. neoformans

капсулярные серотипы

A D AD



C. neoformans var. gattii

капсулярные серотипы

B C

Идентификация

Культура:

- обычный лабораторный агар → 72 часа
- белые или кремовые, матовые колонии
- слизистые при длительной инкубации
- (образование полисахаридной капсулы)



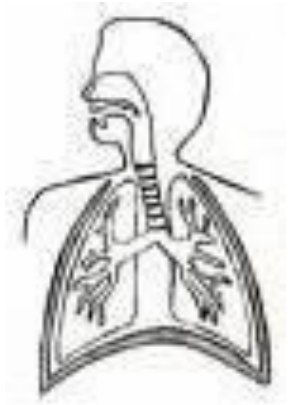
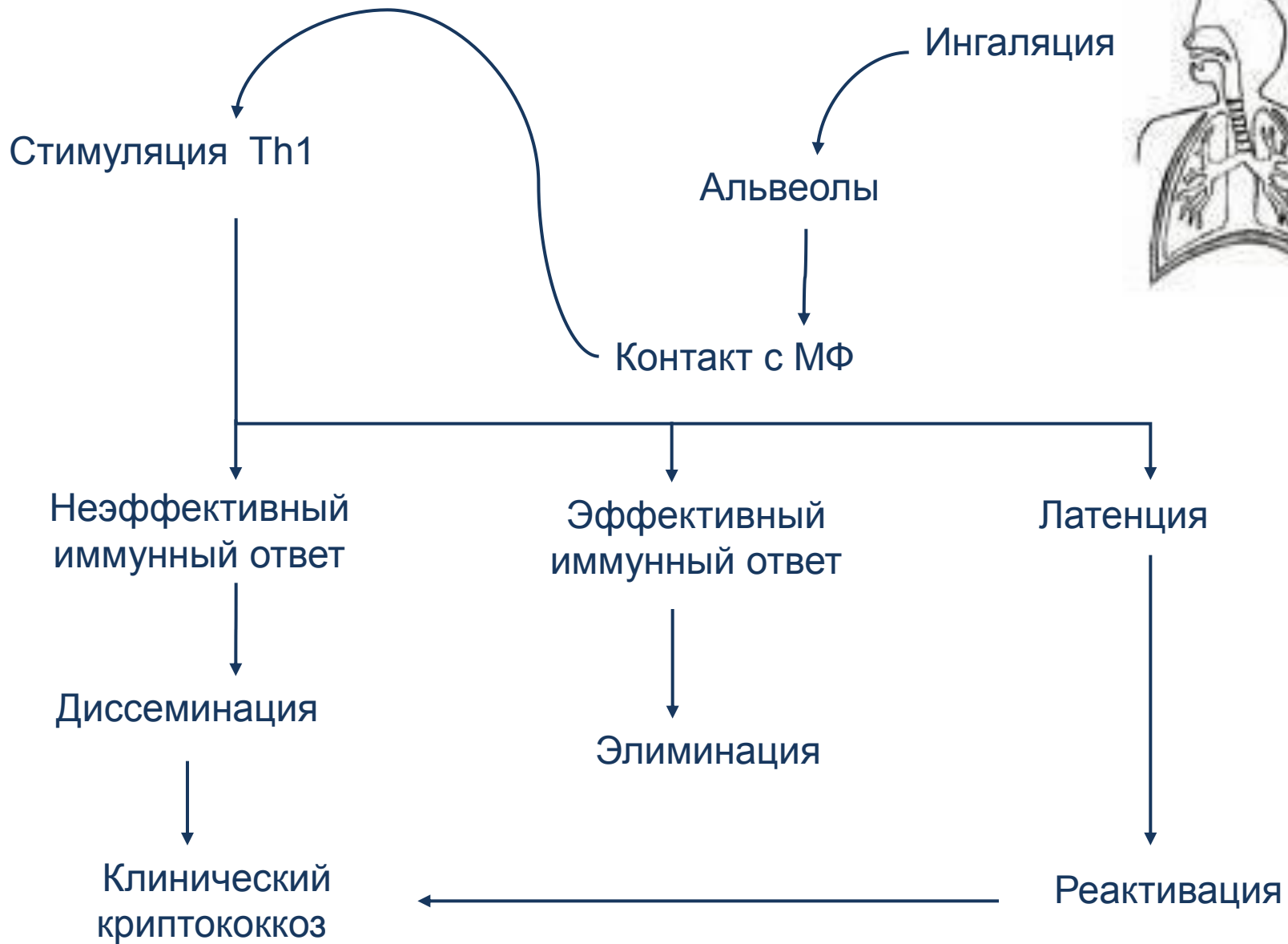
Инфицирование

