



Белорусский государственный
медицинский университет

Инфекции ЦНС у иммунокомпрометированных пациентов после трансплантации солидных органов:

ключевые возбудители, принципы лабораторно-
инструментальной диагностики, возможности терапии

Доцент Н.В.Соловей

08.10.2019

Какие ИДС предрасполагают к развитию оппортунистических инфекций НС?

- Пациенты с 4-ой клинической стадией ВИЧ-инфекции (уровень CD4 Т-лимфоцитов, как правило, $< 200/\text{мкл}$)
- **Реципиенты солидных органов** и гематopoэтических стволовых клеток, **находящиеся на иммуносупрессивной терапии**
- Пациенты со злокачественными новообразованиями (гемобластозами, лимфомами, солидными опухолями), в том числе получающие химиотерапию, лучевую терапию
- Получающие иммуносупрессивную, иммуномодулирующую терапию по поводу аутоиммунных заболеваний
- Первичные иммунодефицитные состояния

Особенности инфекций ЦНС у пациентов с ИДС

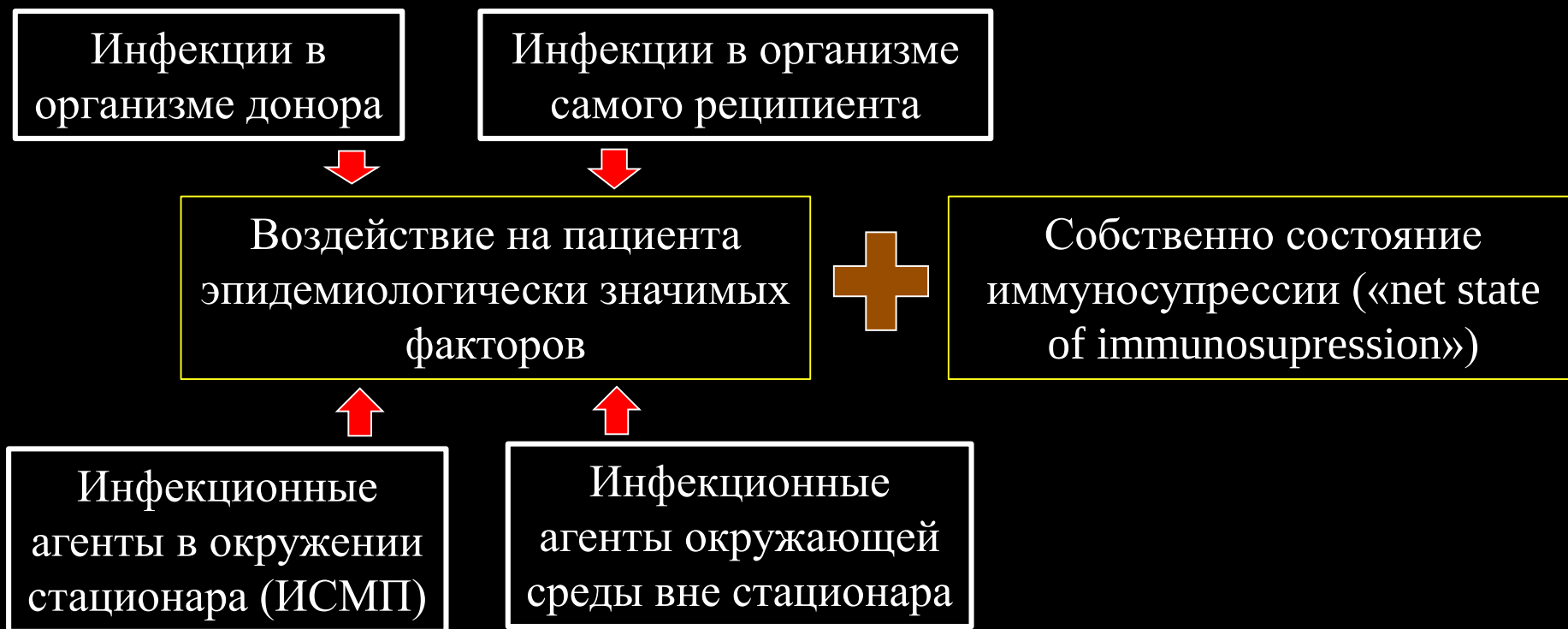
- часто отсутствие классических признаков инфекции (лихорадки, менингизма и т.д.), особенно у пациентов, получающих ГКС
- вероятность наличия нескольких возбудителей одновременно (феномен «зоопарка»)
- необычная вирулентность возбудителей, редко вызывающих тяжелые поражения НС у иммунокомпетентных пациентов (энтеровирус, вирус лихорадки Западного Нила, варицелла зостер вирус...)
- переменная эффективность вакцинации (ее наличие в анамнезе пациента не исключает вероятность нейроинфекции из-за субоптимального поствакцинального иммунного ответа)
- сходство нейроинфекций и неинфекционных поражений НС (лекарственная токсичность, инсульты, васкулиты, СВИС, реакции трансплантат против хозяина и т.д.)
- недостаточная специфичность доступных лабораторных и инструментальных методов исследования (часть инфекций и неинфекционных состояний могут имитировать друг друга по данным нейровизуализации)

Инфекции ЦНС у реципиентов солидных органов

Эпидемиология нейроинфекций у пациентов после трансплантации солидных органов

- До 30-60% пациентов после ТСО могут развить неврологические осложнения, из них **5-10% - инфекционные поражения НС**
- Наиболее часто оппортунистические поражения НС развиваются в период со 2 по 6 месяц от выполнения трансплантации, ведущие патогены – *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.*, *T.gondii*, *M.tuberculosis*, *Nocardia spp.*, JC вирус, варицелла зостер вирус
- Риск бактериального менингита после трансплантации солидных органов возрастает в 7 раз, спектр возбудителей шире (включает в том числе *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*)

