<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-147-149>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КАНДИДОЗНОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА

Ткач В.В., Бобрик Ю.В., Федосов И.Е., Федосов Е.И., Ткач А.В.

МА им. С.И. Георгиевского КФУ им. В.И. Вернадского, Симферополь

Нейромикозы (НМ), как проявление оппортунистических инфекций, являются важной клинической проблемой в связи с их ростом в структуре нейроинфекций и сложностью диагностики. Увеличение частоты встречаемости инвазивных форм микозов связано со снижением резистентности в связи с нерациональным использованием антибиотиков и химиотерапевтических препаратов, проводимыми трансплантациями органов и распространением ВИЧ-инфекции [1, 2].

Наиболее частыми этиологическими агентами НМ являются *Cryptococcus neoformans* var. *Neoformans* и грибы рода *Candida*. Основные клинические формы инвазивных НМ – менингиты и менингоэнцефалиты. [3, 4]. Ранняя диагностика НМ имеет большое значение в связи с наличием прямой корреляции между началом антимикотической терапии и уровнем смертности пациентов. В случае проведения адекватного лечения кандидозной инфекции в первые 2 суток показатель летальности составляет 40 %, позднее данного срока – 78 %.

В диагностике кандидоза ЦНС важно оценить возможные факторы риска грибковой инфекции, такие как длительная антибактериальная терапия, катетеризация мочевого пузыря, применение назогастрального зонда и центрального сосудистого катетера, полное парентеральное питание, ИВЛ, хирургическое вмешательство, продолжительное пребывание в лечебном учреждении, почечная недостаточность, длительные курсы лучевой, иммуносупрессивной терапии, прием глюкокортикоидов, сахарный диабет [5].

Гистопатологические и микологические методы исследования крови и ликвора являются золотым стандартом в постановке диагноза кандидоза [6]. Биохимические методы выступают дополнительными методами диагностики. Утвержденным и рекомендованным МЗ РФ в клинической практике является метод хроматографии с определением концентрации D-арабинитола и маннозы. В случае кандидозной инфекции отмечают повышение концентрации арабинитола, связанной с его гиперпродукцией микроорганизмами. Серологические методы диагностики инвазивного кандидоза основываются на определении антигена маннана (основного компонента клеточной стенки *Candida spp.*) и специфических антимикотических антител, повышает чувствительность (80 %) и специфичность (93 %) диагностики инвазивных микозов [1]. Наиболее достоверным и современным методом диагностики НМ является метод ПЦР крови и СМЖ с выявлением специфических участков ДНК определенного вида возбудителя [7].

Методы нейровизуализации (МРТ и КТ) имеют важное клиническое значение при установлении первичного диагноза и в дальнейшей дифференциальной диагностике повреждений мозга (лимфом), а так же мониторинге ответа на проводимую терапию. В случае кандидоза ЦНС центральное ядро ограниченной диффузии окружено кольцом усиленного МР-сигнала, что является индикатором воспалительного ответа. Кроме этого, на МРТ для инвазивных микозов характерна многослойность кольцевидных паттернов, что отличает их от бактериального поражения.

Амфотерицин В деоксихолат является стандартным антимикотическим средством в случае инвазивного кандидоза. Терапевтическая доза составляет 0,6-1,0 мг/кг/сут. Данный препарат является высокотоксичным [7]. Нефротоксичность амфотерицина В деоксихолата является главным противопоказанием его применения у лиц с почечной дисфункцией и при одновременном использовании других нефротоксических средств (аминогликозидов, циклоспоринов и др.) [8].

Разработаны три формы липид-ассоциированного амфотерицина В – липидный комплекс амфотерицина В (ABLC, Abelcet, Абелсет), коллоидная дисперсия амфотерицина В (Amphotec, Amphocil) и липосомальный амфотерицин В (AmBisome, амбизом), применяемые в случае непереносимости или фармакорезистентности к терапии амфотерицином деоксихолатом в качестве фармакологических средств 2 линии [8]. Средняя доза липид-ассоциированных форм амфотерицина В составляет 3-5 мг/кг/сут. На сегодняшний день только ABLC и липосомальный амфотерицин В рекомендованы к применению при инвазивном кандидозе [9].

Препараты амфотерицина В при НМ комбинируют с флуцитозином, обладающего низкой токсичностью. Комбинация флуцитозина и амфотерицина позволяет снизить терапевтическую дозу последнего, что соответственно уменьшает проявление токсических побочных эффектов и укорачивает продолжительность курса лечения. В качестве начальной терапии применяют амфотерицин В деоксихолат (0,7-1 мг/кг/сут) в сочетании с флуцитозином 25 мг/кг/ в четыре приема. Доза флуцитозина регулируется до достижения концентрации в сыворотке крови 40-60 мг/мл [6].

Флуконазол применяют с целью предупреждения рецидивов в течение не менее 4 недель после разрешения клинических проявлений инфекции в дозе 200 мг. При комбинированном применении данного препарата и зидовудина у иммунокомпрометированных ВИЧ-инфицированных больных, наблюдается снижение трансформации последнего в главный метаболит, что приводит к увеличению побочных эффектов последнего [7].