- Аэрогенный путь
- Повреждение кожи
- Трансплантация



Факторы патогенности

- Полисахаридная капсула
- Меланин
- Устойчивость к высокой температуре



Поражение ЦНС

- Менингит: острый, подострый, хронический
- Криптококкома
- Гранулема спинного мозга
- Деменция (Гидроцефалия)

Клиника менингита

- Головная боль
- Лихорадка
- Менингеальный синдром
- Симптомы поражения черепных нервов
- Нарушение сознания вплоть до комы

Анализ ликвора

- Высокое давление > 200 мм (75%)
- Лимфоцитарный цитоз (5-100)
- Незначительное повышение белка
- Глюкоза нормальная или снижена

Криптококковый менингит

Возбудитель: гриб *Cryptococcus neoformans*

Ингаляционный путь инфицирования, особенно в местах обитания голубей

Частота: СПИД-индикаторная патология у 8-10% пациентов, чаще у курильщиков, число лимфоцитов CD4 $<100 \text{ мкл}^{-1}$

Диагностика:

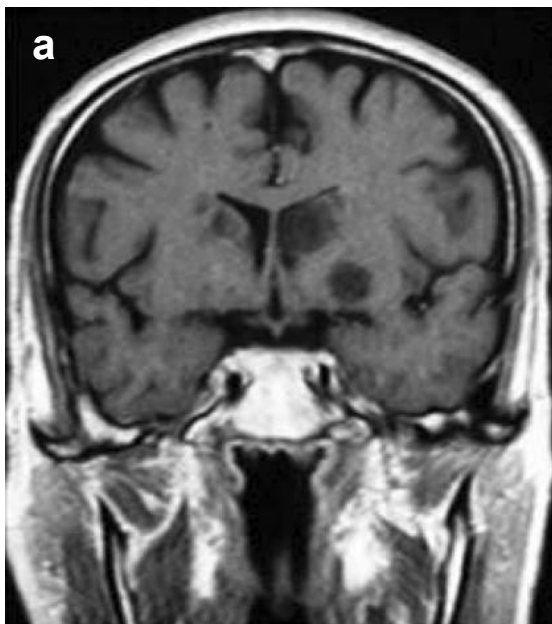
КТ и МРТ: в большинстве случаев в норме, выделение культуры возбудителя из ликвора (удаётся в 95-100% случаев), выявление криптококкового антигена в ликворе и крови (чувствительность и специфичность $>95\%$)

Окончательный диагноз: выявление антигенов в СМЖ или выделение культуры возбудителя из СМЖ

Криптококковый менингит: клиника

- Характерна клиника подострого менингита
- Лихорадка, головная боль, рвота, нарушение сознания (до 75%)
- Только одна треть больных имеет ригидность затылочных мышц
- Симптомы поражения черепных нервов, эпилептические припадки (10%)
- Фотофобия, нарушение зрения
- У некоторых пациентов – неменингеальные очаги поражения (папулы на коже)
- Часто сочетается с орофарингеальным кандидозом (31%), туберкулезом легких (24%)
- Может быть проявлением СВИС

