

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ КРИПТОКОККОВОГО МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹Хостелиди С.Н. (ассистент кафедры)*, ²Потапенко В.Г. (врач-гематолог), ²Шейдаева Э.Н. (врач-гематолог), ²Самородова И.А. (врач-гематолог), ²Котова Н.А. (врач-гематолог), ²Климович А.В. (зав. отд.), ¹Богомолова Т.С. (зав. лаб.), ¹Игнатьева С.М. (в.н.с.), ²Медведева Н.В. (нач. мед.), ¹Климко Н.Н. (зав. кафедрой)

¹НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина и кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; ²Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2013

Криптококковый менингит – тяжелое заболевание, наиболее часто развивающееся у ВИЧ-инфицированных лиц. У больных с гемобластозами данную патологию наблюдают значительно реже. Летальность при криптококковом менингоэнцефалите у пациентов с хроническим лимфолейкозом, на фоне проведенной антимикотической терапии, составляет 20%. В статье представлен краткий обзор литературы и случай успешного лечения криптококкового менингоэнцефалита у больного хроническим лимфоцитарным лейкозом.

Ключевые слова: амфотерицин В, криптококкоз, менингоэнцефалит, флуконазол, хронический лимфоцитарный лейкоз

THE CASE OF CRYPTOCOCCOSIS MENINGITIS SUCCESSFUL TREATMENT IN A PATIENT WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

¹Khostelidi S.N. (assistant of the chair), ²Potapenko V.G. (hematologist), ²Sheydaeva E.N. (hematologist),

* Контактное лицо: Хостелиди Софья Николаевна, тел.: (812) 303-51-46

²Samorodova I.A. (hematologist), ²Kotova N.A. (hematologist), ²Klimovich A.V. (head of the department), ¹Bogomolova T.S. (head of the laboratory), ¹Ignatyeva S.M. (leading scientific collaborator), ²Medvedeva N.V. (head of the clinic), ¹Klimko N.N. (head of the chair)

¹ Kashkin Research Institute of Medical Mycology and Chair of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ² City Clinical Hospital №31, Saint-Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2013

Cryptococcosis is a serious disease that mostly occurs in HIV-infected patients. In patients with hematological malignancies this pathology observed less frequently. Mortality in cryptococcal meningoencephalitis at patients with chronic lymphocytosis against the background of antimycotic therapy – 20%. A case of successful treatment of cryptococcosis meningoencephalitis in patients with chronic lymphocytic leukemia has been presented in the article.

Key words: amphotericin B, chronic lymphocytic leukemia, cryptococcosis, fluconazole, meningitis

ВВЕДЕНИЕ

Криптококкоз – тяжелая оппортунистическая инфекция, которая развивается преимущественно у больных с Т-клеточным иммунодефицитом. Основным фактором риска развития этого заболевания является СПИД, реже данное осложнение выявляют у пациентов, длительно получающих глюкокортикостероиды (ГКС) и иммуносупрессоры [1, 2], страдающих острым лейкозом, лимфопролиферативными заболеваниями, реципиентов органов и тканей. Клинические проявления криптококкоза зависят от характера и выраженности иммунодефицита. У больных СПИД наиболее часто изолированно поражаются ЦНС, легкие, кожа, и затем развиваются диссеминированные варианты инфекции с вовлечением костей, почек, надпочечников и т.д. [2-4]. Летальность среди таких пациентов очень высока (40-70%) и зависит от степени выраженности иммунодефицита [4]. У других категорий пациентов, как правило, выявляют криптококковый менингит, иные клинические варианты менее характерны [4, 5]. Течение данной патологии у больных без ВИЧ-инфекции изучено недостаточно, публикации немногочисленны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлен клинический случай криптококкового менингита у пациента с хроническим лимфоцитарным лейкозом. Для постановки диагноза инвазивного микоза использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и группой по изучению микозов (MSG) Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (NIAID) США [6].

Мы проанализировали данные из научной ли-

тературы, представленные в базах PubMed (июнь 2013 г.), Wiley Interscience (июнь 2013 г.) и Cochrane Library (июнь 2013 г.) за последние 20 лет. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *cryptococcosis, meningoencephalitis, chronic lymphocytic leukemia, non- AIDS, without HIV, fluconazole*.

