



Центр Знаний
knowledge.org.ua



Оппортунистические инфекции: Криптококковый менингит *Клинический случай*

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)

Анамнез¹

- Мужчина, 36 лет
- С 21-летнего возраста, на протяжении 10 лет до выявления ВИЧ употреблял наркотики инъекционно (в/в опиоиды)
- АТ к ВИЧ (+) выявлены 5 лет назад
- АТ к ВГС (+) выявлены 5 лет назад
- CD4 при выявлении ВИЧ – 80 кл/мкл
- 5 лет назад в течение 1 года принимал АРТ:
 - AZT/ЗТС + EFV, нерегулярно, часто прерывал лечение, затем самостоятельно прекратил прием препаратов
- Профилактически TMP-SMX не принимал

Анамнез²

- В течение последующих 4-ех лет за медицинской помощью не обращался
- Пять недель назад – сильная головная боль, повышение температуры тела до 37.5-38.0⁰С, нарушение зрения, общая слабость,
- Госпитализирован через две недели в ПТД по месту жительства с диагнозом: ВДТБ () оболочек и вещества головного мозга (менингоэнцефалит), правого легкого (очаговый), Дестр -, МБТ-, Резист0, гист0, Кат1, Ког1 ()

Анамнез³

- АМБТ: R 0.6 + H 0.3 + Z 2.0 + E 1.2 + Легофл. 1.0 + К 1.0)
- CD4 – 11 кл/мкл (1.4%)
- LP: цитоз –1 кл., лимф.; белок – 0.15 г/л; сахар –2.3 ммоль/л
- МРТ ГМ: без патологии
- Глазное дно: ангиопатия сетчатки по гипотоническому типу, застой ДЗН

Через 3 недели противотуберкулезного лечения

Жалобы:

- Сильная головная боль
- Тошнота, рвота, не приносящая облегчения, повышение температуры тела до 37.7-38⁰ С
- Снижение остроты зрения
- Пошатывание при ходьбе, мышечная слабость, быстрая утомляемость
- Депрессия
- Снижение массы тела на 5 кг
- Чувство сухости и жжения в ротовой полости, тяжело глотать твердую пищу
- Потеря аппетита, послабление стула

Криптококковый менингит: клиника

- Характерна клиника подострого менингита
- Лихорадка, головная боль, рвота, нарушение сознания (до 75%)
- Только одна треть больных имеет ригидность затылочных мышц
- Нечасто 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

Объективно:

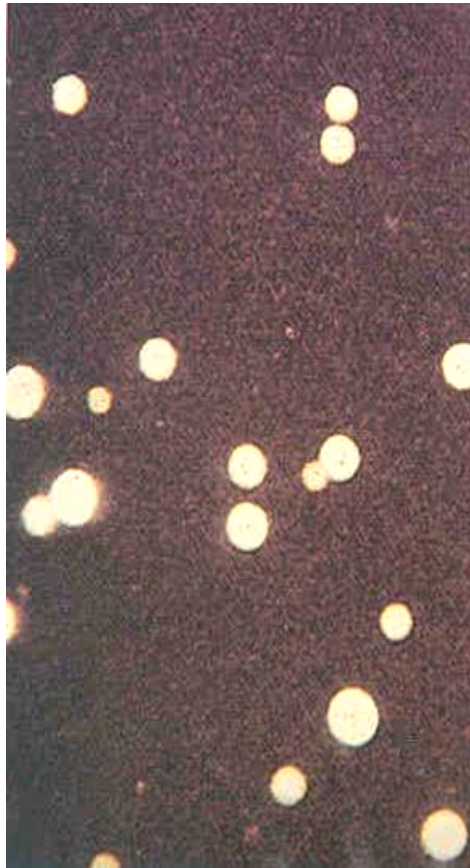
- Сознание спутанное, ригидность мышц затылка (++), с-м Керинга (+) с двух сторон
- Сходящееся косоглазие, пошатывание в позе Ромберга
- Парезов, параличей конечностей нет
- На слизистой полости рта – белый творожистый налет
- **Офтальмолог:** нейроретинит, отек ДЗН OD, геморрагическая форма OD, вторичное сходящееся косоглазие OS, частичная атрофия ДЗН OS
- **Невролог:** менгингоэнцефалит с глазодвигательными нарушениями