Риск развития инфекций ЦНС у реципиентов солидных органов определяет:



Инфекционные агенты, которые потенциально могут быть получены реципиентом от донора

Бактерии	Грибы
Mycobacterium tuberculosis	Aspergillus spp.
Метициллин-резистентный S.aureus (MRSA)	Histoplasma capsulatum
Listeria monocytogenes	Coccidioides immitis
	Cryptococcus neoformans
	Zygomycetes (Mucor)
Вирусы	Простейшие
Цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барр	Babesia microti
Варицелла зостер вирус	Balamuthia mandrillaris
Вирусы гепатитов В и С	Plasmodium spp.
Вирус простого герпеса человека 1 и 2 типов	Naegleria fowleri
Вирус иммунодефицита человека	Toxoplasma gondii
Т-лимфотропный вирус человека (HTLV)	Trypanosoma cruzi
Вирус лимфоцитарного хориоменингита	
Вирус лихорадки Западного Нила	
Вирус бешенства....	

- отсутствие тестирования донора на наличие редких патогенов может приводить к их реактивации у реципиента на фоне иммуносупрессивной терапии
- описаны случаи трансмиссии вирусов лихорадки Западного Нила, бешенства, лимфоцитарного хориоменингита при трансплантации солидных органов
- инфекционное поражение ЦНС донора может маскироваться сопутствующими поражениями ЦНС (инсульт, кровоизлияние)
- необходим расширенный скрининг доноров на наличие потенциально фатальных инфекционных заболеваний, особенно в случае неясной причины смерти

Реактивация инфекций, имевшихся в организме реципиента до трансплантации

- Лабораторный скрининг пациентов, готовящихся к трансплантации, позволяет предсказать риск инфекционных поражений ЦНС в посттрансплантационном периоде
- Примеры:
 - IgG+ к вирусу простого герпеса или варицелла зостер вирусу → менингоэнцефалит ВПГ или ВЗВ-этиологии
 - IgG+ к *T.gondii* → токсоплазмозный менингоэнцефалит при наличии мультифокальных поражений типичной локализации на МРТ головного мозга
 - Колонизация дыхательных путей *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Nocardia* spp., подтвержденная микробиологически → менингит, абсцессы головного мозга (синдромы «легкие — головной мозг»)

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

- Длительные / множественные госпитализации до выполнения трансплантации + длительное / частое применение антибиотиков предрасполагает к колонизации реципиента полирезистентными микроорганизмами
- Манифестация инфекции часто происходит в посттрансплантационном периоде
- Эмпирическая антимикробная терапия инфекций ЦНС у реципиентов солидных органов должна учитывать данные о предшествующей колонизации и экспозиции антимикробными средствами

La Franca E. et al. Glob J Health Sci 2013; 5:11

Abrams D. et al. Crit Care 2014; 18:R38

Ariza-Heredia E. et al. Transpl Infect Dis 2012; 14:229

Bergamasco M. et al. Transpl Infect Dis 2012; 14:198

Инфекции в окружающей среде вне стационара

Фактор окружающей среды	Возбудитель
Контаминированная вода или пища	<i>Listeria monocytogenes</i>
Социальные контакты	ВЭБ, ЦМВ, другие вирусы
Работа в саду, на приусадебных участках	<i>B.burgdorferi</i> s.l. и другие клещевые инфекции, плесневые грибы, криптококк, вирус лихорадки Западного Нила,
Домашние животные	<i>Toxoplasma gondii</i> , криптококк
Путешествия	<i>Coccidioides immitis</i> и другие возбудители

Важен **детальный сбор** эпидемиологического **анамнеза** с перечислением всех потенциально значимых факторов окружающей среды

Иммуносупрессивное состояние реципиента

- Определяется рядом факторов:
 - **Режимом медикаментозной иммуносупрессии** (определяющий фактор)
 - риск инфекций зависит от вида и дозы иммуносупрессивных ЛС, а также последовательности их назначения
 - усиление иммуносупрессии в раннем посттрансплантационном периоде (индукционная терапия) или для лечения реакций отторжения увеличивает риск инфекций по сравнению со стабильными режимами иммуносупрессии
 - **подавление определенных звеньев иммунной системы ассоциировано с определенными инфекционными агентами**
 - **Сопутствующей патологией**
 - Цирроз, диабет, хроническая болезнь почек...
 - **Терапией в предтрансплантационном периоде:**
 - Глюкокортикостероиды, биологические агенты, цитостатики для лечения аутоиммунных заболеваний до трансплантации увеличивают чувствительность к инфекции

Время, прошедшее от выполнения трансплантации, позволяет спрогнозировать наиболее вероятные поражения ЦНС



Временной график (timeline) поражений нервной системы от
момента выполнения трансплантации солидного органа

Частота и время дебюта распространенных инфекционных поражений ЦНС у реципиентов солидных органов

Состояние	Приблизительная частота	Характерные сроки дебюта от момента выполнения трансплантации
<i>Aspergillus</i> spp.	0,2%	медиана 6 месяцев
<i>Cryptococcus</i> spp.	0,1%	медиана 19 месяцев
Эндемичные грибы	0,2%	медиана 12 месяцев
<i>Nocardia</i> spp.	< 0,01%	не определены
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)	до 0,03%	в среднем 12 месяцев
Другие плесневые грибы, включая мукор	0,04%	медиана 12 месяцев
ВЭБ-ассоциированный лимфопролиферативный синдром	0,1-0,75% (почки, печень) – до 3,75% (легкие, кишечник, трансплантация нескольких органов)	

Послеоперационный период (1-4 недели)

