

УДК: 616.831.9-002:582.287:578.828

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.50608

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КРИПТОКОККОВОГО МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-НЕГАТИВНЫМ СТАТУСОМ

© Е. Л. Панасюк, Д. В. Говорова, С. П. Борщев, А. В. Филипенко

В статье представлены клинические, иммунологические, патоморфологические особенности криптококкового менингоэнцефалита у 9 ВИЧ-негативных пациентов. Выявлена зависимость инициальных клинических проявлений от преморбидного фона пациентов и характера ранее проведенных медицинских вмешательств. Обоснована необходимость проведения комбинированной интенсивной терапии с применением интратекальных методов, что позволило повысить частоту выживаемости больных в первые 3–4 месяца.

**Ключевые слова:** криптококк, криптококковый менингоэнцефалит, антифунгальная терапия, интратекальная терапия, ликвор, иммунитет, диагностика

**Aim of research:** to study the clinical, immunologic, pathomorphologic peculiarities of cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV-negative status.

**Materials and methods:** there were examined and treated 9 patients (5 women and 5 men 23-65 years old) with cryptococcal meningoencephalitis (CME) with HIV-negative status. In this group of patients in 3 (33,3 %) mycotic injure of nervous system developed on the background of pathology of ENT-organs (2 – larynx cancer, 1 – nasopharynx tumour), in 2 (22,2 %) – endocrinopathy (decompensated diabetes mellitus type II, chronic suprarenal insufficiency), in 1 case tuberculous meningoencephalitis, chronic suprarenal insufficiency connected with chronic pyelonephritis, polypous cystitis, hemolytic anemia, colloid cyst of the III ventricle of brain. Among persons with pathology of ENT-organs three patients entered into intensive care department (ICD) after operative treatment and repeated courses of chemo- and radial therapy, 1 – after palliative operative treatment.

**Results:** Primary clinical manifestations of cryptococcal meningoencephalitis depended on premorbid background and character of previous medical manipulations. Typical gradual development of CME was noticed only in patients with decompensated somatic pathology. In single cases initial manifestations of CME can flow acutely, violently imitating an image of an acute disorder of brain blood circulation or feebly, inertly on the background of already present neuroinfection. It was set the separate group of patients whose development of CME had a temporal connection with previous operative interventions. Most patients were transferred to IEID (Public Institution “Institute of Epidemiology and infectious diseases L.V. Gromashevsky National Academy of Medical sciences of Ukraine”) at the mean on  $18 \pm 2,1$  day of disease in the grave condition, in all cases the late diagnostics of disease was observed. At admission in 8 cases were microscopically detected microorganisms (yeast cells) that are morphologically similar to cryptococcosis including actively budding forms. In CSF of 3 patients (in one case at the negative microscopy) antigens *Cryptococcus neoformans* was detected by the method of latex-agglutination (CALAS® system).

**Conclusions:** The risk group on development of cryptococcal meningoencephalitis on the background of HIV-negative status is patients with oncopathology (especially of ENT-organs and brain), chronic somatic pathology at the stage of decompensation, tuberculosis. The negative results of microscopic and culture study of CSF for *Cryptococcus neoformans* are not the reason for excluding the diagnosis cryptococcal ME at primary examination and in the course of treatment it not always indicate recovery (the end of pathologic process). The combined intensive care with intrathecal methods allow carry out monitoring of intracranial pressure (ICP), CSF, to rise an efficiency of intensive care and the survival rate of patients in first 3-4 months. The lethality at cryptococcosis of CNS is as before the one of the highest and reaches 42,9 %

**Keywords:** cryptococcosis, cryptococcal meningoencephalitis, antifungal therapy, intrathecal therapy, cerebrospinal fluid (CSF), immunity, diagnostics

### 1. Введение

Заболеваемость и смертность от грибковых инфекций в Украине, как и во всем мире, неуклонно растет. Среди инвазивных микозов большое клиническое значение имеет криптококкоз [1].

Криптококкоз – оппортунистический инвазивный микоз, наиболее тяжелым и жизнеугрожающим проявлением которого является поражение головного мозга [2]. Глобальная заболеваемость криптококкозом,

согласно данным международной организации LIFE (Leading international fungae education) 2014 года, составляет от 0,01 до 20 случаев на 100 000 населения, в том числе в России этот показатель достигает 0,21 случаев. В Украине точных данных о частоте встречаемости данной патологии нет. Как правило, криптококкозом заболевают лица с приобретенной дисфункцией иммунитета, в частности с дефектами Т-клеточного звена, нарушением функции макрофагов. Больные ВИЧ – ин-

фекцией (80–90 %), гемобластозами, онкопатологией, лица, получающие длительные курсы антибактериальной терапии, иммуносупрессивные препараты, подвергаются наибольшему риску развития криптококковой инфекции [2–4]. Ежегодно из 1 миллиона заболевших криптококкозом в мире умирает 650 тысяч больных [4–5]. Без применения противогрибковых препаратов летальность при криптококкозе составляет 100 %. В начале лечения умирает 10–25 % больных, еще 30–60 % – в течение последующих 12 месяцев [4–5].

Несмотря на то, что основной путь инфицирования человека криптококками ингаляционный, криптококковая пневмония встречается крайне редко и заболевание диагностируется, как правило, на стадии криптококкового менингоэнцефалита или диссеминации. Клиника криптококкоза зависит от локализации и распространенности процесса. Наиболее частой клинической формой является церебральный криптококкоз, который в 80–90 % протекает в форме менингоэнцефалита [6–7].

## 2. Обоснование исследования

Несмотря на значительное число исследований, проведенных в последние два десятилетия и посвященных морфологии, биологии криптококка, эпидемиологии, клинической картине, диагностике и лечению криптококкоза, многие вопросы этой нейроинфекции, особенно у лиц с ВИЧ-негативным статусом остаются неясными [8–11]. Ежегодно появляются сообщения о развитии грибковых менингоэнцефалитов у новых категорий пациентов, которых ранее не относили к группам риска. У части пациентов нет четкой связи с количественным снижением определенных показателей иммунной системы. Следует также отметить, что осторожность врачей в отношении диагностики КМЭ, согласно имеющимся протоколам, выше для пациентов с ВИЧ-инфекцией. В случаях если результат обследования больных на ВИЧ-инфекцию отрицательный вероятность предположения врачами данной патологии у них значительно снижается.

