

ВВЕДЕНИЕ

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИССЕМНИРОВАННОГО КРИПТОКОККОЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Чарушина И.П. (доцент кафедры, зав. отделением)*, Воробьева Н.Н. (зав. кафедрой), Зотова Н.В. (главный патологоанатом Пермского края)

Кафедра инфекционных болезней ГОУ ВПО Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А.Вагнера Росздрава, Краевая клиническая инфекционная больница, г. Пермь, Россия

© Коллектив авторов, 2011

В статье представлены результаты наблюдений за 7 пациентами с генерализованным криптококкозом, развившимся на фоне ВИЧ-инфекции, за период 2007–2010 гг. Описаны клинические и морфологические особенности заболевания, которое в пяти случаях закончилось летальным исходом, а также приведен клинический пример успешного лечения инвазивного криптококкоза.

Ключевые слова: амфотерицин В, ВИЧ-инфекция, инвазивный криптококкоз, *Cryptococcus neoformans*, менингоэнцефалит

CLINICAL-MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF DISSEMINATED CRYPTOCOCCOSIS IN HIV-INFECTIVE PATIENTS

Charushina I.P. (associate professor, head of the department), Vorobyeva N.N. (head of the chair), Zotova N.V. (chief pathologist of Perm region)

Chair of Infectious Diseases of SEI HPE Acad. E.A. Vagner Perm State Medical Academy of Roszdrav, Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, Perm, Russia

© Collective of authors, 2011

Results of observation of 7 generalized cryptococcosis patients with HIV-infection during the period of 2007–2010 years have been presented in the article. Clinical and morphological peculiarities of disease, which had a lethal outcome in 5 cases and clinical example of effective treatment of invasive cryptococcosis have been described.

Key words: amphotericin B, HIV-infection, invasive cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, meningoencephalitis

* Контактное лицо: Чарушина Ирина Петровна
Тел.: 8-902-47-92-863

Инвазивные микозы занимают особое место среди всех грибковых заболеваний. По данным F.Odds (2009), в мире ими ежегодно болеет от 700 тысяч до 1 млн. человек. К сожалению, в настоящее время в России не существует обязательной регистрации глубоких микозов, поэтому истинная заболеваемость не известна. Одной из часто встречающихся форм является криптококковая инфекция, вызываемая *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) Vuillemin (1901) [1]. В экономически развитых странах частота криптококкоза составляет 30–66 случаев на 1 млн. населения в год [2]. Важнейшим фактором риска возникновения этого заболевания является ВИЧ-инфекция. Начиная с 80-х гг. XX столетия, в мире наблюдают возрастание числа случаев криптококкоза у ВИЧ-инфицированных людей: на их долю приходится 3–6% пациентов в Европейских странах и 7–8% – в США [1]. По данным Отдела по проведению клинических исследований в области СПИДа (Нью-Йорк, США), криптококковый менингит является наиболее распространенным заболеванием по всему миру у людей со СПИДом [3]. В России с 1989 по 2001 гг. было выявлено 23 случая заболевания, из них 22 – в стационарах г. Санкт-Петербурга, причем в 60% – у ВИЧ-инфицированных лиц [4].

Вероятность развития микоза определяется степенью выраженности иммунодефицита. У ВИЧ-инфицированных пациентов, в отсутствии противовирусного лечения, при снижении СД-4 лимфоцитов менее 200 клеток/мм³ частота заболевания криптококкозом составляет от 4 до 30% и значительно уменьшается при назначении эффективной специфической терапии [2]. Особенности заболевания являются тяжесть клинических проявлений и очень высокая летальность, которая при криптококковом менингоэнцефалите у ВИЧ-инфицированных нелеченных пациентов достигает 100%. В начале лечения умирает 10–25% больных, еще 30–60% – в течение последующих 12 месяцев [4,5]. Около трети летальных исходов от СПИД-ассоциированных заболеваний в развивающихся странах являются результатом течения криптококкового менингита. По оценке международной благотворительной организации AVERT, ежегодно от криптококковой инфекции умирает 500000 человек [3]. По данным Рахмановой А.Г. с соавт. (2004), криптококковая инфекция является одной из ведущих причин смерти пациентов в стадии СПИДа [6]. В связи с этим, необходимо проведение ранней диагностики и интенсивной терапии криптококкоза. Однако клинические признаки инфекции часто неспецифичны, а лабораторное подтверждение затруднено. В научной литературе имеются лишь единичные сведения о патоморфологических особенностях изменений в головном мозге и других органах при диссеминированном криптококкозе, особенно – у ВИЧ-инфицированных пациентов [7–9].