- при отсутствии иммуносупрессивной терапии до выполнения трансплантации или специфических факторов риска **оппортунистические инфекции не характерны**
- наиболее частые инфекционные осложнения: инфекции области хирургического вмешательства, *C.difficile*-ассоциированная инфекция, пневмонии, инфекции вследствие несостоятельности анастомозов
- в этот период могут дебютировать:
 - инфекции, вызванные нейротропными вирусами, полученные от донора (характеризуются крайне тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом)
 - инфекции, обусловленные колонизацией реципиента некоторыми микроорганизмами до выполнения трансплантации (пример: колонизация синусов аспергиллами и аспергиллез ЦНС)
 - инфекции вследствие контакта с нозокомиальными микроорганизмами (кондиционеры и *Legionella* spp. – обусловленная энцефалопатия, ремонт помещений и аспергиллез ЦНС)
- Гораздо **чаще характерны НЕИНФЕКЦИОННЫЕ неврологические поражения**, в том числе лекарственно-обусловленные

Ранние пострасплантационные синдромы (1-6 месяцев)

- **пик оппортунистических инфекций ЦНС!**
- многие оппортунистические нейроинфекции предотвратимы рутинной профилактикой:
 - ко-тримоксазол ежедневно – профилактика листериозных, токсоплазмозных, нокардиозных поражений ЦНС
 - профилактика ЦМВ инфекции – низкая вероятность ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, ВЗВ-ассоциированных поражений ЦНС
 - противогрибковая профилактика вориконазолом – низкий риск аспергиллеза ЦНС, криптококкового менингита, некоторых других грибов (кроме *Scedosporium* spp. и *Mucorales*)

McPhee L. et al. Transpl Infect Dis 2009;11:448

Keckich D. et al. Transplantation 2011; 92:88

Vikram H. et al. Curr Opin Organ Transplant 2009; 14:606

Miller R. et al. Am J Transplant 2013; 13(suppl 4):250

Huprikar S. et al. Am J Transplant 2013; 13(suppl 4):262

Поздние пострасплантационные синдромы (6 месяцев и более)

- Инфекции ЦНС вследствие распространенных в популяции возбудителей (ВПГ, *S.pneumoniae*), криптококка и инвазивных плесневых грибов
- При отсутствии вакцинации в анамнезе – риск кори, паротита и их неврологических осложнений
- Наличие инфекции другой локализации – «метастатическое» поражение ЦНС (аспергиллез синусов и инвазивный аспергиллез ЦНС, инфекционный эндокардит и абсцессы мозга, нокардиозные абсцессы легких и абсцессы мозга, манипуляции на ротовой полости и полимикробные абсцессы мозга и т.д.)
- Пациенты, требующие длительных интенсивных режимов иммуносупрессии, предрасположены к нехарактерным для данной фазы инфекционным поражениям ЦНС с атипичным течением (например, ПМЛ)

Обследование трансплантированных пациентов с симптомами поражения ЦНС

Детальное физикальное обследование, помимо неврологического осмотра, может помочь уточнить диагноз!

- Особое внимание — **структуры глаза, кожные покровы и слизистые, придаточные пазухи носа и легкие** (основные входные ворота для многих бактериальных и грибковых патогенов!), **сердце, позвоночник** (частые источники гематогенных инфекций ЦНС):
 - Исследование глазного дна позволяет предположить первичную лимфому ЦНС, ВЗВ или ЦМВ ретинит
 - Биопсия и морфологическое, микробиологическое, молекулярно-генетическое исследование патологических элементов на коже и слизистых — диагностика аспергиллеза, криптококкоза, поражений, вызванных ВПГ или варицелла-зостер вирусом, ВЭБ-ассоциированной лимфомы

Условный алгоритм расшифровки поражений ЦНС при ИДС

Лабораторные тесты и рутинные инструментальные исследования



Нейровизуализация: **МРТ предпочтительнее**, при невозможности – КТ головного мозга. **ОБЯЗАТЕЛЬНО С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ!!!**



Оценка противопоказаний (клинически, нейровизуализация) к люмбальной пункции



ЛЮМБАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ

Клинические противопоказания к выполнению ЛП

Класс А	Настоятельно рекомендуется выполнить нейровизуализационное исследование перед выполнением ЛП у пациентов с: -Очаговым неврологическим дефицитом (исключая парезы черепных нервов) -Впервые возникшими судорогами -Выраженным нарушением уровня сознания (ШКТ<10) -Тяжелым иммунодефицитным состоянием У пациентов, не имеющих вышеперечисленных признаков, выполнение нейровизуализации перед ЛП не рекомендуется
---------	---

- Другие (относительные) противопоказания к выполнению ЛП:
 - Тяжелые расстройства коагуляции
 - Инфекция в области предполагаемой ЛП
 - Нестабильность гемодинамики (септический шок)

Когда должны быть выполнена ЛП у пациентов, получающих антикоагулянты / антиагреганты?