Описание клинического случая.

Пациент Ц. 69 лет, болен с октября 2012 г. Из анамнеза заболевания известно, что летом 2012 г. появились частые рецидивирующие респираторные инфекции, также наблюдалось снижение массы тела на 5-6 кг за 2 месяца. С октября 2012 г. было зафиксировано повышение температуры тела до 38 °С. Тогда же впервые отмечал нарушения координации.

Пациент обратился в поликлинику, где в клиническом анализе крови выявили абсолютный лимфоцитоз (общее количество лейкоцитов – $20 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоциты – 77%, пролимфоциты – 10%, тени Боткина-Гумпрехта). При компьютерной томографии обнаружили увеличенные лимфатические узлы шеи. На основании гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфатического узла и трепанобиоптата костного мозга диагностировали хронический В-клеточный лимфоцитарный лейкоз (стадия II – по Rai, B – по Binet). Был проведен 1 курс химиотерапии (ХИТ) ритуксимабом и лейкофаном.

Несмотря на значительную редукцию опухолевой массы, улучшения самочувствия после проведения ХИТ не отмечали. Только после назначения преднизолона по 10 мг/сутки наблюдали кратковременную тенденцию к регрессу неврологических расстройств. В дальнейшем вновь появились нарастание шаткости походки, нарушения координации, слуховых и зрительных галлюцинаций, участились фебрильные подъемы температуры.

На выполненной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга: боковые желудочки расширены, симметричны; субарахноидальные пространства в конвексальных отделах (по лат. *convexus* – выпуклый) значительно, неравномерно расширены; мелкие очаги сосудистого генеза в субкортикальных отделах обоих полушарий головного мозга; очаг гиперинтенсивного сигнала в субкортикальных отделах левой затылочной доли до 4 мм. Изменения трактовали как лакунарный инфаркт в затылочной доле на фоне дисциркуляторной энцефалопатии.

Пациент был консультирован неврологом, который диагностировал дисциркуляторную энцефалопатию с психоорганическим компонентом. Назначенное лечение состояло из сосудисто-метаболических препаратов, галоперидола, продолжали прием преднизолона. Галлюциноз был частично купирован. При отмене преднизолона отмечали нарастание явлений энцефалопатии, полиурии. Для продолжения лечения пациент был направлен на стационарное лечение.

В городскую клиническую больницу №31 пациент впервые госпитализирован в декабре 2012 г. с сохраняющимися жалобами на выраженную общую слабость, шаткую походку, нарушение координации движений, снижение слуха, тактильные, слуховые и зрительные галлюцинации, рассеянность внимания.

При поступлении: общее состояние средней тяжести, температура тела – 36,6 °С. Кожа обычной окраски, чистая. Видимые слизистые оболочки обычной окраски, чистые. Небные миндалины не увеличены. Перкуторно над легкими – ясный легочный звук. Аускультативно – дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 15 в минуту. Пульс ритмичный, единичные экстрасистолы. Тоны сердца звучные. Артериальное давление – 125 и 70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 84 в мин. Язык

чистый, влажный. Живот при пальпации безболезненный. Печень, селезенка и периферические узлы не увеличены. Сознание ясное. Ориентирован во времени и пространстве, несколько заторможен. Речь правильная. Очаговой симптоматики нет.

При обследовании в клиническом анализе крови от 6.12.2012 г.: Нб. – 90 г/л, эр. – $2,99 \cdot 10^{12}/\text{л}$, л. – $4,5 \cdot 10^9/\text{л}$, палочкояд. нейтроф. – 4%, сегментояд. нейтроф. – 9%, лимф. – 82%, мон. – 2%, тр. – $183 \cdot 10^9/\text{л}$.

В биохимическом анализе крови: АЛТ – 20 МЕ, АСТ – 17 МЕ, билирубин – 15 ммоль/л, глюкоза – 6,8 ммоль/л, креатинин – 74 ммоль/л.

Клинический анализ мочи – без патологии.

На рентгенограмме органов грудной клетки от 07.12.2012 г.: легочные поля эмфизематозны.

С учетом нарастающей неврологической симптоматики, была выполнена МРТ головного мозга, где повторно выявили признаки смешанной заместительной гидроцефалии, очаговые изменения головного мозга дистрофического и постишемического характера.