Цель работы – изучение клинико-морфоло-

гических особенностей криптококкоза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В краевой клинической инфекционной больнице (ККИБ) г. Перми с 2007 по 2010 гг. под наблюдением находились 7 пациентов с инвазивным криптококкозом – 4 женщины и 3 мужчин в возрасте от 26 до 54 лет. Заболевание развивалось на фоне 4в стадии ВИЧ-инфекции без антиретровирусной терапии (согласно клинической классификации В.И.Покровского, 2001 г.). Из эпидемиологического анамнеза было выяснено, что 5 пациентов являлись наркопотребителями, вследствие чего заражение произошло парентеральным путем, двое – инфицированы при гетеросексуальных контактах. Продолжительность ВИЧ-инфекции без лечения составляла от 1 до 9 лет. Пациентов направляли в стационар с первичными диагнозами: острое респираторное заболевание, энтеровирусная инфекция, лихорадка неясной этиологии. Клинический диагноз диссеминированного криптококкоза с поражением центральной нервной системы, легких и других внутренних органов был установлен у 6 больных прижизненно на основании комплекса клинико-инструментальных, биохимических, микробиологических и микологических методов, включавших выделение и идентификацию культуры криптококка. У одного пациента имел место криптококковый менингоэнцефалит. У всех наблюдаемых развились и другие вторичные заболевания, характерные для ВИЧ-инфекции: туберкулез легких и внутригрудных лимфатических узлов, цитомегаловирусная инфекция, кандидоз слизистой оболочки полости рта. У двух больных выявили сочетание диссеминированного криптококкоза и сепсиса, вызванного *Candida* spp. и *Enterococcus* spp.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При поступлении в ККИБ все пациенты жаловались на сильную головную боль в лобных и височных областях, раздражительность, тошноту, рвоту, головокружение, неустойчивую походку, одна больная отмечала нарушение зрения (двоение в глазах). На догоспитальном этапе и во время лечения в стационаре (от 18 до 62 дней) сохранялась лихорадка до 38–40 °С с неправильным типом температурной кривой. Тяжесть состояния была обусловлена выраженной интоксикацией и общемозговой симптоматикой. Пациенты были истощены, кожные покровы бледные, с выраженным шелушением. Периферические лимфатические узлы увеличены до 1 см, плотные, безболезненные. Отмечали тахикардию (ЧСС 88–104 в мин.), гипотонию (от 90/60 до 80/50 мм рт. ст.), одышку (ЧД 22–38 в мин.). У всех пациентов наблюдали менингеальные симптомы (ригидность мышц затылка, симптомы Кернига, Брудзинского), у 3-х очаговую симптоматику – гемиплегию, нистагм и одностороннее поражение 3 пары черепных нервов (диплопию, птоз правого века, парез конвергенции). В гемограмме у

больных обнаружили гипохромную анемию с показателями эритроцитов от 2,3 до 3,3·10¹²/л, лейкопению – от 1,5 до 3,9·10⁹/л, сдвиг формулы влево (относительный нейтрофилез), лимфопению – от 3 до 7% и высокую СОЭ – 39–66 мм/ч.

Количество СД-4 лимфоцитов в крови варьировало от 7 до 86 клеток/мкл. Вирусная нагрузка составляла 131000 – 634000 копий РНК ВИЧ в 1 мл крови.

С диагностической целью всем пациентам провели спинную пункцию. Выявили резкое повышение давления спинномозговой жидкости, ликвор прозрачный, цитоз, преимущественно, лимфоцитарный – от 20 до 1664 клеток/мкл, содержание белка повышено – 400–1500 мг/л, а глюкозы снижено – 0,6–2,5 ммоль/л.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполненной трем больным, наблюдали гидроцефалию, арахноидальные изменения ликворо-кистозного пространства. При повторной МРТ, проведенной у одного больного через 9 дней, выявили структурные нарушения базальных ядер белого вещества полушарий мозжечка, признаки очагового энцефалита.

Для подтверждения диагноза инвазивного криптококкоза взяли на исследование спинномозговую жидкость и кровь пациентов. *C. neoformans* обнаружили в мазках из ликвора у 5 пациентов, в крови – у одного из них. Криптококки имели характерный вид круглых дрожжевых клеток с толстой полисахаридной капсулой.