Вопросы:

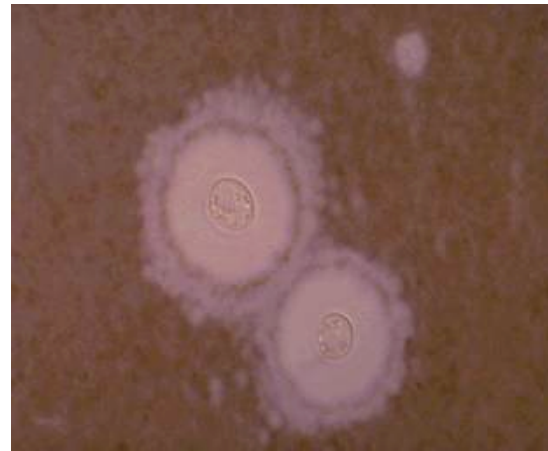
- Дифференциальный диагноз ?
- Какие дополнительные исследования необходимо осуществить?

Криптококковый менингит: окраска тушью и прямая микроскопия мазка СМЖ

Окраска тушью мазка СМЖ



Позволяет выявить возбудителя в 60-80% случаев.



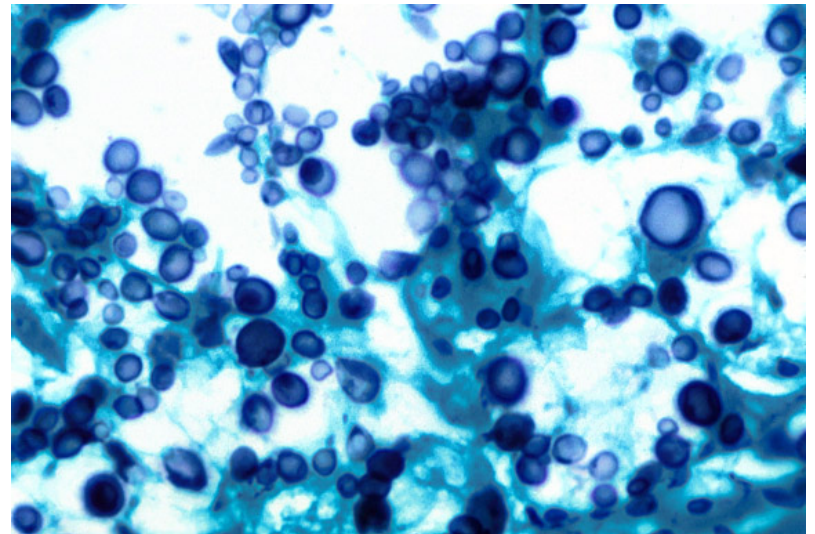
Выявление криптококков в СМЖ

1. Микроскопия ликвора

- Окраска тушью: 50% у пациентов без ВИЧ
80% у пациентов с ВИЧ

2. Биопсия и цитология окраска

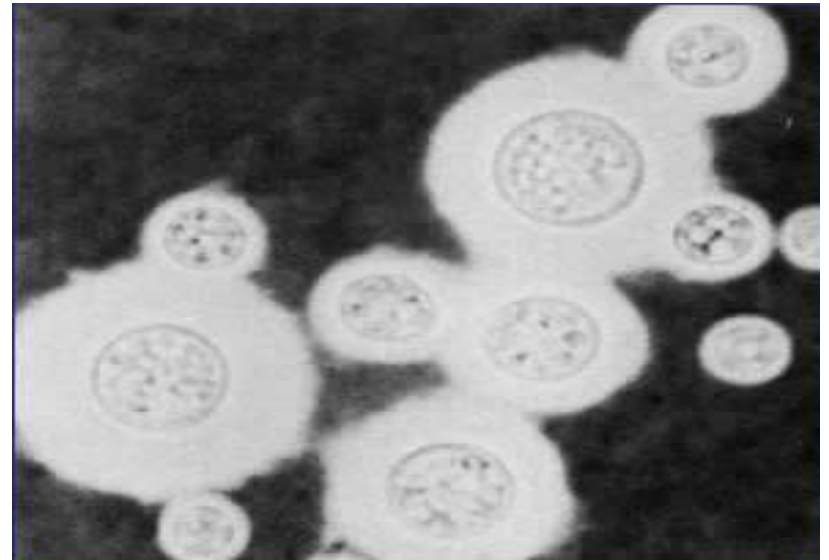
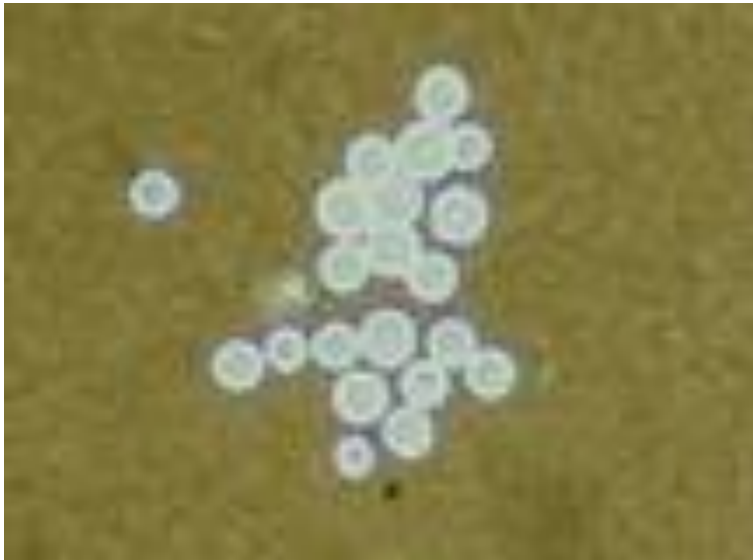
- Alcian голубой
- Fontana-masson
- ГЭ



Gomori

Окраска тушью мазка СМЖ и прямая микроскопия: чувствительность метода

- Позитивна при количестве $> 10\ 000$ /ml
- Отрицательна при количестве $< 1\ 000$ /ml



Культуральные методы

Посев крови, ликвора, мочи:

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