Лекарственное средство	Через какой интервал времени от момента отмены ЛС и при каких условиях можно безопасно выполнить ЛП
Варфарин	3-7 дней, МНО должно быть менее 1,4 (витамин К для нормализации МНО при необходимости немедленной ЛП)
Новые пероральные антикоагулянты	48 ч (в зависимости от почечной функции)
Нефракционированный гепарин	4 часа (АЧТВ должно быть < 1,5 от верхней границы нормы)
Низкомолекулярный гепарин в терапевтической дозе	24 ч
НМГ в профилактической дозе	Выполнение ЛП безопасно
Аспирин	Выполнение ЛП безопасно
Клопидогрель	7 дней

Оптимальный для безопасной ЛП уровень тромбоцитов > 40X10⁹/л (< 20X10⁹/л – риск субарахноидальной гематомы)

Costerus J. et al. Lancet Neurology 2018; 17:268

Лабораторные тесты и инструментальные исследования

- клинический анализ крови с обязательным подсчетом гранулоцитов
- биохимический анализ крови с оценкой функции почек, печени, поджелудочной железы
- иммунограмма (В-, Т-клеточное звено, система комплемента)
- коагулограмма
- лекарственный мониторинг (сывороточная концентрация иммуносупрессантов и других лекарственных средств по необходимости)
- рентгенография органов грудной клетки
- электрокардиография

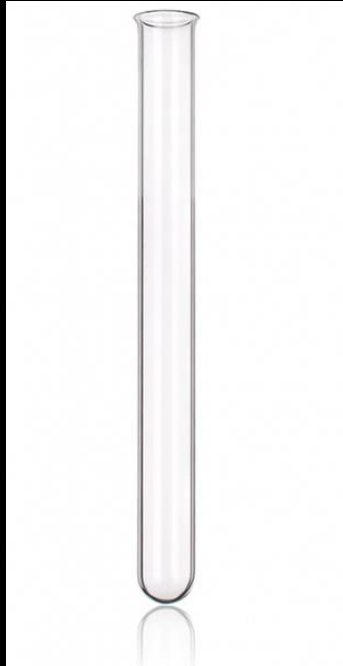
Микробиологические исследования

- Культуральные исследования (посев) крови, мочи, мокроты, соскобов пораженных участков кожи (в том числе на среды для грибов)
- ПЦР крови на ДНК ВЭБ, ЦМВ, по показаниям – на другие возбудители (по-возможности, с определением вирусной нагрузки – количества возбудителя в единице объема крови)
- Криптококковый антиген в сыворотке крови
- ИФА крови на IgG к JC-вирусу
- ИФА крови на IgG к *T.gondii*, ВЭБ, ЦМВ
- Галактоманнан (*Aspergillus* spp.), маннан (*Candida* spp.) сыворотки крови
- По показаниям:
 - парные сыворотки на титр антител к арбовирусам (в сезон подъема заболеваемости, в эндемичных регионах)
 - другие возбудители, эндемичные для региона (*Plasmodium* spp., *Trypanosoma cruzi*)

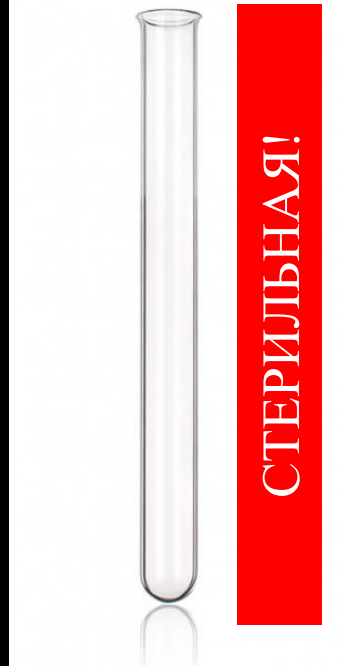
Спектр исследований ЦСЖ

- Общеклиническое исследование (подсчет и дифференциация плеоцитоза, белок, глюкоза, лактат)
- Скопия с окраской по Граму и тушью (на криптококк)
- Криптококковый АГ в ЦСЖ
- Бактериологический посев (обязательно в педиатрический флакон для бактериальной флоры, дополнительно – в специальные флаконы для микобактерий, грибов)
- ПЦР: ВПГ-1, ВПГ-2, ВЗВ, энтеровирусы, ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВЭБ, ЦМВ, *M.tuberculosis* (GeneXpert, Ultra GeneXpert), *C.neoformans*, JC-вирус, *Toxoplasma gondii*
- Интратекальные АТ к вирусу ЛЗН, ВЗВ, *B.burgdorferi* s.l.
- Галактоманнан и маннан в ЦСЖ
- Цитология / проточная цитометрия ЦСЖ
- При доступности – полное метагеномное секвенирование нового поколения (NGS)

Минимальный набор пробирок, который должен использоваться при выполнении люмбальной пункции



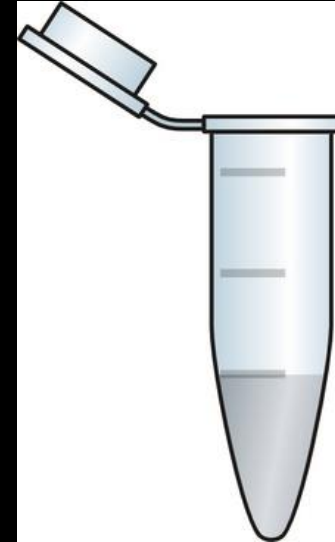
2,0 мл –
плеоцитоз и его
раскладка,
уровень белка,
глюкозы



от 0,5-1,0 мл – скопия с
разнообразными
окрасками, латекс-
тест на АГ
криптококка и другие
возбудители, посев на
селективные среды



2,0-2,5 мл –
бактериологический
ПОСЕВ (при отсутствии
флаконов для
гемокультиватора – в
обычную стерильную
пробирку)



1,0 мл –
пробирка типа
эппендорф –
ПЦР (до
транспортировки
– хранение в
условиях
холодильника)

Особенности интерпретации результатов нейровизуализации при ИСД

- Локализация очага поражения иногда позволяет предположить этиологию процесса!
- ГКС уменьшают выраженность контрастного усиления
- Диффузное усиление мозговых оболочек, имитирующее канцероматоз, или участки гиперинтенсивного сигнала в режиме FLAIR могут появляться после множественных судорожных приступов
- Диффузное усиление твердой мозговой оболочки может имитировать метастатическое поражение или гранулематозное заболевание, но наиболее часто связано с низким внутричерепным давлением после выполнения ЛП
- Гиперинтенсивный сигнал в области субарахноидального пространства может отражать наличие крови, инфекции или опухоли, а также появляться у пациентов на ИВЛ с высокой концентрацией кислорода во вдыхаемом воздухе