С целью выделения культуры и идентификации возбудителя проводили микологическое исследование. *C. neoformans* из спинномозговой жидкости и крови выявили у 6 человек. На среде Сабуро криптококки образовывали гладкие блестящие колонии беловато-желтоватого и коричневого цвета.

Всем пациентам было назначено этиотропное лечение амфотерицином В и флуконазолом в соответствии с международными рекомендациями [10]. Однако, несмотря на проводимую терапию, у 5-ти человек заболевание продолжало прогрессировать. Через 3–9 дней лечения в стационаре у пациентов наблюдали ухудшение самочувствия, появились признаки дыхательной и сердечнососудистой недостаточности, углубление неврологического дефицита, судороги, синдромы отека и сдавления ствола мозга, развилась церебральная кома, в результате которой на 14–43 день болезни наступил летальный исход.

Положительная динамика при терапии криптококкоза была достигнута в 2 случаях. Приводим клинический пример.

Пациент З., 26 лет, находился на лечении в ККИБ г. Перми с 01.08.2008 г. по 16.09.2008 г. с диагнозом: ВИЧ-инфекция, 4В стадия, фаза прогрессирования без ВААРТ. Криптококковый менингоэнцефалит. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. Хронический гепатит С вне обострения. Опиная наркомания. Кандидоз слизистой оболочки полости рта.

Диагноз ВИЧ-инфекции впервые был установлен в 2000 г. В 2004 г. количество СД-4 лимфоцитов составило 190 клеток/мкл крови, но за медицинской помощью больной не обращался. В 2007 г. диагностировали туберкулез, получал противотуберкулезную и антиретровирусную терапию продолжительностью 1 год, которую самостоятельно прекратил. Больным себя считает с начала июля 2008 г., когда появились слабость, повышение температуры до 38 °С, кашель, головная боль, миалгии. В течение 2 недель находился в городском противотуберкулезном диспансере, откуда был переведен в инфекционную клинику из-за ухудшения состояния и отсутствия эффекта от лечения. В стационаре жаловался на сильную головную боль, кашель, боли в глазных яблоках. При осмотре отмечали спутанное сознание (ступор), температуру 38 °С, менингеальные симптомы. Результаты спинальной пункции: ликвор прозрачный, давление его резко повышено, цитоз – 530 клеток/мкл, белок – 1500 мг/л, глюкоза – 1,0 ммоль/л. При микроскопии и микологическом исследовании ликвора выделили *C. neoformans*. Микобактерии туберкулеза при микроскопии и методом ПЦР в ликворе не обнаружили. В иммунограмме количество СД-4 – 19 клеток/мкл. Пациенту назначили амфотерицин В, антибактериальные, инфузионные, дегидратационные, симптоматические и антиретровирусные препараты. На фоне проводимого комплексного лечения отмечали положительную динамику: нормализацию температуры тела, исчезновение головной боли, улучшение общего самочувствия, регресс менингеальных симптомов. В контрольной пункции – уменьшение ликворного давления, снижение цитоза до 32 клеток/мкл, повышение глюкозы до 2,7 ммоль/л. Больному провели коррекцию антимикотической терапии, назначили флуконазол в дозе 400 мг/сутки внутрь. Спустя 46 дней пациент был переведен в противотуберкулезный диспансер для специфического лечения с рекомендациями продолжать ВААРТ и флуконазол.

На секции у 5 умерших пациентов были обнаружены отек головного мозга и признаки гидроцефалии. Твердая мозговая оболочка резко истончена и напряжена. Извилины мозга широкие, борозды сглажены. Мягкая мозговая оболочка резко утолщена, багрово-синюшная, мутная, сосуды полнокровны. Вещество мозга повышенной влажности. Сосуды основания мозга спавшиеся, тонкие. Наблюдал множественные точечные кровоизлияния в коре и белом веществе головного мозга. Мозжечок с выраженным отеком, кровоизлияниями на базальной поверхности и вдавлениями с обеих сторон. У всех обследуемых больных сохранялся правильный анатомический рисунок мозга. Макроскопически в коре, оболочках, базальных ядрах мозга и мозжечка выявили нечетко очерченные множественные фокусы некрозов студневидной консистенции диаметром до 0,6 см.

