

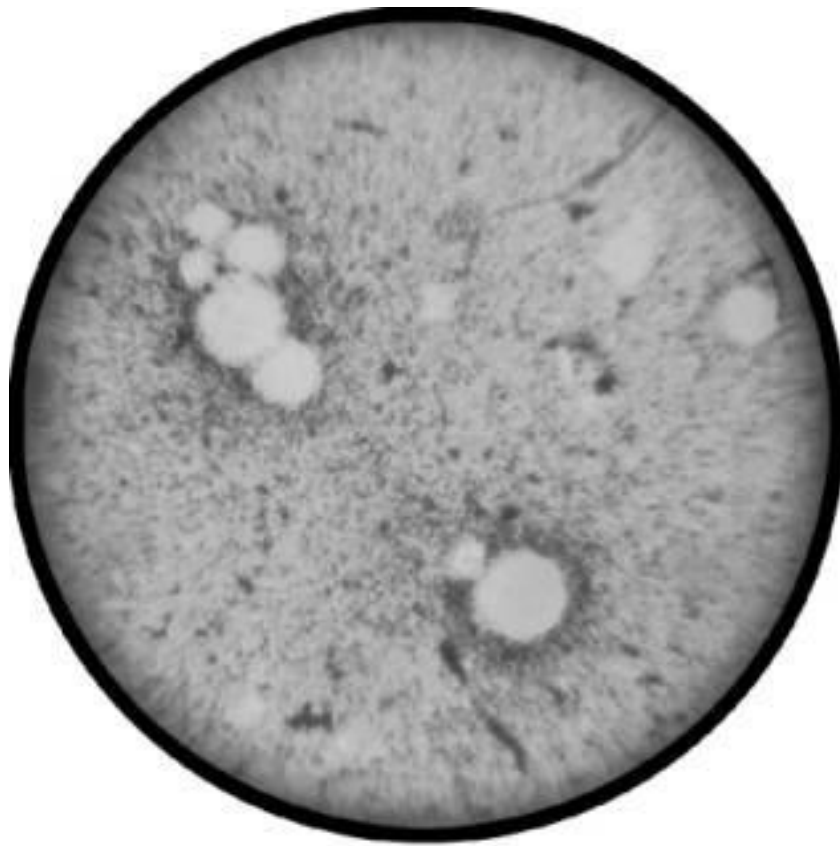
*ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
Кафедра фтизиатрии и пульмонологии*

*РЕСПУБЛИКАНСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ
БОЛЬНИЦА МЗ ДНР*

КРИПТОКОККОЗ ЦНС У БОЛЬНЫХ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ

Е.В. Корж - д.м.н., проф.
Луганск, 24.03.2022

- **Криптококкоз** у ВИЧ-инфицированных лиц развивается при уровне CD4 менее 200 кл/мкл и является одной из наиболее опасных для жизни оппортунистических инфекцией
- **В 90,5% - 100,0 %** случаев поражается ЦНС с развитием криптококкового менингита, летальность составляет 36,8-62,5 %. Второе место по частоте поражения занимают легкие – до 30,0 %
- **Диагноз подтверждают** выявлением *Cryptococcus neoformans* в осадке ликвора, мокроте, бронхо-альвеолярном лаваже, биоптате из очага поражения, наличием криптококковых антигенов в спинномозговой жидкости (СМЖ)
- **Посев** на питательные среды считается «золотым стандартом». Выделить чистую культуру *Cryptococcus neoformans* у ВИЧ-инфицированных сложно: в образцах биологического материала присутствуют возбудители других грибковых инфекций
- **В настоящее время** самым простым, информативным и доступным методом диагностики криптококкоза ЦНС считается микроскопия препаратов СМЖ, окрашенных тушью. Грибковые элементы имеют достаточно характерный вид



Криптококкоз. Спинномозговая жидкость. Клетки с дочерними почками. «Тушевый препарат». x 100016

В тушевом препарате на слегка сероватом фоне хорошо видны круглые дрожжеподобные клетки с одной дочерней почкой, окруженные широкой капсулой, что является дифференциальным признаком

- Клинические признаки криптококкового менингита не отличаются от туберкулезного
- Дифференциальную диагностику затрудняет рентгенологическая схожесть криптококкоза легких с туберкулезом
- Рентгенологически при криптококкозе в легких определяются очаговые и узловые тени, инфильтраты с полостями распада, диссеминация, реже – плевральные выпоты, поражение внутригрудных лимфатических узлов