В связи с этим, дальнейшее изучение данной проблемы представляет практический и научный интерес.

## 3. Цель исследования

Изучить клинические, иммунологические, патоморфологические особенности криптококкового менингоэнцефалита у пациентов с ВИЧ-негативным статусом.

## 4. Материалы и методы

За последние 12 лет в отделении интенсивной терапии и детоксикации ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины» обследовано и пролечено 9 пациентов (5 женщин и 4 мужчин, в возрасте от 23 до 65 лет) с диагнозом криптококковый менингоэнцефалит (КМЭ). У всех пациентов при повторных тестированиях методами ИФА и иммуноблота антител к ВИЧ выявлено не было. Среди данной группы больных у 3 (33,3 %) ми-

козное поражение нервной системы развилось на фоне патологии лор-органов (2 – рак гортани, 1 – опухоль носоглотки) у 2 (22,2 %) – эндокринопатии (декомпенсированный сахарный диабет II типа, хроническая надпочечниковая недостаточность), по 1 случаю туберкулезного менингоэнцефалита, хронической почечной недостаточности, связанной с хроническим пиелонефритом, полипозным циститом, гемолитической анемии, коллоидной кисты III желудочка головного мозга. Из числа лиц с патологией ЛОР-органов двое поступили в ОИТ после оперативного лечения и повторных курсов химио- и лучевой терапии, 1 – после паллиативного оперативного лечения. Пациент с органической патологией головного мозга поступил после проведения операции по тотальному удалению коллоидной кисты III желудочка, но послеоперационный период был осложнен длительной назальной ликвореей (2,5 мес.).

Диагноз КМЭ был установлен на основании данных анамнеза, физикального обследования, результатов лабораторной, инструментальной, морфологической диагностики. Всем пациентам проводилось исследование биологических сред (крови, ликвора, мокроты, мочи, кала) и мазков со слизистой носа и ротоглотки на наличие патогенных грибов, бактерий, простейших (микроскопически и культурально) с их видовой идентификацией, определением чувствительности к этиотропным препаратам в динамике.

Бактериологическое и микологическое исследование биологических субстратов проводили в клинической лаборатории ИЭИБ, «Украинском лечебно-диагностическом центре», сертификат ISO 9001:2008 TUV Rheinland InterCert №7510060100. Грибы рода *Cryptococcus neoformans* в СМЖ выявляли при прямой микроскопии нативных мазков. Предварительно СМЖ разводили реактивом Самсона. Криптококки были представлены в виде круглых клеток, некоторые с дочерними почками, разных размеров, не воспринимающих окраску реактивом Самсона. Параллельно проводились посевы СМЖ на агаризованную обогащенную среду Сабуро, агаризованную среду Сабуро с добавлением антибиотиков, среды для бактерий. Грибы и бактерии идентифицировали общепринятыми методами (морфологические параметры, наличие трубок прорастания, хламидоспор, ферментация углеводов). Антибиотикограмму определяли методом дисков на агаризованной среде Сабуро. Криптококковый антиген в ликворе был выявлен методом латекс-агглютинации (система CALAS®).

Иммунологические исследования проводились в лаборатории нейроиммунологии ГУ «Институт нейрохирургии им. А. П. Ромоданова НАМН Украины», «Украинском лечебно-диагностическом центре». Объем иммунологического исследования включал определение количественных показателей Т- (CD3), В-лимфоцитов (CD22), субпопуляций Т-хелперов/индукторов (CD4), Т-супрессоров (CD8), натуральных киллеров (CD16) методом иммунофлюоресцентной микроскопии с использованием набора моноклональных антител производства «Клоноспектр» (Россия). О функциональной активности иммунных клеток судили по цитотоксиче-

ской активности мононуклеаров (спонтанной и антителозависимой), фагоцитарной активности нейтрофилов (НСТ-тест). Уровень ЦИК определялся методом селективной преципитации комплексов антиген-антитело с 3,5 % раствором полиэтиленгликоля, уровень аутоиммунных реакций к нейроспецифическим белкам (основному белку миелина – ОБМ, нейроспецифическому антигену – NSE), иммуноглобулинов класса М, А, G – методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Патологоанатомические и патоморфологические исследования пациентов умерших от КМЭ были проведены на базе ГУ «ИЭИБ НАМН Украины».

Статистический анализ клинических данных производился с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 (Stat.Soft,Inc., США) в соответствии с рекомендациями (Реброва О. Ю., 2006).

### 5. Результаты исследования

Анализ данных анамнеза позволил выявить то, что на инициальные проявления КМЭ влияет преморбидный фон пациентов и характер предшествующих медицинских вмешательств (табл. 1). Согласно полученным результатам всех пациентов мы условно разделили на 3 группы: 1 – пациенты у которых КМЭ развился на фоне едекомпенсированной соматической патологии; 2 – пациенты, у которых КМЭ развился на фоне органической или онкологической патологии и проведенных оперативных вмешательств; 3 – пациенты, у которых имелась изначально тяжелая инфекционная патология нервной системы.

К 1 группе было отнесено 4 случая КМЭ на фоне тяжелого течения соматической патологии (декомпенсированный сахарный диабет, хроническая надпочечниковая недостаточность, хроническая почечная недостаточность, тяжелое течение гемолитической анемии). Среди данных больных были только женщины в возрасте от 22 до 62 лет. Длительность течения основного заболевания варьировала от 1 года до 5 лет. Большинство пациенток каких-либо предшествующих ярких симптомов характеризующих декомпенсацию, имеющейся у них соматической патологии не отмечали. В связи с чем за медицинской помощью длительное время не обращались, занимались самолечением, в период ОРВИ часто принимали антибактериальные препараты широкого спектра действия (от 3 до 7 курсов за год).

У трех пациенток развитие КМЭ было достаточно типичным. В течение 5–7 дней наблюдалось усиление головной боли, сохранялся субфебрилитет на уровне 37,3–37,6, головокружение, тошнота. В 2 случаях – дополнительно регистрировались катаральные симптомы, кашель. Первично все пациентки лечились самостоятельно дома, расценив имеющиеся симптомы как проявления ОРВИ. На 10–14 день болезни состояние прогрессивно ухудшалось, головная боль принимала постоянный распирающий характер, появлялась заторможенность, стойкая сонливость, очаговая неврологическая симптоматика (диплопия, нарушение координации движений, снижение силы в конечностях), нарушение сознания по типу оглу-

шения, в связи с чем пациентки были экстренно госпитализированы в неврологическое, инфекционное отделение по месту жительства с диагнозом менингоэнцефалит, ОРВИ. При первичном обследовании в ликворе определялся умеренный цитоз до 150 клеток, преимущественно лимфоцитарного характера (85 %). Данные показатели общеклинического обследования ликвора первично расценивались как проявления вирусного МЭ и назначались антибактериальные и противовирусные препараты (группинозин, амиксин, виферон, цефтриаксон). В двух случаях при повторном исследовании ликвора через 5 дней (в связи с отсутствием позитивной клинической динамики) микроскопически были выявлены микроорганизмы морфологически сходные с дрожжевыми клетками.