Серологическая диагностика криптококкоза

Определение криптококкового полисахаридного Ag
в крови, ликворе

- Латекс-агглютинация
- ИФА

> 90% чувствительность и специфичность

Лучевые методы диагностики криптококкового менингита

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

Дообследование:

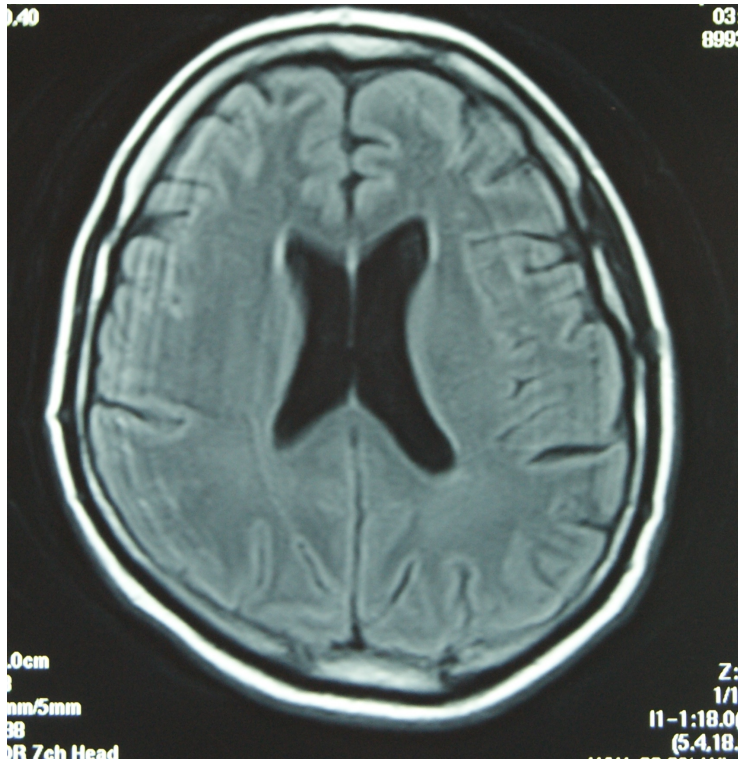
- СМЖ: цитоз 18 кл., сахар 2.1 ммоль/л, белок – 0.30 г/л, Панди+, Апельта +; ПЦР *T.gondii* отр.; КУБ отр., при окраске мазка тушью выявлены почкующиеся криптококки – 300 в п/зр.
- ВН ВИЧ (ликвор): 168 745 РНК ВИЧ коп./мл
- ВН ВИЧ (кровь): 1 342 532 РНК ВИЧ коп./мл
- CD4 – 9 кл/мкл (1%)
- Кровь: IgG *T.gondii* обнаруж.
- Б/х крови: глюкоза 5.0 ммоль/л, билирубин 12 мкм/л, АЛТ 68 ммоль/л, АСТ 88 ммоль/л, мочевины 4.7 ммоль/л, креатинин 78 ммоль/л, клиренс креатинина – 110 мл/мин.
- Кровь: РНК ВГС (+), HBsAg (-)