Цель исследования: выявить особенности клинико-лабораторной картины криптококкового поражения ЦНС у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ

Материалы и методы. Обследованы 88 больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, поступивших на лечение с подозрением на туберкулезный менингит

Обследованных разделяли на группы:

- **1-я группа:** 47 больных подтвержденным (вероятным) туберкулезным менингитом (ТМ)
- **2-я группа** - 41 пациент с вероятным ТМ, у которых при исследовании ликвора не менее, чем в двух образцах, были выявлены криптококки
- При подсчете в камере Фукса-Розенталя у 18 (43,9 %) больных криптококки находили в значительном количестве (все поле зрения, 3+), у 18 (43,9 %) – в умеренном (до 1/2 поля зрения, 2+) и у 5 (12,2 %) – в незначительном (до 1/6 поля зрения, 1+)

- **Средний возраст** больных в группах составлял $(35,1 \pm 1,4)$ и $(36,9 \pm 1,5)$ лет соответственно
- **Превалировали** лица мужского пола – 32 (68,1 %) и 29 (70,3 %) человек соответственно
- **Выполняли:** люмбальную пункцию с изучением ликвора, компьютерную (магнитно-резонансную) томографию головного мозга, рентгенологическое и лабораторное обследование.
- Бактериологическое исследование материала (мокрота, ликвор): микроскопия на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ) и криптококков
- Для идентификации МБТ: посев на жидкую среду Миддлбрук на аппарате ВАСТЕС 960 MGIT и твердую среду Левенштейна-Йенсена, метод GeenXpert MBT/Rif

Результаты и обсуждение

- Уровень CD4 в абсолютных значениях в 1-й группе составлял 4-620 кл/мкл (медиана – 46 кл/мкл), во 2-й группе – 5–250 кл/мкл (медиана – 26 кл/мкл), $p > 0,05$
- Уровень CD4 в процентном содержании у больных криптококкозом был достоверно ниже: 0,9-37,9 % (медиана – 5,2 %) против 0,6-53,9 % (медиана 10,2 %) у больных ТМ, $p = 0,044$
- Среди больных криптококкозом было больше лиц с количеством CD4 менее 100 кл/мкл: 28 из 32 (87,5 %) против 30 из 47 (63,8 %) в 1-й группе, $p = 0,032$
- Туберкулез легких диагностировали с примерно одинаковой частотой: 44 (93,6 %) больных 1-й группы и 37 (90,2 %) – 2-й группы
- Рентгенологически частота диссеминаций составляла (65,9 % и 62,1 %), деструкций легких - (29,5 % и 24,3 %), бактериовыделения всеми методами (36,5 % и 19,5 %). Статистически значимых различий не было

Признаки поражения ЦНС в обследованных группах пациентов

Показатели	1-я группа		2-я группа		p
	случаи	%	случаи	%	
Головная боль	44	93,6	37	90,2	0,850
Лихорадка	43	91,5	37	90,2	0,865
Тошнота/рвота	41	87,2	20	48,8	<0,001
Неадекватное поведение	15	31,9	10	24,4	0,584
Нарушение сознания	29	61,7	23	56,1	0,750
Ригидность мышц затылка	37	78,7	28	68,3	0,387
Положительные симптомы натяжения	39	83,0	30	73,2	0,398
Поражение ч/мозговых нервов	38	80,5	31	75,6	0,735
Парезы, параличи	1	2,1	6	14,6	0,071

Клиническая картина менингита была одинаковой. Тошнота и рвота у больных криптококкозом возникали реже. В обеих группах преобладали жалобы на головную боль и лихорадку, диагностировали ригидность мышц затылка, положительные симптомы натяжения и поражения черепно-мозговых нервов