Криптококковый менингит



Криптококковая псевдоциста или криптококкома

Криптококковый менингит: прогноз

- Смертность 10-30%, при применении трехфазной терапии – 5%
- Первоочередная задача – лечение повышенного внутричерепного давления (с ним связано большинство случаев смерти больных криптококковым менингитом)
- При высоком внутричерепном давлении – установить люмбальный дренаж или вентрикулоперитонеальный шунт
- Возбудитель может выживать и вызывать рецидивы позже, при неудаче АРТ, может потребоваться возобновление профилактики флуконазолом
- Частота повторного возникновения криптококкового менингита после начала АРТ составляет 30%

Кожа

- Маркер диссеминации
- Папулы, узлы с изъязвлением в центре
- Биопсия для верификации
- Дифференциальный диагноз: контагиозный моллюск, акне вульгарис, рак кожи





Поражение глаз

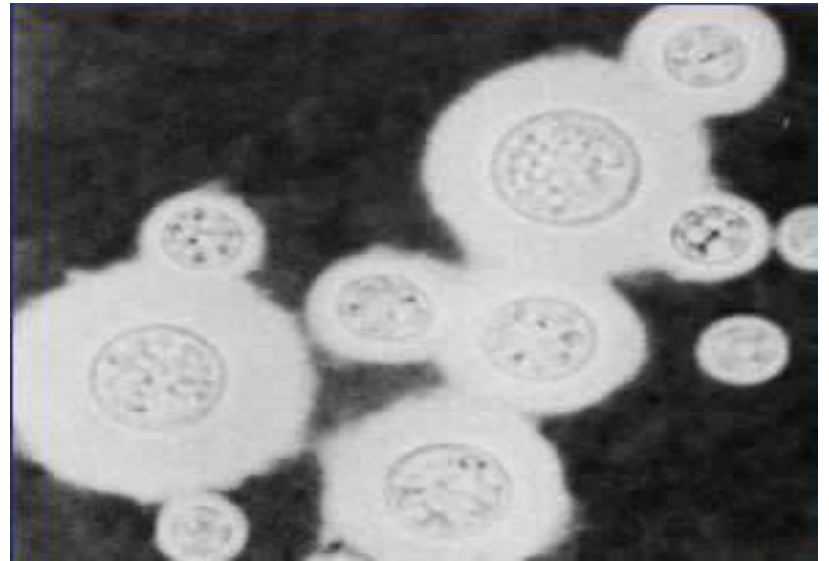
- Отек диска зрительного нерва
- Экссудаты на сетчатке
- Ирит
- Эндофтальмит

Другие поражения

- Суставы
- Надпочечники
- ЖКТ
- Печень
- Поджелудочная железа
- Простата

Окраска тушью

- Позитивна при количествe > 10000 /ml
- Отрицательна при количествe < 1000 /ml



Культуральные методы

Посев крови, ликвора, мочи:

- биохимические свойства
- ДНК-анализ
- быстрый уреазный тест и др.