В связи с наличием симптомов поражения ЦНС, 06.12.2012 г. выполнена люмбальная пункция. Спинномозговая жидкость (СМЖ) прозрачная, белок – 0,77 г/л, цитоз – $25,0 \cdot 10^6/\text{л}$ (лимф. – 88%, мон. – 3%, макрофаги – 6%, нейтроф. – 3%), основной белок миелина – 3,1 нг/мл (норма до 1). Выявили ликворную гипертензию (27 см вод. ст. в положении лежа).

При микроскопии спинномозговой жидкости обнаружили дрожжеподобные клетки – грибы *Cryptococcus neoformans*., криптококковый антиген (Pastorex Crypto-Plus, Bio-Rad).

На основании наличия признаков менингоэнцефалита, положительного теста «Pastorex Crypto Plus» со СМЖ, а также положительных данных при микроскопии и культуральном исследовании СМЖ, пациенту был выставлен диагноз: криптококкоз ЦНС (криптококковый менингоэнцефалит). Криптококковый менингоэнцефалит осложнился развитием метаболических нарушений (церебрального сольтеряющего синдрома), в связи с чем, в период антимикотической терапии, продолжили введение малых доз преднизолона до купирования гипонатриемии, стабилизации осмолярности крови. Начали противогрибковую терапию амфотерицином В в дозе 0,7 мг/кг/сутки. Выполнены повторные люмбальные пункции с целью коррекции внутричерепного давления. При повторных серологических исследованиях ВИЧ-инфекция была исключена.

По результатам иммунологического исследования установили снижение абсолютного числа лимфоцитов – $1,22 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма – $1,27-3,26 \cdot 10^9/\text{л}$), снижение абсолютного числа Т-хелперов (CD4) – $0,453 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма – $1,100 \cdot 10^9/\text{л}$) и естественных киллеров (CD16) – $0,171 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма – $0,400 \cdot 10^9/\text{л}$).

Были выполнены неоднократно посевы крови и мочи на дрожжеподобные грибы – роста не обнаружили. Признаков наличия других инвазивных микозов и очагов диссеминации не отмечали.

Применение амфотерицина В осложнилось почечной недостаточностью, что потребовало коррекции дозы препарата (введение через день), после 2-х недель лечения амфотерицином В. В связи с персистенцией криптококка, был добавлен флуконазол в дозе 800 мг в сутки. Комбинированную терапию проводили 42 дня, до полной санации ликвора (отсутствие роста на питательной среде). Затем лечение продолжили флуконазолом в дозе 600 мг в сутки в течение 6 месяцев. Положительный тест «Pastorex Crypto Plus» со СМЖ определялся длительно до июня 2013 г. (первый отрицательный результат – в сентябре 2013). Общая продолжительность антимикотической терапии составила 222 дня; зафиксировали полную ремиссию криптококкового менингоэнцефалита.

ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Криптококкоз – тяжелая оппортунистическая инфекция, распространенность которой все более возрастает в последние десятилетия.

Возбудителем заболевания более чем у 95% пациентов являются *C. neoformans* var. *neoformans* и *C. neoformans* var. *grubii* (варианты A, D), которые распространены повсеместно, сапрофитируют в почве, в испражнениях птиц, на некоторых растениях [1, 7, 8]. Инфекции, обусловленные *C. neoformans* var. *gattii*, распространены преимущественно в эндемичных субтропических и тропических регионах, в основном, у иммунокомпетентных людей. Заражение обычно происходит ингаляционным путем. После инкубационного периода (от нескольких дней до нескольких месяцев) возникает поражение легких, затем – гематогенная диссеминация с поражением головного мозга и других органов [8, 9].

Основным фактором риска развития криптококкоза является СПИД [1, 7, 8]. Отметим, что *Cryptococcus* sp. проникают в макроорганизм через дыхательные пути, но у иммунокомпетентных пациентов происходит элиминация микроорганизма или возникает бессимптомная колонизация [9, 10]. При развитии иммунодефицитного состояния криптококки становятся патогенами. Так, среди пациентов с ВИЧ-инфекцией с низким уровнем CD4 (до 50-100 клеток / мкл), число заболевших криптококкозом резко возросло до 90% [11].