Патологоанатомическая диагностика криптококкоза включала исследование гистологических особенностей воспаления. Гистологические препараты

окрашивали гематоксилином и эозином. Наиболее выраженные изменения наблюдали при исследовании мягкой мозговой оболочки. Стенки сосудов были неправильной формы, в виде расширений и сужений. Выявили обширные участки некроза с десквамацией эндотелия и очаги кровоизлияния. Во всех случаях в просвете сосудов и периваскулярной зоне отмечали фокусы некрозов со скоплениями большого количества криптококков различного размера, округлой формы, с капсулой, значительно превосходящей диаметр самой дрожжевой клетки (Рис. 1).

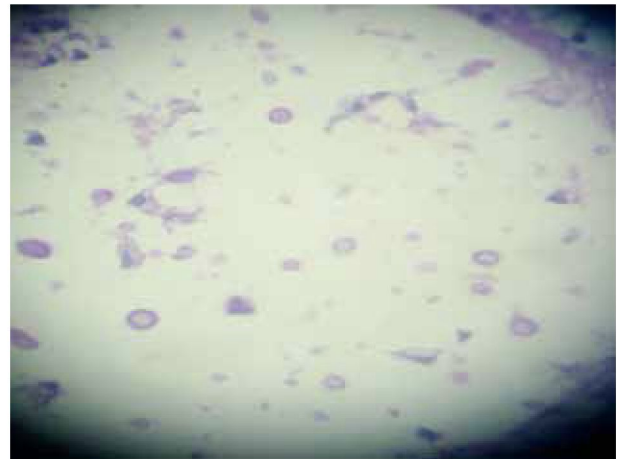


Рис. 1. Криптококки в головном мозге. Гематоксилин-эозин. X 40

Ответная реакция тканей была выражена незначительно и проявлялась в виде воспалительной гистиоцитарной инфильтрации. По периферии очагов некрозов наблюдали умеренную пролиферацию астроцитов с развитием гранулематозного процесса. Аналогичные изменения обнаружили при исследовании сосудов вещества головного мозга. Нервные клетки имели бледную цитоплазму и уменьшенные в размерах, гиперхромные ядра.

Фокусы некрозов различного размера выявили в 4 секционных случаях, помимо головного мозга, в тканях печени, легких (Рис. 2), почках (Рис. 3), надпочечниках, селезенке (Рис. 4), лимфатических узлах (Рис. 5), поджелудочной железе и кишечнике.

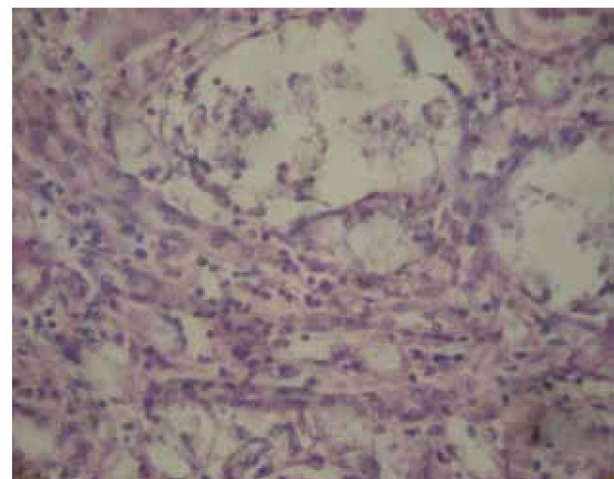


Рис. 2. Фокусы некроза в легких со скоплениями *Cryptococcus neoformans*. Гематоксилин-эозин. X10

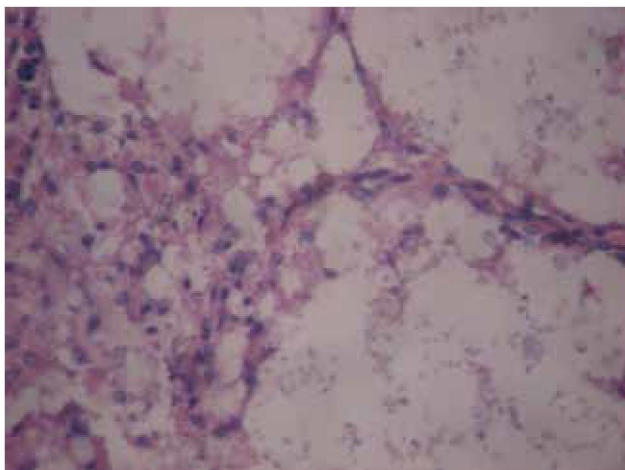


Рис. 3. Поражение почек при диссеминированном криптококкозе. Гематоксилин-эозин. Х40