Серология

Определение криптококкового полисахаридного Ag

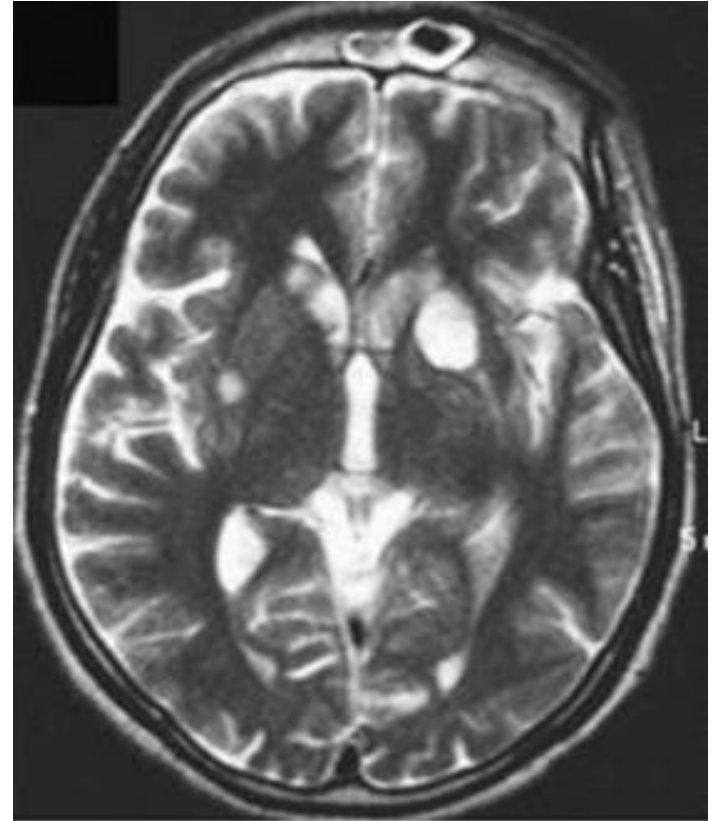
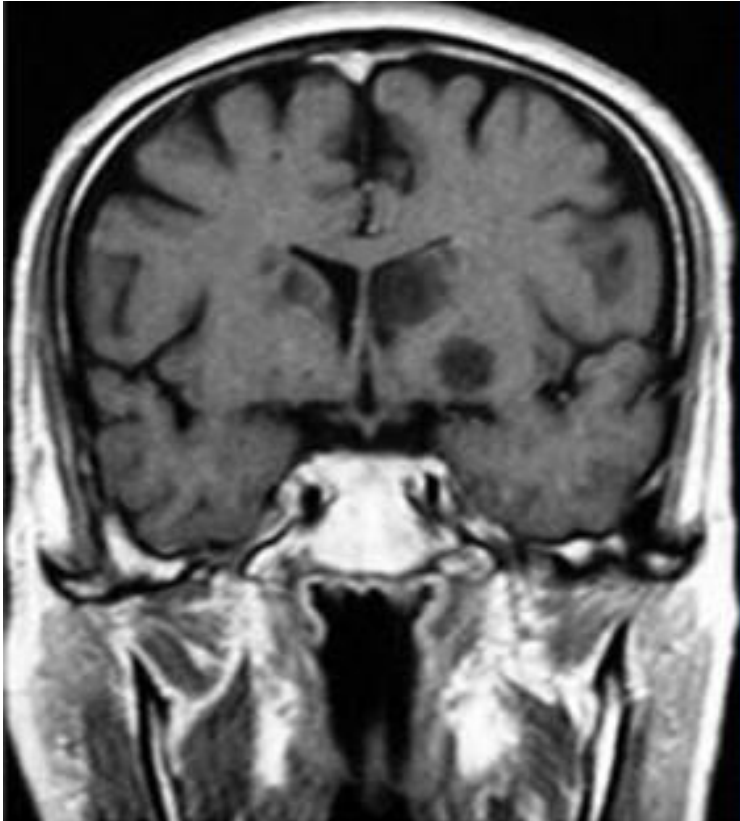
- Латекс-агглютинация
- ИФА

> 90% чувствительность и специфичность

Лучевые методы

- Рентгенография
- КТ/МРТ головного мозга
 - норма (50%)
 - гидроцефалия
 - расширение желудочков мозга
 - единичные или множественные очаги с или без усиления

Криптококкома



Лечение

Криптококковый менингит

- Амфотерицин В 0.7 мг/кг/сут
- Липосомальный амфотерицин 4 мг/кг/сут:
меньше токсичность
- Флуцитозин 100 мг/кг: только в комбинации →
резистентность
- Флуконазол: фунгистатик в супрессивной фазе
- Интраконазол: альтернативный

Криптококковый менингит

1. Начальная фаза:
 - амфотерицин В + флуцитозин 2 недели
2. Консолидирующая фаза:
 - флуконазол 400-800 мг/сут 8-10 недель
3. Супрессивная фаза:
 - флуконазол 200 мг/сут