Кроме ВИЧ-инфекции, фактором риска возникновения криптококкоза является ятрогенная иммуносупрессия: применение высоких доз кортикостероидов, препаратов моноклональных антител (этанерцепт, инфликсимаб, алемтузумаб) [12]. Использование глюкокортикостероидов необходимо при целом ряде заболеваний (коллагенозы), у реципиентов органов и тканей и т.д. Доказано, что длительное (более трех недель) применение глюкокортикостероидов в высоких дозах (> 20 мг преднизолонa в сутки) приводит к снижению активности лимфоцитов [12, 13].

Эти данные подтверждены результатами исследования, проведенного в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина. Так, в период 2002-2013 гг. в Санкт-Петербурге было выделено 118 изолятов *Cryptococcus neoformans*, из них 88% – из материала от больных СПИД, 7% – от больных с гемобластомами, 2% – от реципиентов почки (на фоне приема ГКС), у 3% – причина не была идентифицирована [14].

Заражение обычно происходит ингаляционным путем, значительно реже – при травматической имплантации возбудителя. Продолжительность инкубационного периода точно не установлена. Предполагают, что она также зависит от степени и скорости нарастания иммуносупрессии и может составлять от нескольких дней до нескольких месяцев. При этом

первично возникает поражение легких, которое зачастую не диагностируют, т.к. протекает данное состояние субклинически. Затем, в результате гематогенной диссеминации, развивается поражение ЦНС и других органов [1, 11, 13].

Основным клиническим вариантом криптококкоза является криптококковый менингоэнцефалит (70-90% случаев) [2, 3]. Обычно клинические признаки появляются постепенно, но при резко выраженном иммунодефиците, например, СПИД, возможно острое начало заболевания, сопровождающееся головной болью (75-90%), тошнотой и рвотой (30-50%), фотофобией и нарушением зрения (20-30%), очаговыми неврологическими симптомами и нарушением психики и сознания (10-30%). Для криптококкового менингоэнцефалита характерно подострое прогрессирующее течение с периодическими обострениями. У иммунокомпетентных пациентов это заболевание развивается медленно, его часто расценивают как идиопатическую гидроцефалию и диагностируют поздно [2, 3, 13]. Характерный признак криптококкового менингоэнцефалита – высокое внутричерепное давление. Например, у больных СПИД повышение давления СМЖ более 250 мм вод. ст. выявляют в 75% случаев. Высокое внутричерепное давление является основной причиной ранней летальности и сопровождается отеком зрительного нерва, нарушением зрения, нарушением слуха, сильной головной болью, нарушением сознания и патологическими рефлексами [11, 13, 15]. У наблюдаемого нами больного также признаки поражения ЦНС нарастали постепенно. В первые дни после диагностики отмечали высокие цифры давления СМЖ (до 270 мм вод. ст.), что потребовало проведения повторных «разгрузочных» люмбальных пункций.

Основным методом диагностики является выявление *Cryptococcus* sp. при микроскопии и посеве СМЖ, крови, БАЛ и других субстратах, а также определение криптококкового антигена в СМЖ, БАЛ, крови. Диагностическая чувствительность микроскопии биоматериала с окраской тушью составляет 40-70%, у больных СПИД вероятность выявления *Cryptococcus* sp. при микроскопии СМЖ выше, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции [5, 8, 15, 16]. На стандартных микологических средах колонии *C. neoformans* обычно выявляют через 3-10 дней. Диагностическая чувствительность посева СМЖ – 50-70%, но этот метод диагностики требует дополнительного времени [15]. Определение криптококкового антигена в СМЖ, БАЛ и сыворотке крови имеет важное значение в ранней диагностике криптококкоза. Показатели специфичности и чувствительности стандартных тестов для определения криптококкового антигена (например, Pastorex Crypto-Plus, Bio-Rad) превышают 90% [15, 16].

Лечение проводят в стационаре, после стабилизации состояния больных его продолжают амбулаторно. Основными лечебными мероприятиями являются антифунгальная терапия (достижение ремиссии и

профилактика рецидива), коррекция внутричерепного давления и купирование или снижение выраженности факторов риска [17].