На этом фоне негативно отличаются инициальные клинические проявления КМЭ у пациентки с тяжелым течением гемолитической анемии, которая в течение года 6 раз находилась на стационарном лечении в связи с частыми гемолитическими кризами (снижение уровня гемоглобина до 43 г/л) и постоянно принимала циклоспорин и преднизолон (в дозе до 40 мг).

Грибковый МЭ у нее развился (через год после установления диагноза) остро с нарушениями сознания по типу сопора, быстрого прогрессирования очаговой неврологической симптоматики (анизокория, расходящееся косоглазие, правосторонний гемипарез), повышения артериального давления до 180–200/100 мм. рт. ст., в связи с чем первично проводился дифференциальный диагноз с ОНМК (ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние).

Какой-либо температурной реакции или симптомов интоксикации не наблюдалось. В ликворе при первичном обследовании определялся цитоз на уровне 120 клеток, смешанного нейтрофильно-лимфоцитарного характера, умеренная протеинурия (0,99 г/л), единичные почкующиеся клетки.

Ко 2 группе были отнесены пациенты с органической патологией лор-органов (рак гортани, опухоль носоглотки), головного мозга (коллоидная киста III желудочка, прогрессирующая гидроцефалия) и КМЭ. Среди них были только мужчины, средний возраст которых составлял 38,5±3,4 года. Предрасполагающими факторами криптококкоза в данных случаях были онкопатология, повторные курсы химио- и лучевой терапии, травматическое нарушение целостности анатомических барьеров ЦНС, связанное с патологическим процессом и оперативными вмешательствами. У 2 пациентов клиника МЭ нарастала в среднем течение 8±1,3 дней: головная боль, тошнота, рвота, фебрильной лихорадка, базальная очаговая неврологическая симптоматика появлялась практически одновременно с общемозговой.

В 2 других случаях первые проявления МЭ развивались у пациентов на 5–7 день после оперативного вмешательства: резкое повышения температуры тела до 39,0 °С, диплопия, нарушения сознания, психомоторное возбуждение. При первичном обследовании в ликворе был умеренный плеоцитоз до 500 клеток смешанного нейтрофильно-лимфоцитарного характера, с высоким уровнем белка до 1,2 г/л, умеренной-



гипорахией. Микроскопически грибы не выявлялись. Во всех данных случаях диагноз при направлении в ИЭИБ – менингоэнцефалит бактериальной этиологии.

К 3 группе была отнесена пациентка К., 24 лет, у которой криптококковое поражение нервной системы в виде ко-инфекции развилось на фоне туберкулезного МЭ. Предикторами данного осложнения были: длительная антибактериальная терапия (более 4 мес.), тяжелое течение основного заболевания, сопровождающееся прогрессирующей гидроцефалией, вентрикулитом, химиорезистентностью к противотуберкулезным препаратам, сопутствующие заболевания – сахарный диабет II тип, ожирение 3 ст. В связи с тем, что клинические проявления туберкулезного и криптококкового МЭ, имеют общие черты, существенных изменений в течение основного заболевания на фоне присоединения грибковой инфекции не наблюдалось. В клинике стабильно доминировал цефалгический синдром, координаторные нарушения, субфебрилитет, транзиторное изменение сознания до уровня оглушения в период повышения ВЧД. Только постоянный мониторинг общеклинических показателей ликвора, ВЧД (в связи с прогрессирующей гидроцефалией), позволил выявить постепенное нарастание уровня цитоза до 100 клеток, лимфоцитарного характера, несмотря на непрерывно проводимую противотуберкулезную терапию (4 мес.). На 5 сутки после регистрации подъема цитоза микроскопически в ликворе были выявлены дрожжевые клетки, в том числе почкующиеся формы.

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика по всем трем группам пациентов представлена в табл. 1.

Большинство пациентов были переведены в ОИТ ИЭИБ в среднем на  $18 \pm 2,1$  день болезни в тяжелом состоянии, с нарушением сознания по типу оглушения (55,6 % случаев) и сопора (44,4 % случаев). Диагноз при госпитализации – острый менингоэнцефалит. Только в 3 случаях криптококковая этиология процесса была установлена еще до перевода в ОИТ ИЭИБ. В остальных – поражение нервной системы связывали с вирусной или бактериальной инфекцией.

При поступлении у всех пациентов наблюдались признаки отека-набухания головного мозга, гипертензионно-гидроцефального синдрома, краниобазальные симптомы, лихорадка. У 8 (88,9 %) пациентов – стволые нарушения, у 5 (55,6 %) – приступы психомоторного возбуждения, в 3 (33,3 %) случаях – эпилептические приступы. Типичные менингеальные симптомы были выявлены только у 5 (55,6 %) больных. При дополнительном обследовании (СКТ органов грудной клетки) в 4 случаях была выявлена бронхопневмония. У всех пациентов наблюдались признаки полиорганной недостаточности (по шкале MODS), обменно-эндокринных нарушений с преобладанием катаболического синдрома.

По данным исследования ликвора: цитоз составлял в среднем  $180 \pm 23$  клеток (с крайними колебаниями от 66 клеток до 530), преимущественно лимфоцитарного (85 %) характера, уровень белка колебался от 0,66 до 1,9 г/л, глюкозы от 2,9 до 1,1 ммоль/л, осадочные пробы Н. Апеллята ++, реакция Панди ++. У всех пациентов

наблюдалось резкое повышение ликворного давления в среднем  $400 \pm 60$  мм.вод. ст. На момент поступления микроскопически в 8 случаях были выявлены микроорганизмы (дрожжевые клетки) морфологические сходные с криптококком, в том числе и активно почкующиеся формы. У 3 пациентов (в одном случае при отрицательной микроскопии) методом латекс-агглютинации (система CALAS®) в ликворе были выявлены антигены *Cryptococcus neoformans* (рис. 1).