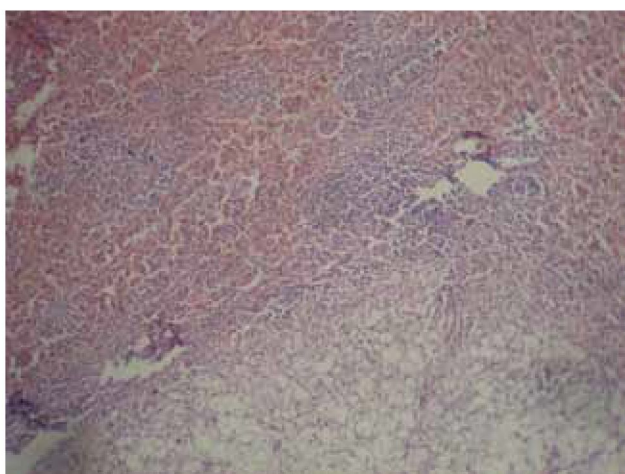


Рис. 4. Криптококки в селезенке. Гематоксилин-эозин. Х10

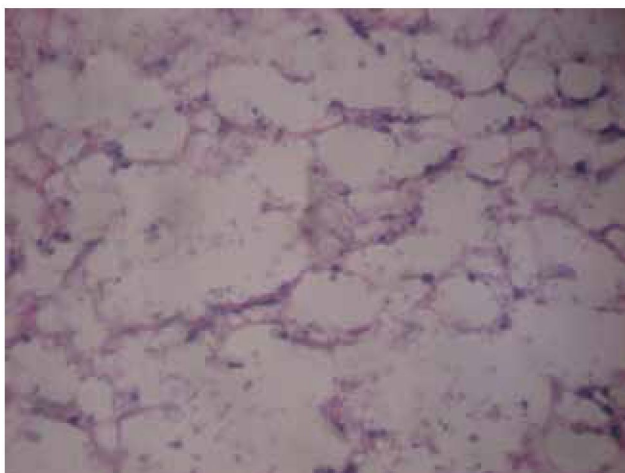


Рис. 5. Лимфатический узел при диссеминированном криптококкозе. Гематоксилин-эозин. Х40

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов исследования выявили особенности течения криптококкоза у ВИЧ-инфицированных пациентов. Ранними симптомами заболевания являлись лихорадка, упорная головная боль, тошнота и рвота. В данном исследовании у всех наблюдаемых лиц имели место менингеальные

симптомы, хотя по данным научной литературы, их обнаруживают лишь у 30% пациентов, страдающих криптококкозом [2, 11]. Очаговую неврологическую симптоматику отмечали редко. Менее чем у половины пациентов наблюдали поражение 3 пары черепных нервов. Таким образом, у всех больных была выражена клиническая картина менингоэнцефалита, сходная с менингоэнцефалитами другой этиологии (туберкулезной, герпетической, токсоплазмозной), субарахноидальным кровоизлиянием и опухолями головного мозга, что обуславливает большую частоту ошибочности диагностики, поздней госпитализации и лечения.

Отечественные и зарубежные авторы отмечают, что диссеминированный криптококкоз возникает лишь у 10-20% больных [2, 10]. Ни у одного из наблюдаемых нами пациентов прижизненно не было обнаружено клинических симптомов поражений кожи и других внутренних органов, характерных для генерализованного патологического процесса. Однако при проведении микологического исследования обнаружили *C. neoformans* в крови и ликворе у 6 из 7 обследуемых лиц, а при анализе аутопсийного материала выявили, что, несмотря на отсутствие клинических данных, выраженные патоморфологические изменения были не только в головном мозге, но и в печени, легких, лимфатических узлах, почках, селезенке, поджелудочной железе и кишечнике у всех умерших пациентов.

Итак, особенностями течения диссеминированного криптококкоза у ВИЧ-инфицированных пациентов является развитие клинической картины поражения ЦНС в отсутствии признаков нарушения со стороны внутренних органов.