Ключевые возбудители и их неинфекционные «хамелионы» в зависимости от локализации очага поражения: **ОДИНОЧНЫЙ ОЧАГ В ГМ**

Инфекции:

- Абсцесс (неспецифический бактериальный)
- *Nocardia spp.*
- ВЭБ/Первичная лимфома ЦНС
- Нейроцистицеркоз
- Туберкулез

Неинфекционные состояния:

- Острый рассеянный энцефаломиелит
- Синдром восстановления иммунной системы (СВИС)
- Последствия лучевой терапии (псевдопрогрессия или обусловленный ею некроз)
- Опухоль

Ключевые возбудители и их неинфекционные «хамелионы» в зависимости от локализации очага поражения: **СИНУСИТ**

Инфекции:

- *Mucor* spp.
- *Aspergillus* spp.
- *Pseudomonas* spp.

Неинфекционные состояния:

- Опухоль

Ключевые возбудители и их неинфекционные «хамелионы» в зависимости от локализации очага поражения: ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Инфекции:

- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (JC-вирус)

Неинфекционные состояния:

- PRES (синдром обратимой задней энцефалопатии)
- ОРЭМ (острый рассеянный энцефаломиелит)
- СВИС
- Лекарственно-обусловленная токсичность
- Лучевые повреждения
- Реакция трансплантат против хозяина...

Ключевые возбудители и их неинфекционные «хамелионы» в зависимости от локализации очага поражения: ИНСУЛЬТ

Инфекции:

- Варицелла зостер вирус
- Васкулит вследствие инфекционного эндокардита
- *Aspergillus* spp.
- *Mucor* spp.
- Болезнь Чагаса

Неинфекционные состояния:

- Опухоль
- Коагулопатия
- Атеросклероз
- Повреждения, ассоциированные с лучевой терапией
- Токсичность метотрексата

Ключевые возбудители и их неинфекционные «хамелионы» в зависимости от локализации очага поражения: **ЛИМБИЧЕСКАЯ СИСТЕМА**

Инфекции:

- ВПГ-1,2
- ВГЧ-6

Неинфекционные состояния:

- AMPAR
- NMDAR
- VGKC
- Anti-Hu
- Anti-Ma2
- Повторяющиеся судороги

Ключевые возбудители и их неинфекционные «хамелионы» в зависимости от локализации очага поражения: **БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ**

Инфекции:

- Лихорадка Западного Нила
- Восточный / Западный лошадиный энцефалит
- ВЭБ
- *Toxoplasma gondii*
- Бешенство

Неинфекционные состояния:

- Опухоль

Ключевые возбудители и их неинфекционные «хамелионы» в зависимости от локализации очага поражения: **СТВОЛ МОЗГА**

Инфекции:

- *Listeria spp.*
- Варицелла зостер вирус
- Лихорадка Западного Нила
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- Криптококк
- Болезнь Уиппла

Неинфекционные состояния:

- Синдром Вернике
- Понтинный миелинолиз
- Anti-Hu
- Anti-Ma2
- Оптический нейромиелит

Ключевые возбудители и их неинфекционные «хамелионы» в зависимости от локализации очага поражения: **СПИННОЙ МОЗГ**

Инфекции:

- Варицелла зостер вирус
- ВПГ-2
- Лихорадка Западного Нила
- ВЭБ
- ВГЧ-7
- Энтеровирус 71 типа
- Шистосомиаз
- Эпидуральный абсцесс

Неинфекционные состояния:

- Повреждения, ассоциированные с лучевой терапией
- Дефицит витамина В12
- Метастазы

Необходим мониторинг ЭЭГ у пациентов с нейроинфекцией и судорогами!

- Судороги – частое осложнение нейроинфекций
- У части пациентов может иметься **неконвульсивный эпистатус** - нарушение или флуктуация уровня сознания требует выполнения ЭЭГ (особенно, если нельзя объяснить его изменениями в ЦСЖ и на МРТ)
- Судорожный синдром – частое осложнение нейроинфекций:
 - 42 последовательных пациента ОРИТ с нейроинфекцией
 - **судороги или пароксизмальные эпилептические разряды – до 50% пациентов**
 - у половины данных пациентов отсутствовала корреляция между клиническими проявлениями и изменениями на ЭЭГ
 - наличие патологических отклонений на ЭЭГ – независимый предиктор неблагоприятного исхода заболевания

Биопсия вещества и оболочек головного мозга

- Может быть показана в ситуации, когда польза от хирургического вмешательства значительно превышает потенциальные риски
- Позволяет получить биологических образец для уточнения этиологии разнообразных бактериальных, протозойных и грибковых поражений ЦНС с помощью:
 - Гистоморфологии
 - Культурального посева
 - Скопии с окраской различными красителями
 - Полимеразной цепной реакции в биоптате
 - Иммуногистохимии

Противомикробная терапия реципиентов солидных органов с инфекциями ЦНС

Общие принципы

- Эмпирическая противомикробная терапия начинается как можно раньше
- При неизвестной этиологии процесса используется противомикробная терапия с широким охватом ключевых возбудителей (*S.pneumoniae*, *L.monocytogenes*, *Cryptococcus neoformans*, ВПГ и другие герпес-вирусы), которая модифицируется впоследствии по мере получения результатов обследования пациента (деэскалационный принцип)
- Предпочтительнее использовать ЛС с бактерицидной и фунгицидной активностью и хорошей пенетрацией через ГЭБ
- В случае назначения антибиотиков дозы и кратность введения должны соответствовать рекомендуемым в практических руководствах