Рис. 1. Выявление криптококкового антигена в ликворе системой CALAS®

При культуральном исследовании ликвора в 8 случаях были выделены дрожжеподобные грибы рода *Cryptococcus neoformans*. По результатам исследования чувствительности грибов к антимикотикам в трех случаях (37,5 %) выявлена резистентность к амфотерицину, в 4-х (50,0 %) – к флуконазолу. Характерным являлось то, что устойчивые штаммы криптококков к флуконазолу были выявлены у пациентов, получавших ранее повторные курсы антибактериальных препаратов в сочетании с профилактическим флуконазолом в дозе до 200 мг/сут.

По результатам комплексного микологического исследования мазков из ротоглотки, мокроты, кала, мочи у всех пациентов была дополнительно выделена *Candida* spp.: из них у 5 идентифицирована *Candida albicans* (71,4 %), по одному случаю *Candida glabrata* (14,3 %), *Candida tropicalis* (14,3 %). Во всех случаях клинически имело место развитие инвазивного кандидоза, с поражением 2 и более анатомических областей (орофарингиальный кандидоз, кандидоз мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта).

Таблица 1

## Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациентов с криптококковым менингоэнцефалитом

Пациент, возраст, пол	Основной диагноз, отягачивающие факторы	Особенности клиники КМЭ, инициальные симптомы	Характеристика СМЖ	Результат микроскопии на криптококк	Результат культурального исследования
Г., 42 года, м.	Рак гортани, повторные курсы химиотерапии, паллиативная операция	На 6 день после операции: резкая головная боль, заторможенность, повышение температуру до 39,1 °С, двоение в глазах, психомоторное возбуждение	530 клеток, 45 % лимфоцитов, белок 1,2 г/л, глюкоза 2,6 ммоль/л	«+», Почкующие формы	Культура +, <i>Cryptococcus neoformans</i>
Х., 24 года, м.	Опухоль носоглотки повторные курсы химиотерапии, лучевой терапии, паллиативная операция	Нарастание клиники в течение 9 дней: резкая головная боль, температура до 37,6 °С, рвота. Очаговые симптомы на 10 день болезни	460 клеток, 75 % лимфоцитов, белок 1,2 г/л, глюкоза 2,4 ммоль/л	«+», Почкующие формы	Культура +, <i>Cryptococcus neoformans</i>
З., 53 года, м.	Рак гортани повторные курсы химиотерапии, паллиативная операция	На 5 день после операции: резкая головная боль, заторможенность, повышение температуру до 39,4 °С, психомоторное возбуждение	540 клеток, 76 % лимфоцитов, белок 1,4 г/л, глюкоза 2,9 ммоль/л	«+», Почкующие формы, на 3 день после первичного обследования ликвора	Культура +, <i>Cryptococcus neoformans</i>
Г., 24 года, ж.	Хроническая надпочечниковая недостаточность Длительная заместительная гормональная терапия	Нарастание клиники в течение 7–10 дней: головная боль, температура до 37,8 °С, рвота, катаральные симптомы, кашель. Очаговые симптомы на 10–11 день болезни	146 клеток, 89 % лимфоцитов, белок 0,99 г/л, глюкоза 1,9 ммоль/л	«+», Почкующие формы на 7 день после первичного обследования ликвора	Культура + <i>Cryptococcus neoformans</i>
С., 59 лет, ж.	Сахарный диабет II тип, декомпенсированное течение. Повторные курсы антибактериальной терапии	Нарастание клиники в течение 7 дней: постоянная головная боль, температура до 38,2 °С, рвота. Очаговые симптомы на 12 день болезни	110 клеток, 80 % лимфоцитов, белок 0,99 г/л, глюкоза 1,9 ммоль/л	«+», Почкующие формы на 10 день после первичного обследования ликвора	Культура +, <i>Cryptococcus neoformans</i>
К., 24 года, ж.	Туберкулезный менингоэнцефалит, сахарный диабет, ожирение 3 ст.	Стертые симптомы на фоне основного заболевания. Стойкая головная боль, гипертензионно-гидроцефальный синдром, тетрапарез, стволовые симптомы	100 клеток, 85 % лимфоциты, белок 0,99 г/л, глюкоза 1.1 ммоль/л	«+», Почкующие формы криптококков на 5 день после нарастания цитоза	Культура +, <i>Cryptococcus neoformans</i>
М., 22 года, ж.	Хроническая почечная недостаточность, хронический пиелонефрит, полипозный цистит	Нарастание клиники в течение 5 дней: головная боль, температура до 38,1 °С, рвота, катаральные симптомы, кашель. Очаговые симптомы на 9 день болезни	340 клеток, 65 % лимфоцитов, белок 1.1 г/л, глюкоза 1,7 ммоль/л	«+», Почкующие формы при первичном обследовании	Культура +, <i>Cryptococcus neoformans</i>
Ш., 62 года, ж.	Гемолитическая анемия, тяжелое течение	Остро, резкое повышение АД 180–200/100 мм. рт. ст., нарушение сознания, очаговые симптомы: пирамидные, стволовые, базальные симптомы в течение первых суток	120 клетки, 75 % лимфоцитов, белок 0,99 г/л, глюкоза 1,9 ммоль/л	«+», Почкующие формы при первичном обследовании. Криптококковый антиген в ликворе ++++	Культура +, <i>Cryptococcus neoformans</i>
М., 35 года, м.	Коллоидная киста III желудочка, окклюзионная гидроцефалия назальная ликворея	Нарастание клиники в течение 8 дней: постоянная головная боль, температура до 38,5 °С, рвота. Радикальная операция 2,5 мес. назад	480 клеток, 80 % нейтрофилов, белок 1,2 г/л, глюкоза 1,7 ммоль/л	Микроскопически криптококк не выявлен. Криптококковый антиген в ликворе +++	Культура –

По данным иммунологического исследования у всех пациентов наблюдался дисбаланс количественного состава и функциональной активности клеточного звена иммунитета: повышение общего количества лимфоцитов, абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD-3), на фоне снижения абсолютного числа Т-хелперов (CD-4), В-лимфоцитов (CD-22), НК-клеток (CD-16). Параллельно регистрировалось угнетение неспецифической резистентности в виде подавления фагоцитарной активности нейтрофилов. Более чем на 50 % от нормы

наблюдалось снижение стимулированного НСТ-теста, что свидетельствовало о подавлении защитных внутриклеточных антиинфекционных систем. В гуморальном звене иммунитета наблюдалось относительное снижение уровня IgA на фоне тенденции к повышению уровня IgM в сыворотке крови. У всех пациентов наблюдался высокий уровень ЦИК, sensibilization нейтрофилов к альбумину, уровень аутоантител к основному белку миелина (ОБМ), к нейроспецифической энтолазе (NSE) (табл. 2).