КТ ОГК



- Легкие без объемных и очагово-инфильтративных теней
- В С3 справа определяется одиночный кальцинированный очаг до 5 мм
- Множественные л/у средостения до 8 мм

МРТ ГМ

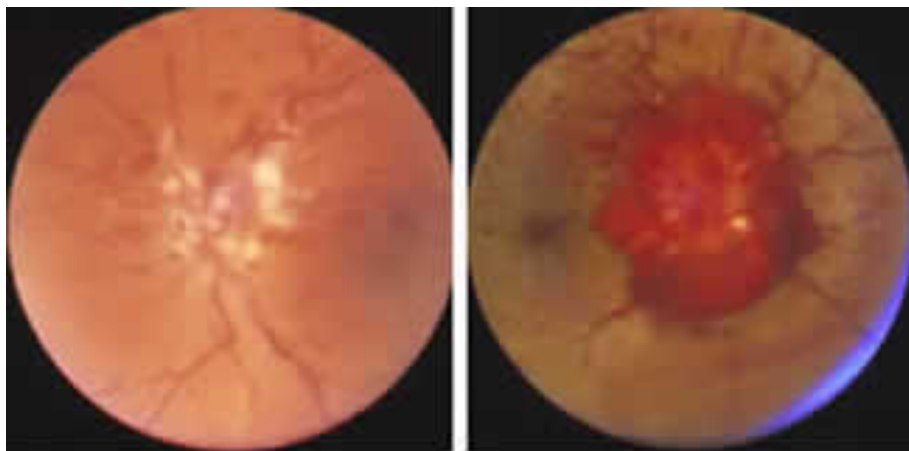


- Очаг в лобной области слева до 8 мм, в теменной области справа – точечные обызвествления, расширение желудочков

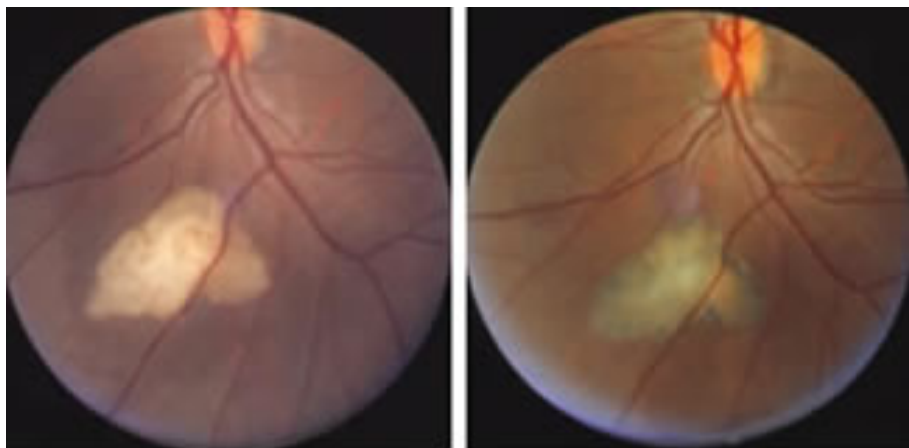
Глазное дно:

- Глазное дно OD – ДЗН гиперемирован, отечен, границы размыты, на ДЗН белые очаги и геморрагии
- Глазное дно OS – ДЗН бледноват, границы четкие, артерии и вены неравномерного калибра

Глазное дно при криптококковом менингите



Папиллярный отек



Гранулема
(до и после лечения)

Поражение глаз при внелегочном криптококкозе

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

Обсуждение

- Диагноз ?
- Лечение ?