Криптококковый менингит: лечение

Схема выбора:

- Амфотерицин В 0,7 мг/кг/сут в/в + 5 – флуцитозин 25 мг/кг 4 р. в сутки в/в 14 дней («фаза индукции»), затем флуконазол 400 мг/сутки 8 недель или пока не станет стерильной СМЖ («фаза консолидации»), с переходом на длительный прием 200 мг/сутки («фаза супрессии»).
- Отмена флуконазола на АРТ при стабилизации CD4 > 100-200/мкл в течение 6 месяцев при условии завершения начального курса лечения и отсутствии симптомов заболевания

Альтернативные схемы (фазы индукции и консолидации):

- Амфотерицин В 0,7 – 1,0 мг/кг/сутки в/в (без флуцитозина) в течение 2 недель, затем флуконазол 400 мг/сут 8-10 недель
- Флуконазол 400-800 мг/сут внутрь + Флуцитозин 100 мг/кг/сут внутрь 6 – 10 недель
- Амбизом 4 мг/кг/сут в/в 2 недели, затем флуконазол 400 мг/сут 8-10 недель
- Фаза консолидации: итраконазол 200 мг внутрь 2 раза в сутки

Лечение и профилактика криптококкоза

Индукционная терапия		Длительность: не менее 6 недель
Схема выбора	Амфотерицин + флуконазол + флуцитозин *	Амфотерицин В, 0,5–0,75 мг/кг 1 раз в сутки или липосомальный амфотерицин В, 3 мг/кг 1 раз в сутки (изготавливается в аптеке) плюс флуконазол, 1 флакон 200 мг в/в 2 раза в сутки или флуконазол, 1 капсула 200 мг 2 раза в сутки плюс флуцитозин, 1 флакон 250 мл (2,5 г) в/в 4 раза в сутки (= 100–150 мг/кг разделить на 4 приема)
Поддерживающая терапия		Можно отменить, если количество лимфоцитов CD4 >200 мкл-1 > 3–6 мес
Препарат выбора	Флуконазол	Флуконазол, 1–2 капсулы по 200 мг 1 раз в сутки
Препарат резерва	Итраконазол	Итраконазол, 2 капсулы по 100 мг 2 раза в сутки
Первичная профилактика		Не рекомендуется

* **Примечание:** Мы обычно не назначаем флуцитозин. Вместо этого мы начинаем АРТ во время индукционной фазы терапии криптококкоза, поскольку практически все больные криптококкозом раньше не получали АРТ.

Лечение

- Снижение внутричерепного давления
 - Повторные люмбальные пункции или шунт
 - Кортикостероиды не эффективны
- Отсутствие адекватных лечебных мер по снижению внутричерепного давления — наиболее частая и наиболее опасная ошибка при лечении криптококкового менингита

Амфотерицин В

может вызывать широкий спектр острых
и хронических побочных эффектов,
наиболее важный – **нефротоксичность**

Факторы риска

- Использование диуретиков
- Исходное нарушение функции почек
- Дополнительные нефротоксичные препараты (аминогликозиды)
- Дегидратация
- ВИЧ-инфекция

Ключевые положения

- Криптококкоз – Инфекционное заболевание, вызываемое дрожжеподобными грибами, характеризуется поражением ЦНС, легких, кожи
- Наиболее частый путь инфицирования – аэрогенный
- Окончательный диагноз криптококкового менингита устанавливается на основе выявления антигенов в СМЖ или выделения культуры возбудителя из СМЖ
- При малом количестве криптококка в ликворе результат первой пункции может быть отрицательным, обязательно проведение повторной пункции для уточнения диагноза
- При лечении важно проводить симптоматическое лечение, в частности, лечебные спинномозговые пункции для снижения внутричерепного давления

**БЛАГОДАРИМ
ЗА ВНИМАНИЕ!**

Видеозапись вебинара
можно посмотреть на нашем сайте:



Центр Знаний
knowledge.org.ua