Таблица 2  
Иммунологические показатели пациентов с криптококковым менингоэнцефалитом с ВИЧ-негативным статусом

Иммунологический показатель	Норма	Me	LQ	UQ
Общий IgA	1,25–2,5 г/л	1,08	0,95	1,4
Общий IgM	0,65–1,65 г/л	1,68	1,12	1,81
Общий IgG	7,5–17,45 г/л	9,82	7,71	12,3
Лимфоциты, %	19–37	43,0	35,0	49,0
CD-3, %	40–67	56,9	50,2	68,0
CD-3, абс. число	0,7–1,4*10 <sup>9</sup>	2,1	1,8	2,6
CD-4, %	23–48	31,2	26,2	39,0
CD-4, абс. число	0,45–0,84*10 <sup>9</sup>	0,25	0,12	0,39
CD-8, %	17–25	25,8	22,5	28,6
CD-8, абс. число	0,3–0,54*10 <sup>9</sup>	0,41	0,32	0,48
CD-22 %	15–35	41,69	38,2	46,1
CD-22, абс. число	0,3–0,75*10 <sup>9</sup>	0,28	0,23	0,47
CD-16, абс. число	0,3–0,5	0,25	0,12	0,38
Активность фагоцитоза	40–80%	34,89	28,41	41,52
Интенсивность фагоцитоза	4–15	5,76	4,21	6,82
НСТ-тест стимулированный, %	>20	14	12	16
ЦИК	54–70 ед.	110	89	136
Сенсибилизация нейтрофилов к альбумину, %	5–10	14	11	18
Сенсибилизация нейтрофилов к ОБМ, %	5–7	22	18	26
ИФА уровень аутоантител (ОБМ), УЕ	25–27	29,1	19,8	34,

Примечание: описание проводилось для количественных признаков, распределение которых отличается от нормального; Me – медиана; LQ – верхний квартиль; UQ – нижний квартиль

По данным МРТ головного мозга в 3 случаях выявлено незначительное расширение субарахноидальных пространств, утолщение оболочек, двухконтурность желудочков без очаговых изменений вещества головного мозга. У 6 пациентов были выявлены очаги малярии и воспаления, диаметром от 0,2 до 2,0 см, преимущественно перивентрикулярно, на фоне значительного расширения боковых желудочков и субарахноидальных пространств, в двух случаях дополнительно рентгенологически определялись признаки венкулита (рис. 2, 3).

Во всех указанных случаях диагностика и терапия криптококкового поражения ЦНС была несвоевременной (в среднем на 2 неделе от появления развернутой картины МЭ), что способствовало снижению эффективности терапии. С момента поступления в ОИТ всем пациентам были назначены антифунгальные препараты с учетом чувствительности грибов и состояния

внутренних органов и систем. В 5 случаях стартовым препаратом был амфотерицин В в дозе 0,7 мг/кг, в 4-х – флуконазол в дозе 800 мг/сут. В связи с развитием тяжелых нежелательных явлений (прогрессирование полиорганной недостаточности) на фоне терапии амфотерицином В (в среднем на 10–12 день лечения), была произведена смена препарата на флуконазол, у 2 пациентов – на вориконазол). В 4-х случаях стандартная антифунгальная терапия была дополнена интратекальным введением амфотерицина В по стандартной методике. Параллельно всем пациентам проводилась патогенетическая терапия с целью коррекции витальных функций.

У пациентов с инициальным уровнем ликворного давления до 350 мм. вод. ст. люмбальные пункции проводились через день до момента его нормализации (<200 мм. вод. ст.), у пациентов с уровнем ликворного давления выше 600 мм. вод. ст. – ежедневно. В случаях если после третьей манипуляции тенденции к нормализации не наблюдалось – устанавливался люмбальный дренаж. Программированная коррекция ликворного давления, контроль общеклинического и микологического состава ликвора проводился в течение 14–21 дня. В дальнейшем у большинства пациентов исследование ликвора проводилось реже (раз в 7–10 дней). На фоне данной комплексной терапии у 3 (42,9 %) пациентов в среднем на 5–7 сутки наблюдалась стабилизация соматоневрологического статуса, что четко было связано с постепенным регрессированием гипертензионно-гидроцефального, интоксикационного синдромов. Уменьшение уровня цитоза (на 30 %), белка, микроскопически количества почкующихся дрожжевых грибов, наблюдалось в среднем на 5 сутки, с последующим медленным снижением в течение нескольких недель и месяцев. В 3 (37,5 %) случаях микроскопически грибы не выявлялись уже на 14 день терапии, по одному (12,5 %) случаю – на 24, 46 и 58 день лечения. У двух пациенток (при сочетании туберкулеза нервной системы и криптококкового менингита, тяжелого течения гемолитической анемии) даже на 5 месяце антифунгальной терапии стойкой санации ликвора достичь не удалось.

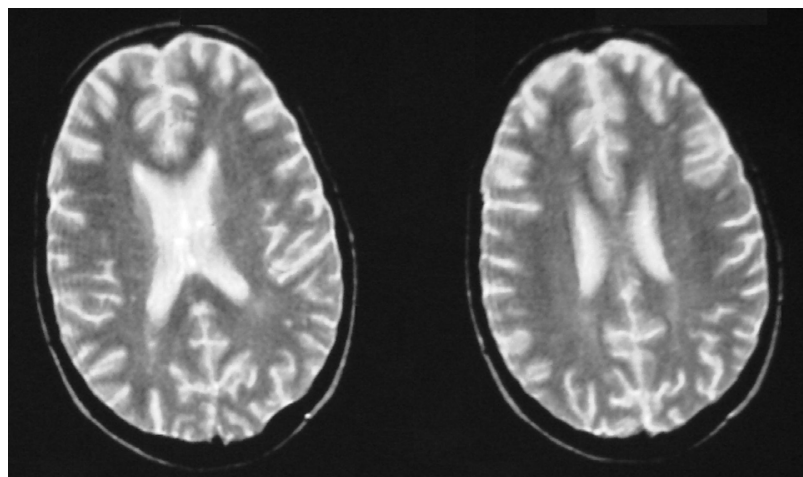


Рис. 2. Пациентка Г. Криптококковый менингоэнцефалит (1 месяц болезни)