Результаты изучения ликвора в обследованных группах

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
Медиана содержания белка, г/л	1,06	0,21	<0,001
Нормальное содержание белка, случаи - %	6 - 12,8 %	34 - 82,9%	<0,001
Цитоз, медиана кл/мл	122	8	<0,001
Цитоз менее 7 кл/мл, случаи - %	5 - 10,6 %	19 - 46,3 %	<0,001
Лимфоциты, % (M±m)	57,5 ± 4,4	81,1 ± 2,9	<0,001
Нейтрофилы, % (M±m)	39,8 ± 4,3	13,3 ± 2,7	<0,001
Удельный вес нейтрофилов более 50 %, случаи - %	18 - 38,3	3 - 7,3	<0,001
Удельный вес лимфоцитов более 50 %, случаи - %	26 - 55,3	38 - 92,7%	<0,001
Содержание глюкозы, ммоль/л (M±m)	1,72 ± 0,17	1,77 ± 0,18	0,850
Нормальное содержание глюкозы, случаи - %.	13 - 27,7	10 - 24,4 %	0,952
Медиана содержания хлоридов, мкмоль/л	104,8	105,0	0,984
Нормальное содержание хлоридов, случаи - %	2 - 4,3	3 - 7,3	0,098
Сочетание: плеоцитоз, повышение белка, снижение уровня глюкозы, случаи - %	25 - 53,2	1 - 2,4	<0,001

Признаки ликворной гипертензии (вытекание СМЖ с частотой более 60 кап/мин) в 1-й и 2-й группах наблюдались одинаково часто: 44 (93,6 %) и 40 (97,6 %) соотв., p=0,705

В ликворе при криптококкозе ЦНС:

- Была выше степень ликворной гипертензии: медиана скорости вытекания составляла 180 кап/мин против 100 кап/мин у больных ТМ, $p=0,035$
- Чаще, чем при ТМ определялось нормальное содержание белка: 34 (82,9 %) против 6 (12,8 %), $p<0,001$
- Определялся менее выраженный цитоз СМЖ: 1-228 кл/мл (медиана 10) против 1-926 кл/мл (медиана 122) у больных ТМ, $p<0,001$
- Чаще наблюдался лимфоцитарный характер цитоза: 38 (92,7%) случаев против 26 (55,3 %), $p<0,001$
- Реже выявлялись характерные для менингитов изменения в СМЖ (плеоцитоз + повышение содержания белка + снижение содержания глюкозы): 1 (2,4 %) случай против 25 (53,2 %) у больных ТМ, $p<0,001$
- **Туберкулезная этиология менингита** в 1-й группе была верифицирована у 29 (61,7 %): в 8 случаях бактериологически, в 23 – и/или на аутопсии
- В 2-й группе выявлено 10 (24,2 %) случаев подтвержденного ТМ: в 1 (2,4 %) в ликворе обнаружили КУБ, в 9 (52,9 %) – на аутопсии

У 17 умерших пациентов с криптококкозом было диагностировано:

- У 9 (52,9 %) человек - смешанную этиологию менингита: туберкулез+криптококкоз
- У 6 (35,3 %) - генерализованный туберкулез без поражения ЦНС+ криптококковый менингит
- У 2 (11,8 %) – криптококковый менингит без наличия активного туберкулеза

У 24 оставшихся в живых больных криптококкозом было диагностировано:

- у 15 (62,5 %) - возможный туберкулезный+криптококковый менингит
- У 8 (33,3 %) менингит смешанной этиологии: подтвержденный туберкулезный+криптококковый менингит
- У 1 (4,2 %) - криптококковый менингит без активного туберкулеза

ВЫВОДЫ

- Схожесть клинической картины, вероятность сочетания обоих инфекций при глубокой иммуносупрессии способствует гипердиагностике туберкулезного менингита у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ
- При выявлении в ликворе криптококков частота верифицированного бактериологически и/или при аутопсии туберкулеза ЦНС составила 24,2%
- Среди больных криптококкозом у 87,5 % уровень CD4 был менее 100 кл/мкл.
- В отличие от туберкулеза при криптококкозе ЦНС была более выражена ликворная гипертензия ($p=0,035$), у 82,9 % больных в спинномозговой жидкости определялось нормальное содержание белка, у 46,3 % - нормальное количество клеточных элементов, крайне редко (в 2,4 % случаев) встречалось характерное для ТМ сочетание плеоцитоз + повышение уровня белка + снижение уровня глюкозы
- В условиях ограниченного ресурса выявленные особенности криптококкоза ЦНС можно использовать для дифференциальной диагностики природы менингитов у ВИЧ-инфицированных пациентов с глубокой иммуносупрессией

A close-up, top-down view of a large number of purple daisy-like flowers. Each flower has numerous thin, light purple petals radiating from a bright yellow center. The flowers are packed closely together, with some green foliage visible between them. The overall scene is vibrant and colorful.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!