Диагноз:

- ВИЧ-инфекция. Клиническая стадия IV
- Криптококковый менингит с глазодвигательными нарушениями, координаторными нарушениями.
- Отек ДЗН OD, геморрагическая форма OD; вторичное сходящееся косоглазие OS, частичная атрофия ДЗН OS (вследствие криптококкового менингита)
- ВДТБ () оболочек и вещества головного мозга (менингоэнцефалит), правого легкого (очаговый), Дестр.-, М-, МБТ-, К0, Резист0, Гист0, Кат1, Ког1().
- Кандидоз слизистой полости рта, пищевода
- Хронический гепатит С, репликативная форма, РНК ВГС (+)

Лечение

- Амфотерицин В – 50 мг/сут в/в (длительность введения не менее 6 часов) + флуконазол 400 мг в/в 2 раза в сутки – 2 недели, затем флюконазол 800 мг внутрь
- LP (с диагностической и лечебной целью)
- Бисептол 960 мг/сут
- АМБТ: R + H + Z + E + Q + K
- АРТ: TDF300мг/FTC200мг + DTG (50мг каждые 12 часов: доза долутегравира удвоена и двухкратный прием в сутки, так как вместе с R-рифампицином в противотуберкулезной терапии)

Обсуждение

- Какова длительность интенсивной фазы терапии криптококкоза?
- Когда начинать АРТ?
- Необходима ли поддерживающая терапия при внелегочном криптококкозе?
- Назовите схемы выбора и альтернативные схемы поддерживающей терапии при внелегочном криптококкозе
- Какова длительность поддерживающей терапии при внелегочном криптококкозе?
- Какова длительность АМБТ?

Препараты для лечения криптококкового менингита

Криптококковый менингит

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

Криптококковый менингит: лечение¹

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 при условии завершения начальных фаз интенсивного лечения и отсутствии симптомов заболевания, до достижения CD4 > 100-200 кл./мкл на протяжении 6 месяцев

Криптококковый менингит: лечение²

Схема выбора:

- Амфотерицин В 0,7 мг/кг/сут в/в + 5 – флуцитозин 25 мг/кг 4 р. в сутки в/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.

Нефротоксичность амфотерицина В

- Часто
- Тяжелой степени
- Увеличивает затраты на лечение
- Увеличивает риск смерти
- Систематический контроль креатинина крови и расчет клиренса креатинина!

https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation

Creatinine Clearance (Cockcroft-Gault Equation) ☆

Calculates CrCl according to the Cockcroft-Gault equation.

When to Use ▾	Pearls/Pitfalls ▾	Why Use ▾
---------------	-------------------	-----------

Sex	Female	Male
-----	--------	------

Age	<input type="text"/>	years
-----	----------------------	-------

Weight	Norm: 45 - 113	kg ⇌
--------	----------------	------

Creatinine	Norm: 62 - 115	μmol/L ⇌
------------	----------------	----------

The Cockcroft-Gault Equation may be inaccurate depending on a patient's body weight and BMI; by providing additional height, we can calculate [BMI](#) and provide a modified estimate and range.

Height	Norm: 152 - 213	cm ⇌
--------	-----------------	------

Result:
Please fill out required fields.

Профилактика нефротоксичности амфотерицина В

- Учет факторов риска
- Ранняя диагностика (коррекция дозы)
- Липосомальные формы

- Дегидратация – один из ключевых факторов развития нефротоксичности на фоне приема амфотерицина В
- Всем пациентам рекомендуется 1 литр изотонического раствора перед введением амфотерицина В

Динамика: через 12 месяцев

- Осмотр офтальмолога (03.2013): OS отклонен внутрь. Диск зрительных нервов бледный (OS>OD), границы четкие, артерии и вены неровного калибра, а:v – 1:2 2:3, очагов нет
VS OD = 0,3-0,4
VS OS = два пальца руки
- **Д-з:** Вторичное сходящееся косоглазие OS. Частичная атрофия ДЗН OD, полная атрофия ДЗН OS
- ВН (кровь): < 40 РНК ВИЧ коп/мл
- CD4 –140 кл./мкл (10,2%)
- Продолжает: АРТ (TDF/FTC + DTG); завершил полный курс АМБТ; флуконазол 200 мг/сут.; бисептол 960 мг/сут.

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

Видеозапись вебинара
можно посмотреть на нашем сайте:



Центр Знаний
knowledge.org.ua