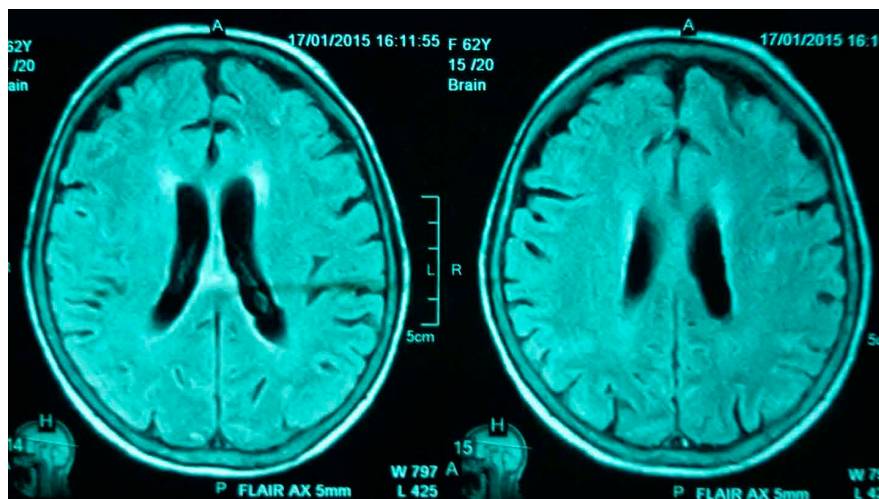


Рис. 3. Пациентка Ш. 62 года. Криптококковый менингоэнцефалит

У 4 пациентов, несмотря на проводимую терапию, наблюдалось прогрессирование гидроцефального синдрома, что подтверждалось и данными МРТ головного мозга. В связи с сохраняющимися воспалительными изменениями в оболочках и веществе головного мозга, наличием инфекционного агента в ликворе и высоким риском развития осложнений, шунтирующие операции у данной категории больных не проводились.

Позитивная динамика по данным общеклинического и микробиологического исследования ликвора не коррелировала с клинической. У большинства пациентов удерживался стойкий цефалгический синдром, стволовые нарушения (дизартрия, нарушение глотания), краниобазальная симптоматика (птоз, косоглазие, девиация языка, снижение остроты зрения, слуха), двигательные, сенсорные, координационные нарушения, энцефалопатия, что свидетельствовало о стойком вовлечении в патологический процесс не только оболочек, но и вещества головного мозга.

Четверо пациентов после санации ликвора (четырежды микроскопически и микробиологически криптококк не регистрировался) были переведены в другие стационары для дальнейшего лечения под наблюдением онкологов, инфекционистов. В 4 случаях (в 2-х – при отрицательной микроскопии ликвора на наличие криптококков) несмотря на проводимую терапию, наступил летальный исход. Основной причиной смерти были острая сердечно-сосудистая, дыхательная недостаточность на фоне отека-набухания головного мозга. Один пациент в настоящее время продолжает лечение.

По данным патологоанатомического исследования макропрепаратов и гистологическом исследова-

ния тканей во всех случаях были выявлены морфологические субстраты МЭ: выраженное утолщение и полнокровие сосудов мягкой мозговой оболочки с проявлениями стазов и тромбообразования, и с разновеликими фокусами обильной лимфоцитарной инфильтрации (рис. 4).

В ткани головного мозга, особенно в стволовых отделах, нарушение citoархитектоники вещества с фокусами лизиса ткани и полями выпадения клеток, выраженное полнокровие сосудов с гиперплазией эндотелия и глиальной реакцией; выраженный перипериваскулярный и периваскулярный отек со сморщиванием нервных клеток и с образованием микрокистоподобных пустот. Мягкая оболочка была пропитана слизевидным экссудатом, среди клеточных элементов которого преобладали лимфоциты и макрофаги. При микроскопическом исследовании парафиновых срезов кусочков органов, окрашенных по стандартной методике гематоксилином и эозином, было выявлено грибковое поражение (криптококкоз) мягкой оболочки и вещества головного мозга.

В подлежащей коре полушария большого мозга обнаружены многочисленные псевдокистозные образования, полости которых заполнены были скоплениями возбудителей с перифокальной глиальной пролиферацией.

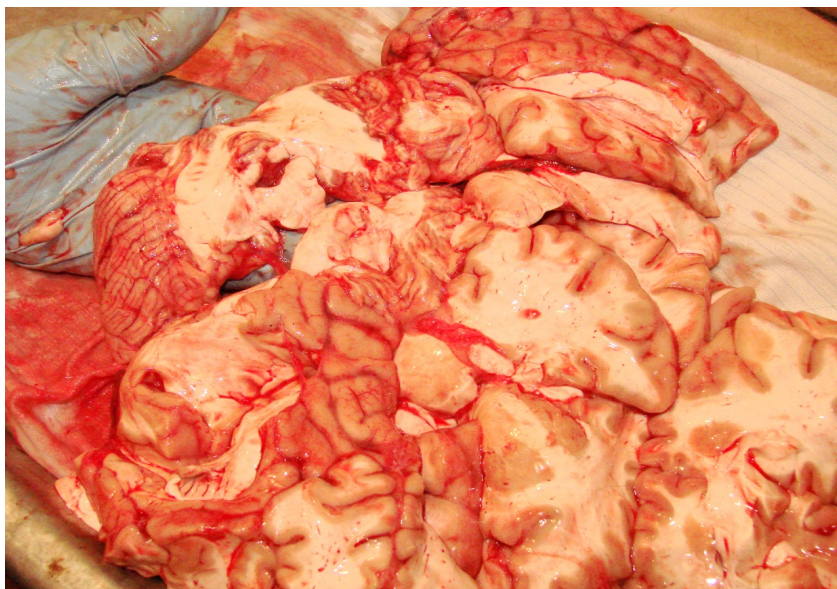


Рис. 4. Макропрепарат: головной мозг. Криптококковый менингоэнцефалит

В одном случае параллельно с патологическими изменениями в ЦНС была выявлена многоочаговая абсцедирующая пневмония, которая первоначально тоже могла быть криптококковой этиологии, и предшествовать поражению головного мозга (рис. 5).