Выбор и продолжительность применения антимикотиков зависят от состояния больного и локализации процесса, а также фармакокинетики и фармакодинамики препарата. Амфотерицин В плохо проходит через ГЭБ, его клиническую эффективность при лечении криптококкового менингита объясняют высокой концентрацией в воспаленных менингеальных оболочках, а также фунгицидным действием. Липидный амфотерицин В создает низкую концентрацию в СМЖ и высокую концентрацию в веществе головного мозга. Флуцитозин, флуконазол и вориконазол хорошо проходят через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Уровень флуконазола в СМЖ у пациентов с грибковым менингитом составляет 52-85% концентрации в плазме крови, вориконазола – около 50%. Кроме того, вориконазол накапливается в высоких концентрациях в веществе головного мозга. Итраконазол плохо проходит через ГЭБ и создаются

очень низкие его концентрации в СМЖ [1, 18].

При криптококковом менингоэнцефалите в начале лечения назначают фунгицидный амфотерицин В в виде монотерапии или в сочетании с флуцитозином, после стабилизации состояния больного, которое обычно наступает через 2 недели, – флуконазол. Применение липидного амфотерицина В способствует быстрой эрадикации возбудителя из СМЖ, а также менее нефротоксично по сравнению со стандартным амфотерицином В. Флуконазол в качестве начальной терапии используют только при невозможности применения стандартного или липидного амфотерицина В, поскольку при использовании флуконазола эрадикация возбудителя из СМЖ наступает медленнее [17]. Вориконазол назначают при неэффективности или токсичности других препаратов. При использовании азолов следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий, в том числе снижения эффективности азолов на фоне применения рифампицина, а также повышение токсичности некоторых антиретровирусных препаратов

Таблица 1

Характеристики криптококкового менингоэнцефалита у разных пациентов с хроническим лимфолейкозом

Публикации	возраст, пол	Клиника	Лечение ХЛЛ	СМЖ лейкоциты / mm ³	СМЖ белок mg/dl	СМЖ глюкоза mg/dl	СМЖ м/с культура	Культура из крови	Лечение	Выживаемость
Leenders A., et al., 1995	47 лет, муж.	Пневмония, через 4 мес. головные боли и лихорадка.	флударабин, циклофосфамид + преднизолон	64	—	—	микроскопия +, C. neoformans	тест положительный	Амфотерицин В с флуцитозином, затем – флуконазол	ремиссия
Jégo P., et al., 2000	63 года, муж.	лихорадка, дезориентация	ПХТ+преднизолон	38	—	—	микроскопия +, C. neoformans	—	Амфотерицин В, затем – флуконазол всего 7 недель, после отмены препарата – рецидив, лечили липидным амфотерицином	жив, ремиссия
Assing K., et al., 2003	66 лет, муж.	общая слабость, головная боль, головокружение и двоение в глазах	хлорамбуцил + преднизолон 15 мг/сут.	53	14	13	микроскопия +, C. neoformans	—	Амфотерицин В, затем – флуконазол	жив, ремиссия
Ladislav Slovacekemail, Ladislav Jebavy, 2007	74 года, муж.		ПХТ+преднизолон	—	—	—	микроскопия +, C. neoformans	тест положительный	Амфотерицин В	умер
Imdad Ahmed, et al., 2009	75 лет, муж.	эпизод синкопальных состояний, головные боли	ПХТ+преднизолон	38	72	N	микроскопия +, Crypto Plus +	—	Амфотерицин В с флуцитозином, затем – флуконазол	жив, ремиссия
Reisfeld – Zadok, et al., 2009	78 лет, жен.	дезориентация, эйфория и эпизоды сомнамбулизма	Сочетание циклофосфамида и преднизолона за предыдущие 6 мес.	175	161	40	микроскопия +, C. neoformans	—	Амфотерицин В (1 мг/кг) 2 недели, затем – флуконазол	жив, ремиссия
Reisfeld - Zadok et al. 2009	82 лет, муж.	головная боль и небольшое повышение температуры	длительно – лейкокеран	36	186	7	микроскопия +, C. neoformans	—	Амфотерицин В, первая доза – липосомальный АмВ, затем – флуконазол	жив, ремиссия
Oguzhan Sıtkı Dizdar , et al., 2012	55 лет, муж.	головные боли, лихорадка, кашель	Нет. Преднизолон в течение двух недель (60 мг в первые 3 дня), затем – 30 мг в связи с развитием гемолитической анемии	20	36	26	тест положительный	тест положительный	Амфотерицин В	умер
Описываемый случай	69 лет, муж.	нарушение координации, тактильные, слуховые и зрительные галлюцинации	ритуксимаб, лейкокеран, преднизолон	До 112 (лимф. – 86%)	179	7,4	микроскопия +, C. neoformans	—	Амфотерицин В, затем – флуконазол	жив, ремиссия