Пример схемы эмпирической терапии нейроинфекции неуточненного генеза у реципиента солидного органа

ганцикловир 5 мг каждые 12 ч внутривенно капельно +	{	ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, ВЗВ, ВГЧ- 6,7	{
меропенем 2,0 г каждые 8 ч внутривенно капельно + ванкомицин 15-20 мг/кг каждые 8 ч внутривенно капельно +			
липосомальный амфотерицин В 3- 5 мг/кг каждые 24 ч внутривенно + флуконазол 800- 1200 мг внутривенно ±	{	S.pneumoniae, L.monocytogenes, N.meningitidis, H.influenzae...	{
флуконазол 800-1200 мг внутривенно +			
ко-тримоксазол 15-20 мг/кг/сут ПО ТРИМЕТОПРИМУ перорально	{	Добавляется для индукционной терапии криптококкового менингита	{
	{	Тохорlasma gondii, Nocardia spp., возбудители бактериальных абсцессов	{

Этиотропная терапия инфекций ЦНС у реципиентов солидных органов (1)

Бактерии	Терапия
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Цефалоспорины III поколения + ванкомицин
<i>Neisseria meningitidis</i>	Цефалоспорины III поколения
<i>Haemophilus influenzae</i>	Цефалоспорины III поколения
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ампициллин или бензилпенициллин Альтернатива: ко-тримоксазол, меропенем
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Цефтриаксон
Полимикробные абсцессы головного мозга	Цефтриаксон + метронидазол
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	При отсутствии риска резистентности: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол

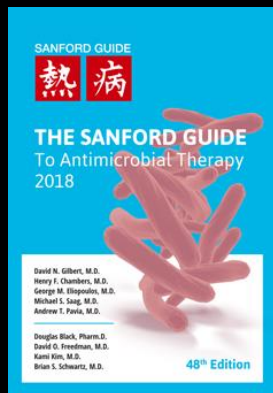
Правильные дозы антибактериальных ЛС!

Клиническая эффективность терапии менингита достижима только при **использовании адекватных суточных доз антибиотиков**
(это жизненно важно для пациента!!!)

Препарат	Суточная доза, в/в	Интервалы между введениями, ч
Бензилпенициллин	24 млн ЕД	4
Ампициллин	12 г	4
Цефотаксим	12 г	6
Цефтриаксон	4 г	12
Меропенем	6 г	8
Хлорамфеникол	4 г	6
Ванкомицин	15-20 мг/кг	8
Ко-тримоксазол	15-20 мг/кг (по триметроприму)	6-12

Вероятность клинической эффективности
меропенема при бактериальном менингите выше,
если использовать его в виде **продленных 4-х**
часовых инфузий

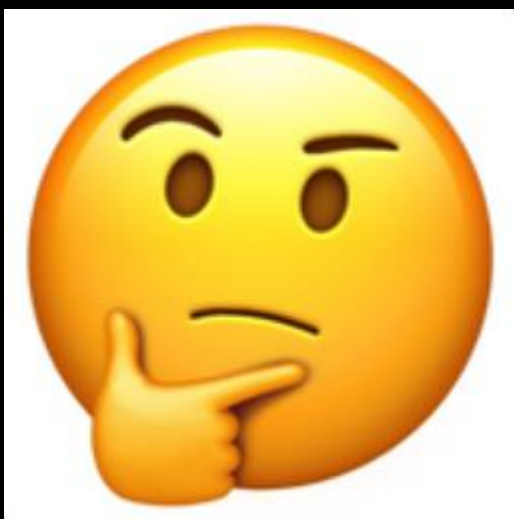
Вероятность достижения целевых
концентраций меропенема в ЦСЖ $> 90\%$
при использовании 2,0 г каждые 8 ч в виде
4-х часовых инфузий



Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization of
Meropenem in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Patients with
Meningitis after Neurosurgery

November 2016 Volume 60 Number 11

Cheng Lu,^{a,b} Yuyi Zhang,^{a,b} Mingyu Chen,^c Ping Zhong,^c Yuancheng Chen,^{a,b} Jicheng Yu,^{a,b} Xiaojie Wu,^{a,b} Jufang Wu,^{a,b}
Jing Zhang^{a,b}



Все ли так однозначно с
дозированием цефтриаксона
2,0 г каждые 12 ч при
лечении бактериального
менингита?