В другом – морфологические признаки двухстороннего микроабсцедирующего пиелонефрита, полипозного цистита, которые при жизни вовремя не были диагностированы, но являлись скрытой причиной развития хронической почечной недостаточности и вторичного иммунодефицита (рис. 6).

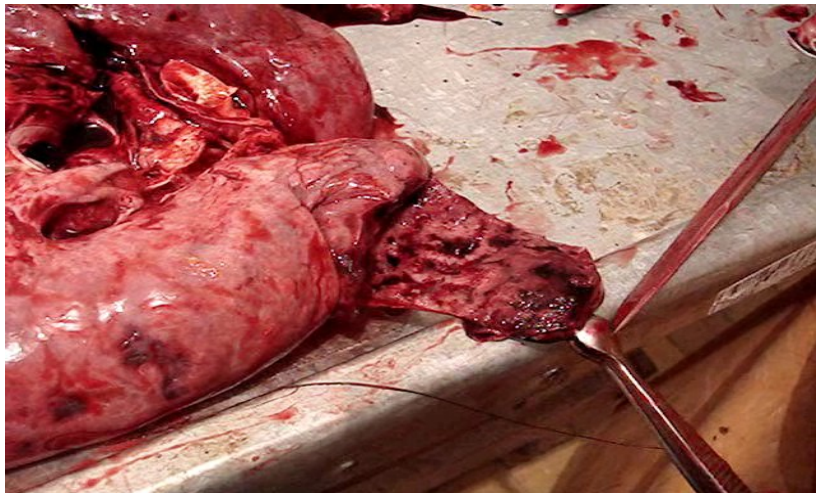


Рис. 5. Макропрепарат: правое легкое. На задней поверхности нижней доли правого легкого имеются очаговые западения и уплотнения; заднем отделе верхней доли крупный очаг уплотнения, с кровоизлиянием под плевру. На разрезе этот очаг диаметром до 5 см., темно-красный, пропитан кровью, с участками деструкции паренхимы



Рис. 6. Макропрепарат: мочевого пузыря, слизистая оболочка. Полипозный цистит

### 6. Обсуждение результатов исследования

На основании собственных наблюдений и данных литературы можно говорить о возросшей роли грибов в осложненном течении онкологической, соматической патологии. Наряду с общеизвестными и хорошо описанными группами риска по развитию КМЭ мы наблюдали пациентов с онкологической патологией лор-органов, головного мозга, у которых развитие заболевания по времени связано было с проведенными

ранее оперативными вмешательствами. В данных случаях, вероятно, распространению криптококка в ЦНС способствуют не только вторичные иммунологические нарушения, но и механическое нарушение костных анатомических барьеров и гематоэнцефалического барьера, что создает условия не только для контаминации грибов, но и бактерий. Как подтверждение этому является то, что у всех пациентов менингоэнцефалит первично имел смешанную грибково-бактериальную этиологию.

У пациентов с изначально тяжелым и длительным инфекционным поражением нервной системы (хронические бактериальные менингоэнцефалиты, туберкулезный менингоэнцефалит) развитие ко-инфекции грибковой этиологии может протекать стерто в связи с неспецифичностью клинических симптомов. В связи с этим у данной категории больных необходимо проводить мониторинг показателей ликвора, применять высокочувствительные диагностические тест-системы для раннего выявления криптококкового антигена, назначать адекватную профилактику.

На основании проведенного анализа, к неблагоприятным клинико-лабораторным признакам течения криптококкового МЭ можно отнести:

- позднюю диагностику заболевания и соответственно несвоевременно начатую антифунгальную терапию (на 2–3 неделе болезни);
- стойкое сохранение очаговых симптомов (базальных, стволовых) на фоне проводимой терапии (более 4–6 недель);
- длительное сохранение в ликворе умеренного цитоза ( $\leq 50$ – $100$  клеток) на фоне значительного количества почкующихся форм криптококков ( $\geq 200$ );
- стойкий, рефрактерный гипертензионно-гидроцефальный синдром  $\geq 400$  мм. вод. ст. более 2 недель на фоне проводимой терапии и постановки люмбального дренажа;
- фоновая патология в стадии декомпенсации (особенно сахарный диабет, туберкулез).

Глубина и длительность нарушения сознания, стойкость гипертензионного синдрома, результаты микроскопии ликвора (микологическая нагрузка) ранее служили прижизненными критериями тяжести микоза ЦНС и основанием для прогноза. Однако, по результатам патоморфологических исследований можно утверждать, что сроки обнаружения возбудителя и санации ликвора (микроскопически и куль-



турально) являются косвенными диагностическими и прогностическими признаками, так как, несмотря на позитивную ликворологическую динамику или «ранний, скрытый период», патоморфологически криптококк определяется в оболочках и веществе головного мозга. Это свидетельствует о необходимости использования с диагностической целью наряду с традиционными методами, более чувствительных тестов, позволяющих обнаруживать антиген криптококка или ДНК.

### 7. Выводы

Таким образом, КМЭ является по-прежнему тяжелым, поздно диагностируемым состоянием среди пациентов с ВИЧ-негативным статусом.

1. Группой риска по развитию криптококкового менингоэнцефалита на фоне ВИЧ-негативного статуса, являются пациенты с онкопатологией (особенно лор-органов, головного мозга) после оперативных вмешательств и курсов химиотерапии, хронической соматической патологией в стадии декомпенсации, туберкулезом.

2. Инициальные симптомы криптококкового МЭ могут иметь свои отличия в зависимости от преморбидного фона. Типичное постепенное развитие КМЭ было отмечено только у пациентов с декомпенсированной соматической патологией. В единичных случаях инициальные проявления КМЭ могут протекать остро, бурно, имитируя картину острого нарушения мозгового кровообращения или стерто, вяло на фоне уже имеющейся нейроинфекции. Во всех случаях диагностика и лечение криптококкового МЭ были несвоевременными, в среднем на 2–3 неделе от появления первых клинических симптомов.

3. Отрицательные результаты микроскопического и культурального исследования ликвора на наличие *Cryptococcus neoformans* не являются основанием для исключения диагноза криптококковый МЭ при первичном обследовании, а в ходе лечения не всегда указывают на излечение (завершение патологического процесса).