[18]. Антифунгальную терапию продолжают до стойкого купирования клинических признаков инфекции, устранения или стабилизации радиологических признаков, эрадикации возбудителя из СМЖ, крови и очагов поражения, а также завершения периода выраженной иммуносупрессии. Определение криптококкового антигена не является методом оценки эффективности лечения в связи с его длительным персистированием в СМЖ и сыворотке крови, даже, если оно было успешным. Через 2 недели адекватной антифунгальной терапии эрадикацию возбудителя из СМЖ отмечают у 60% больных, через 10 недель – у 70% [1, 17].

У наблюдаемого нами больного лечение также проводили в соответствии с международными стандартами [17, 19]. Первично был назначен амфотерицин В, однако в связи с развитием нефротоксичности, потребовалась коррекция дозы и назначение комбинированной терапии с флуконазолом, которую проводили до полной санации ликвора, что позволило добиться полного излечения микотического процесса.

Без терапии летальность при криптококковом менингоэнцефалите у больных СПИД достигает 100%, в период начального лечения умирает 10-25% больных, еще 30-60% – в течение первых 12 месяцев после лечения. У больных без ВИЧ летальность при криптококкозе составляет 20-30% и зависит от степени иммуносупрессии. Ухудшают прогноз у пациентов без ВИЧ-инфекции продолжение применения стероидов и иммуносупрессоров, прогрессирование гембластозов, онкологических процессов, почечная или печеночная недостаточность [1, 20, 21].

Мы провели обзор литературы, используя следующие ключевые слова: *cryptococcosis, meningoencephalitis, chronic lymphocytic leukemia, non- AIDS, without HIV, fluconazole*. За последние 20 лет мы обнаружили 8 статей, описывающих клинические случаи криптококкового энцефалита у больных хроническим лимфолейкозом (табл. 1).

Проведя анализ публикаций, мы выяснили, что все пациенты получали полихимиотерапию и/или глюкокортикостероиды. При исследовании СМЖ определяли высокое внутричерепное давление, высокий уровень белка и содержания лимфоцитов.

Диагноз ставили на основании данных микроскопии и культурального исследования. Неблагоприятными прогностическими факторами были: высокое внутричерепное давление, низкий уровень глюкозы в СМЖ, число лейкоцитов менее 20 в мл, выделение грибов при посеве крови и диссеминация патологического процесса. Также неблагоприятными факторами, влияющими на прогноз заболевания, наши зарубежные коллеги считали возраст старше 60 лет и наличие психических расстройств у больных.

У наблюдаемого нами пациента к моменту возникновения первых клинических признаков криптококкового менингоэнцефалита химиогормонотерапии не проводили. Вероятнее всего, фактором риска, в данном случае, являлось само по себе лимфопрлиферативное заболевание. В диагностике криптококкового менингоэнцефалита мы использовали стандартные серологические и микологические методы диагностики. Было проведено обследование для исключения диссеминации микотического процесса. Согласно данным из научной литературы, эрадикация возбудителя протекала в первые 2-3 недели. У наблюдаемого нами больного впервые возбудитель перестал выделяться из ликвора спустя 5 недель от начала антимикотической терапии. Несмотря на наличие целого ряда прогностически неблагоприятных факторов (возраст старше 60 лет, абсолютный лимфоцитоз, высокое внутричерепное давление, низкий уровень глюкозы в СМЖ), своевременно начатая антимикотическая терапия, коррекция давления СМЖ, были достигнуты эрадикация возбудителя и полная клиническая ремиссия криптококкового менингоэнцефалита.