Adaptation of high-dose ceftriaxone administration scheme to the renal function



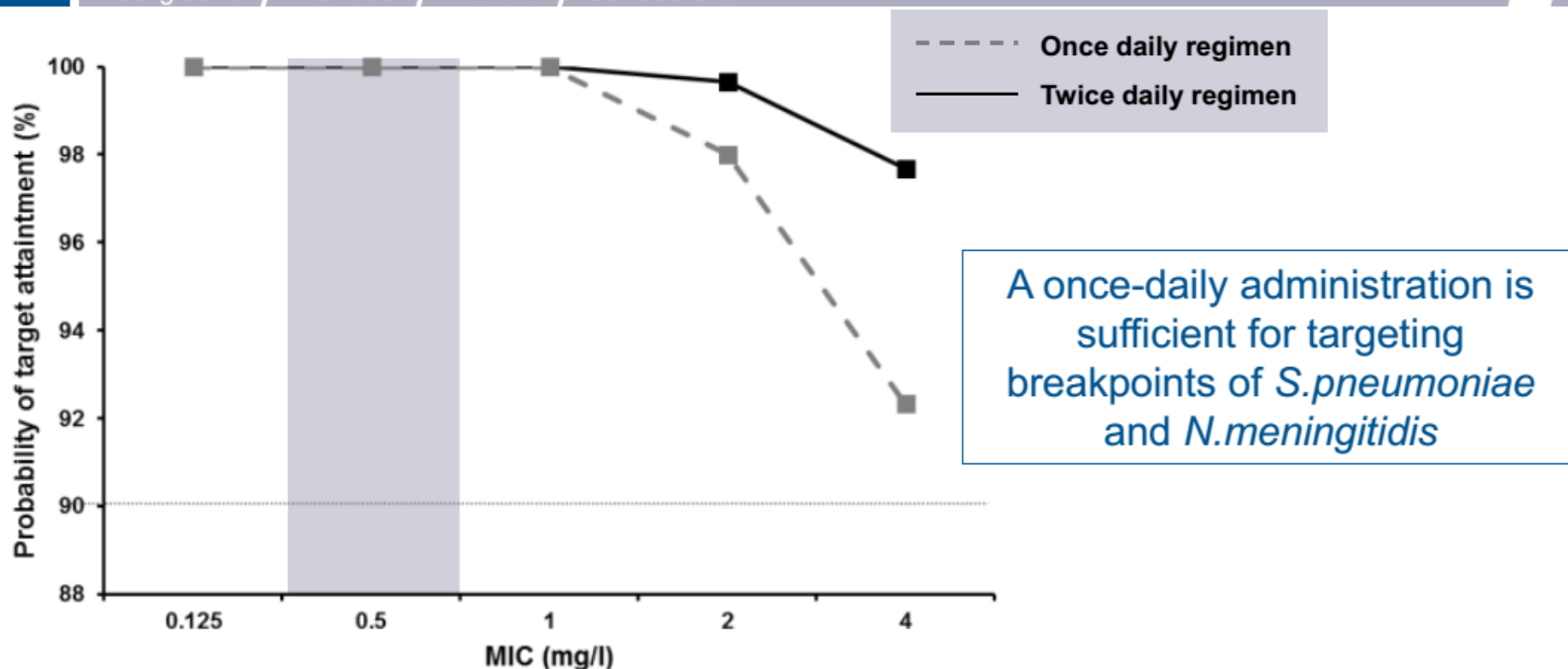
Pharmacokinetics part of “High-Dose Ceftriaxone in Central Nervous System Infections” a prospective multicentric cohort study.

Matthieu Grégoire ^(1,2), Eric Dailly^(1,2), David Boutoille ^(2,3), Denis Garot ⁽⁹⁾, Thomas Guimard ⁽⁴⁾, Louis Bernard ⁽⁸⁾, Pierre Tattevin ⁽⁷⁾, Yves Marie Vandamme ⁽⁶⁾, Jérôme Hoff ⁽⁵⁾, Florian Lemaître ⁽¹⁰⁾, Marie-Clémence Verdier ⁽¹⁰⁾, Guillaume Deslandes ⁽¹⁾, Dominique Navas ^(2,11), Nathalie Asseray ^(2,3)

- 196 пациентов
- анализ фармакокинетики цефтриаксона в высоких дозах (4 г или 75 мг/кг и выше) у пациентов с предполагаемым бактериальным менингитом
- расчет СКФ, определение уровня альбуминов крови
- оценка концентрации ЛС в плазме (общая и не связанная с белками фракции)
- методы популяционного фармакокинетического анализа

Glomerular filtration rate: 30 mL/min

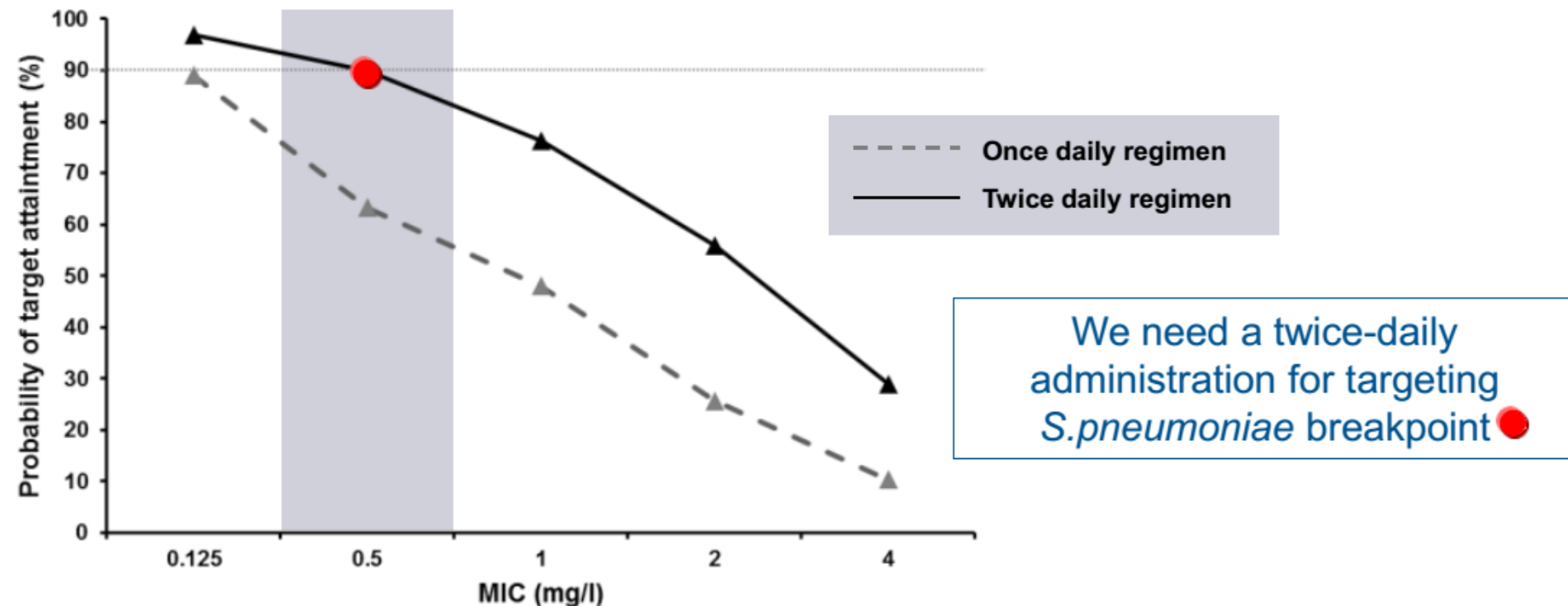
Background / Methods / Results / Conclusions