4. По данным иммунологического исследования у всех пациентов наблюдался дисбаланс количественного состава и функциональной активности клеточного звена иммунитета: повышение общего количества лимфоцитов, абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD-3), на фоне снижения абсолютного числа Т-хелперов (CD-4), В-лимфоцитов (CD-22), NK-клеток (CD-16).

5. По данным патологоанатомического исследования макропрепаратов и гистологическом исследовании тканей во всех случаях были выявлены морфологические субстраты МЭ, которые сочетались с патологическими изменениями органов, согласно имеющейся декомпенсированной соматической патологией.

6. Проведение комбинированной интенсивной терапии, с использованием интратекальных методов, позволяет своевременно проводить мони-

торинг ВЧД, состава ликвора, повысить эффективность лечения и частоту выживаемости больных в первые 3–4 месяца. Летальность при криптококкозе ЦНС, по-прежнему, остается одной из самых высоких и достигает 42,9 %.

### Литература

1. Елинов, Н. П. Прошлое и настоящее *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) Vuillemin (1901) как объекта изучения потенциально грозного патогена для человека [Текст] / Н. П. Елинов, И. А. Босак // Проблемы мед. микологии. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 47–51.

2. Босак, И. А. Сравнительная характеристика природных и клинических изолятов *Cryptococcus neoformans* [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Босак. – Санкт-Петербург, 2009. – 22 с.

3. Васильева, Н. В. Факторы патогенности *Cryptococcus neoformans* и их роль в патогенезе криптококкоза [Текст]: дис. ... д-ра. биол. наук / Н. В. Васильева. – СПб., 2005. – 340 с.

4. Филиппова, Л. В. Особенности иммунного ответа на штаммы *Cryptococcus neoformans* разной вирулентности [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Л. В. Филиппова. – СПб., 2014. – 140 с.

5. Курбатова, И. В. Возбудители оппортунистических грибковых инфекций в клинической практике [Текст]: дис. ... канд. биол. наук / И. В. Курбатова. – М., 2000. – 160 с.

6. Венгеров, Ю. Я. Клиника и диагностика криптококкового менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией [Текст]: материалы V Ежегодного Всерос. Конгресса / Ю. Я. Венгеров, О. Е. Волкова, А. П. Сафонова, Т. С. Свищунова, А. С. Воробьев, М. Н. Маринченко, Н. Н. Мартынова // Конгресс по инфекционным болезням. – Москва, 2013. – С. 85.

7. Лесовой, В. С. Микозы центральной нервной системы (обзор) [Текст] / В. С. Лесовой, А. В. Липницкий // Проблемы мед. микологии. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 3–6.

8. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009–2010 [Текст] / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. – М.: 2010. – 459 с.

9. Игнатьева, С. М. Случай успешного лечения криптококкового менингоэнцефалита у пациента с хроническим лимфоцитарным лейкозом [Текст] / С. М. Игнатьева, Н. В. Медведева, Н. Н. Клишко // Проблемы мед. микологии. – 2013. – № 4. – С. 31–36.

10. Клишко, Н. Н. Микозы: диагностика и лечение [Текст]: рук-во для врачей / Н. Н. Клишко. – М., 2007. – 336 с.

11. Чарушулина, И. П. Диагностика и лечение криптококкового менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных пациентов [Текст] / И. П. Чарушулина // Лечение и профилактика. – 2013. – № 4. – С. 58–61.

### References

1. Elinov, N. P., Bosak, I. A. (2006). Proshloe i nastojashhee *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) Vuillemin (1901) kak ob'ekta izuchenija potencial'no groznogo patogena dlja cheloveka. Problemy med. Mikologii, 8 (2), 47–51.

2. Bosak, I. A. (2009). Sravnitel'naja harakteristika prirodnyh i klinicheskikh izoljatov *Cryptococcus neoformans*. Sankt-Peterburg, 22.

3. Vasil'eva, N. V. (2005). Faktory patogennosti *Cryptococcus neoformans* i ih rol' v patogeneze. Sankt-Peterburg, 340.

4. Filippova, L. V. (2014). Osobennosti immunnogo otveta na shtammy Cryptococcusneoformans raznoj. Sankt-Peterburg, 140.

5. Kurbatova, I. V. (2000). Vozbuditeli opportunisticheskikh gribkovykh infekcij v klinicheskoy praktike. Moscow, 160.

6. Vengerov, Ju. Ja., Volkova, O. E., Safonova, A. P., Svistunova, T. S., Vorob'ev, A. S., Marinchenko, M. N., Martynova, N. N. (2013). Klinika i diagnostika kriptokokkovogo meningoencefalita u bol'nyh VICH-infekciej. Moscow, 85.

7. Lesovoj, V. S., Lipnickij, A. V. (2008). Mikozy central'noj nervnoj sistemy (obzor). Problemy med. Mikologii, 10 (1), 3–6.

8. Bartlett, Dzh., Bartlett, Dzh., Gallant, Dzh., Fam, P. (2010). Klinicheskie aspekty VICH-infekcii 2009–2010. Moscow, 459.

9. Ignat'eva, S. M., Medvedeva, N. V., Klimko, N. N. (2013). Sluchaj uspehnogo lechenija kriptokokkovogo meningoencefalita u pacienta s hronicheskim limfocitarnym lejkozom. Problemy med. Mikologii, 4, 31–36.

10. Klimko, N. N. (2007). Mikozy: diagnostika i lechenie. Ruk-vo dlja vrachej. Moscow, 336.

11. Charushulina, I. P. (2013). Diagnostika i lechenie kriptokokkovogo meningoencefalita u VICH-inficirovannyh pacientov. Lechenie i profilaktika, 4, 58–61.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Матяи В. І.  
Дата надходження рукопису 16.06.2015*

**Панасюк Елена Леонидовна**, кандидат медицинских наук, отдел интенсивной терапии и детоксикации, ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины», ул. Галицкая, 4, г. Киев, Украина, 04123

**Говорова Дарья Владимировна**, аспирант, отдел интенсивной терапии и детоксикации, ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины», ул. Галицкая, 4, г. Киев, Украина, 04123

**Борщев Сергей Петрович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел интенсивной терапии и детоксикации, ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины», ул. Н. Амосова, 5, г. Киев, Украина, 03068  
E-mail: borshchev@ukr.net

**Филиппенко Анатолий Валентинович**, врач-патологоанатом, ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины», ул. Н. Амосова, 5, г. Киев, Украина, 03068