ВЫВОДЫ

1. Криптококковый менингоэнцефалит – одна из наиболее часто встречающихся клинических форм криптококкоза у не-ВИЧ инфицированных больных.
2. Хронический лимфоцитарный лейкоз может быть одним из факторов риска развития криптококкоза.
3. Проведение адекватной антифунгальной терапии, коррекция внутричерепного давления позволяют сохранить жизнь иммунокомпрометированным пациентам.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. 2-е изд. – М.: Ви Жи Групп, 2008. – 336 с.
2. Nguyen M.H., Husain S., Clancy C.J., et al. Outcomes of central nervous system cryptococcosis vary with host immune function: results from a multi-center, prospective study // J. Infect. – 2010. – Vol. 61, №5. – P. 419-426.
3. Mwaba P., Mwansa J., Chintu C., et al. Clinical presentation, natural history and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions // Postgrad. Med. – 2001. – Vol. 77. – P. 769-773.
4. Ramos-e-Silva M., Lima C.M., Schechtman R.C., et al. // Clin. Dermatol. – 2012. – Vol. 30, №6. – P. 616-627.
5. Аравийский Р.А., Васильева Н.В., Климко Н.Н. Диагностика микозов – СПб.: СПбМАПО, 2004. – с. 185.
6. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group // CID. – 2008. – Vol. 46. – P. 1813-1821.
7. Chen S., Sorrell T., Nimmo G., et al. Epidemiology and Host and Variety-Dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 31. – P. 499-508.

8. Chayakulkeeree M., Perfect J.R. Cryptococcosis// Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2006. – Vol. 203. – P.507-544.
9. Heitman J., Kozel T., Kwon-Chung K.J., et al. *Cryptococcus neoformans*: from Human pathogen to Model Yeast// J. Heitman ASM Press, Washington, DC., 2010. – p. 620.
10. Alvarez M., Casadevall A. Phagosome extrusion and host-cell survival after *Cryptococcus neoformans* phagocytosis by macrophages// Curr. Biol. – 2010. – Vol. 7. – P. 2161-2165.
11. Aberg J.A., Powderly W.G. Cryptococcosis and HIV// WebSite – HIV InSite is a project of the UCSF Center for HIV Information. Copyright 2013, Regents of the University of California. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05-02-05>
12. Vilchez R.A., Fung J., Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview// Am. J. Transplant. – 2002. – Vol. 27. – P. 575-580.
13. Zhu L.P., Wu J.Q., Xu B., et al. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients in a Chinese tertiary care hospital, 1997-2007// Med Mycol. – 2010. – Vol. 48, №4. – P. 570-579.
14. Bogomolova T.S., Vasilyeva N.V., Vybornova I.V., et al. Susceptibility to fluconazole of *Cryptococcus neoformans* isolates from patients in Saint Petersburg, Russia // Mycoses: Diagnosis, Therapy and Prophylaxis of Fungal Dis. – 2013. – Vol. 56, №3. – P. 64.
15. Васильева Н.В., Клишко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации // Вестник СПбМАПО. – 2010. – Т. 2, №4. – С. 5-18.
16. Lin T.Y., Yeh K.M., Lin J.C., et al. Cryptococcal disease in patients with or without human immunodeficiency virus: clinical presentation and monitoring of serum cryptococcal antigen titers// J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2009. – Vol. 42, №3. – P. 220-226.
17. Perfect J.R., Dismukes W.E., Pappas P.G., et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America// CID. – 2010. – Vol. 50, №3. – P. 291-322.
18. Колбин А.С., Клишко Н.Н., Карабельская И.В. Клинико экономические аспекты применения противогрибковых средств (обзор литературы) // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2008. – №3. – С. 26-36.
19. Drgona L., Colita A., Klimko N., et al. Triggers for driving treatment of at-risk patients with invasive fungal disease// J. Antimicrob. Chemother. – 2013. – Vol.68, Suppl 3: iii17–iii24 doi:10.1093/jac/dkt391
20. Jongwutiwes U., Sungkanuparph S., Kiertiburanakul S. Comparison of clinical features and survival between cryptococcosis in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients// Jpn. J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 61, №2. – P. 111-115.
21. Xie S., Sao R., Braun A., Bottone E.J. Difference in *Cryptococcus neoformans* cellular and capsule size in sequential pulmonary and meningeal infection: a postmortem study // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 73, №1. – P. 49-52.

Поступила в редакцию журнала 26.11.13

Рецензент: М.А. Шевяков