Причины неблагоприятных исходов болезни заключаются, на наш взгляд, в ошибочности первичной диагностики, что приводит к позднему поступлению больных в стационар. Клиническая картина поражения ЦНС, наблюдаемая у всех больных с генерализованным криптококкозом в ранний период заболевания, требует обязательного проведения спинномозговой пункции для верификации диагноза. В нашем исследовании лишь у 2-х пациентов диагноз был установлен в течение первых 14 дней от начала заболевания. Проведенная в ранние сроки адекватная антимикотическая терапия обусловила положительную динамику патологического процесса.

Другими отягчающими факторами развития диссеминированного криптококкоза у наших пациентов явились значительно выраженная степень иммуносупрессии (количество CD-4 лимфоцитов в крови менее 100 клеток/мкл) и отсутствие антиретровирусной терапии.

В нашем исследовании для патоморфологической картины было характерным наличие в тканях множественных фокусов некрозов с обилием дрожжевых клеток и незначительным количеством клеток воспаления. При анализе аутопсийного материала выявили во всех случаях поражение не только голов-

ного мозга, но и легких, почек, надпочечников, селезенки, печени, кишечника и лимфатических узлов. Согласно данным из научной литературы, у пациентов, умерших от криптококкоза на ранних стадиях ВИЧ-инфекции с количеством CD-4 лимфоцитов более 200 клеток/мкл, в гистологических препаратах имеет место небольшое число дрожжевых клеток и активное воспаление с грануляциями, причем чаще в воспалительный процесс вовлекается головной мозг и гораздо реже – другие органы [12].

Таким образом, у пациентов с криптококкозом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, помимо головного мозга, выявили патологию в других внутренних органах, а гистологическая картина характеризовалась преобладанием альтеративного типа воспаления над гранулематозным.

ВЫВОДЫ

1. Диссеминированный криптококкоз у ВИЧ-инфицированных пациентов имеет место при резко выраженном иммунодефиците (снижении CD-4 лимфоцитов менее 100 кл/мкл) в виде генерализованных форм с поражением ЦНС и других внутренних органов и характеризуется тяжелым прогрессирующим течением, быстро приводящим к летальному исходу.

2. Своевременная диагностика криптококкоза у ВИЧ-инфицированных больных должна быть комплексной с включением обязательного микологического исследования ликвора и другого патологического материала, в зависимости от локализации очага поражения.

3. Патоморфологическая картина при диссеминированном криптококкозе у ВИЧ-инфицированных лиц представлена формированием множественных фокусов некроза со скоплениями криптококков в головном мозге, легких, печени, селезенке, лимфатических узлах, кишечнике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елинов Н.П., Босак И.А. Прошлое и настоящее *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) Vuillemin (1901) как объекта изучения потенциально грозного патогена для человека// Проблемы мед. микологии. – 2006. – Т.8, №2. – С. 47-51.
2. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей – М., 2007. – 336 с.
3. Kathryn Senior. Do we need to pay more attention to cryptococci?// The Lancet Infectious Diseases. Russian edition. – 2010. – Vol. 1, Is. 5. – Р. 286-288.
4. Васильева Н.В. Криптококки и криптококкоз на современном этапе// Проблемы. мед. микологии. – 2002. – Т.4, №2. – С. 45-46.
5. Лесовой В.С., Липницкий А.В. Микозы центральной нервной системы (обзор)// Проблемы мед. микологии. – 2008. – Т.10, №1. – С. 3-6.
6. Рахманова А.Г., Лобзин Ю.В., Степанова Е.В. Удельный вес микозов в структуре вторичных заболеваний у больных с ВИЧ/СПИДом// Проблемы мед. микологии. – 2004. – Т.6, №1. – С. 9-12.
7. Константинова А.М. Криптококкоз при ВИЧ-инфекции в стадии СПИД: анализ аутопсий// Проблемы мед. микологии. – 2010. – Т.12, №2. – С. 101-102.
8. Хмельницкий О.К., Васильева Н.В., Насыров Р.А. Патоморфогенез криптококкоза центральной нервной системы// Проблемы мед. микологии. – 2002. – Т.4, №2. – С. 46-47.
9. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. Руководство. Издание второе, дополненное и переработанное. – СПб: СОТИС, 2002.- 352 с.
10. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009-2010. – М.: РВалент, 2010. – 490 с.
11. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. ВИЧ-инфекция – Элиста: АПП «Джангар», 2006 – 224 с.
12. Кауфман К. А., Манделл Д. А. Атлас грибковых заболеваний – М., 2010. – 234 с.

Поступила в редакцию журнала 04.04.2011

Рецензент: Н.П. Елинов