Рис. 1.

Приводим клинический случай проявлений кандидозного энцефалита у ВИЧ-инфицированного пациента.

Больной Л., 45 лет, поступил в ГБУЗ РК РКБ им. Н. А. Семашко с жалобами на головную боль, тошноту, рвоту, лихорадку и боли в крупных суставах конечностей, повышенную чувствительность к свету, сонливость, преходящее двоение в глазах.

Анамнез заболевания: с 2014 г. находился на учете по поводу ВИЧ-инфекции, с 2015 г. получал антиретровирусную терапию и проводились повторные курсы противотуберкулезной терапии. С 01.02.2017 стал дезориентированным, «начал заговариваться», доставлен в состоянии оглушения сознания в приемное отделение. Учитывая тяжесть состояния пациента был госпитализирован в реанимационное отделение.

Объективно: Субиктеричные кожные покровы, местами с багрово-цианотичным оттенком. Глубокое оглушение, дезориентированность во времени и месте. Температура тела 38,5 °С, АД 110/70 мм. рт. ст., ЧСС 84 уд/мин. Увеличены периферические лимфатические узлы (подмышечные, паховые). Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Край печени выступает на 3 см из-под края правой реберной дуги.

В неврологическом статусе: на фоне общемозговых симптомов (головная боль, рвота, светобоязнь) выявляются менингеальные знаки (ригидность мышц затылка и симптом Кернига положительный). ЧН – снижение остроты зрения, диплопия, элементы дизартрии и дисфагии, симптомы орального автоматизма выражены. Тетрапарез. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей торпидные, симптом Бабинского положительный с обеих сторон.

МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием («Гадовист» 5,0 мл). В белом веществе больших полушарий головного мозга, а также в продолговатом мозгу, мосту, среднем мозге и обоих полушариях мозжечка визуализируются множественные очаги округлой формы повышенной интенсивности на T2W и FLAIR размером 2-4 мм, без перифокального отека, ограничивающие диффузию (рис. 1А). С накоплением контрастного вещества в правой половине мозжечка, в правой лобной доле, а также в теменной доле слева определяются по одному очагу выпадения сигнала в режиме SWI размерами 2-7 мм (рис. 1Б). *Заключение:* МР-картина множественного мелкоочагового поражения вещества головного мозга (более вероятно, грибкового генеза).

В связи с наличием тромбоцитопении ЛП пациенту не проводилась. С диагностической целью проведена ПЦР и выявлены специфические для *C. albicans* последовательности ДНК, что позволило поставить диагноз кандидозного энцефалита.

Несмотря на проводимые лечебные мероприятия наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния больного. Нарастали явления дисфагии, в связи с чем больного перевели на зондовое питание, дыхание было спонтанное с инсуфляцией кислорода. Отмечена тенденция к артериальной гипотензии, тахикардии, диффузной мышечной атонии и арефлексии. В связи с прогрессированием сосудистой и дыхательной недостаточности больной был переведен на ИВЛ, на фоне нарастающего отека мозга зафиксирован летальный исход.

Литература

1. Сергеев, А. Ю. Грибковые инфекции: руководство для врачей / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев // М., 2008.
2. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. М.: Р. Валент. – 2010.
3. Лесовой, В. С. Микозы центральной нервной системы (обзор) / В. С. Лесовой, А.В. Липницкий // Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т.10, №1. – С. 3–6.
4. Рахманова, А. Г. Удельный вес микозов в структуре вторичных заболеваний у больных с ВИЧ/СПИДом/ А.Г. Рахманова, Ю.В. Лобзин, Е.В. Степанова// Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6, №1. – С. 9-12.
5. Климко, Н.Н. Перечень основных методов и критериев диагностики микозов/ Н. Н. Климко, Н. В. Васильева, Н.П. Елинов. СПб.: СПб МАПО, 2001.
6. Елинов, Н. П. Candida species и кандидемия. Состояние проблемы. /Н.П.Елинов // Проблемы медицинской микологии.— 2001. — Т.3, № 1. — С. 4-11.
7. Rex, J. H., Detection of amphotericin B-resistant Candida isolates in a broth-based system / J.H. Rex, C.R. Cooper, W.G. Merz, J.N. Galgiani, E.J. Anaissie // Antimicrob Agents Chemother. – 1995. – №39. –P. 906– 913.
8. Yoon S.A. High-frequency, in vitro reversible switching of Candida lusitanae clinical isolates from amphotericin B susceptibility to resistance/ S.A. Yoon, J.A. Vazquez, P.E. Steffan, J.D. Sobel, R. A. Akins // Antimicrob Agents Chemother. – 1999. – №43.- P. 836 – 845.
9. Clancy, C.J. Correlation between in vitro susceptibility determined by Etest and response to therapy with amphotericin B: results from a multicenter prospective study of candidemia/ C.J. Clancy, M.H. Nguyen // Antimicrob Agents Chemother. – 1999. – № 43. P. 1289–1290.