При СКФ 30 мл/мин однократный режим дозирования цефтриаксона достаточен для достижения целевых концентраций при менингите, вызванном *S.pneumoniae* и *N.meningitidis*

Glomerular filtration rate: 120 mL/min

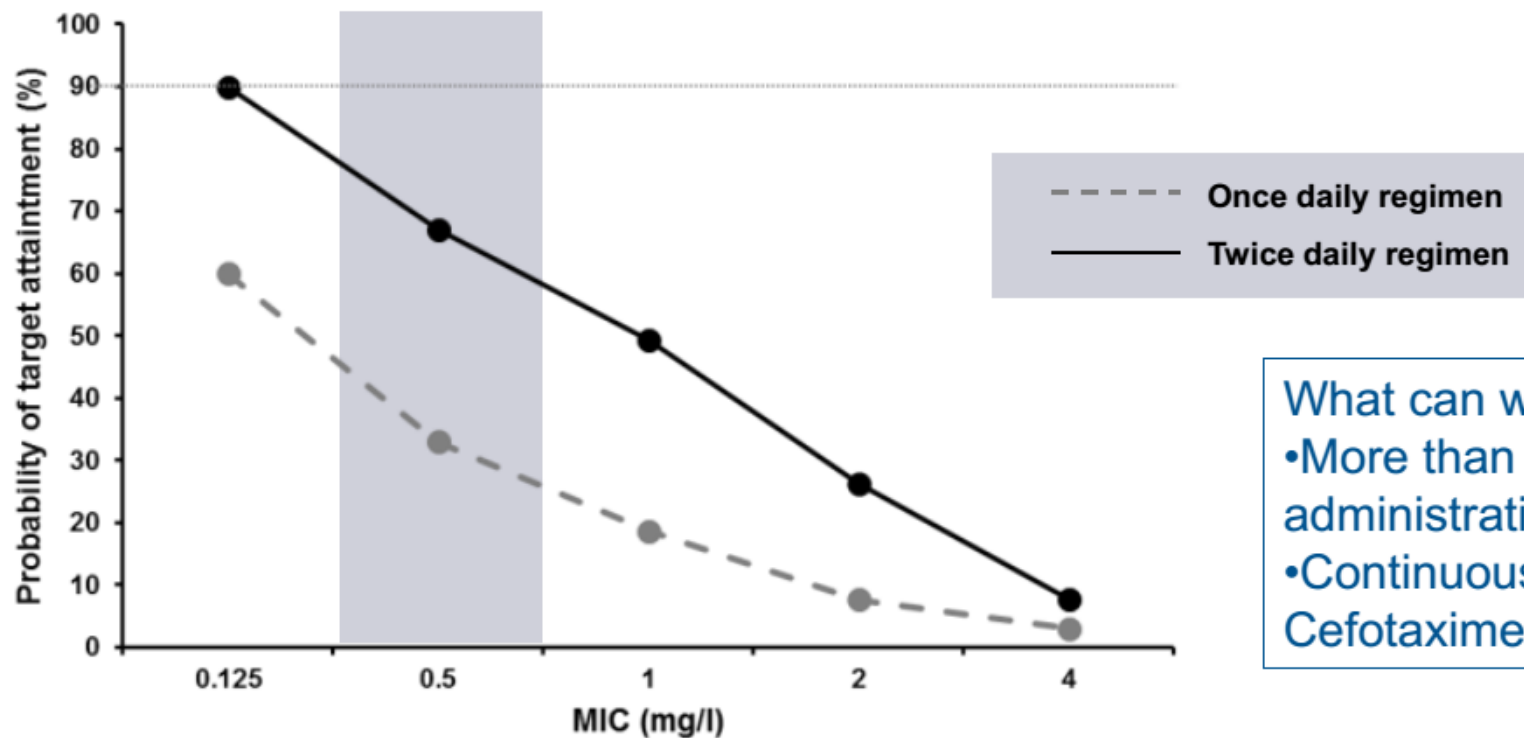
Background / Methods / Results / Conclusions



При СКФ 120 мл/мин необходим двукратный режим дозирования цефтриаксона для достижения целевых концентраций при менингите, вызванном *S.pneumoniae*

Glomerular filtration rate: 180 mL/min

Background / Methods / Results / Conclusions



What can we do?

- More than a twice-daily administration ?
- Continuous infusion with Cefotaxime ?

При СКФ 180 мл/мин необходим трехкратный (?) режим дозирования цефтриаксона / продленная инфузия цефотаксима (?) для достижения целевых концентраций при менингите, вызванном *S.pneumoniae*

Оценка эффективности АБТ при терапии менингита

1. Прежде всего, клиническая (разрешение лихорадки, интоксикационного синдрома, симптомов внутричерепной гипертензии)
2. При любых сомнениях – выполняем ЛП повторно
3. При контрольной ЛП (7-10 день терапии, раньше, если есть любые сомнения в эффективности АБТ):
 - значительное снижение плеоцитоза от исходных значений
 - превалирование лимфоцитов
 - уменьшение количества белка
 - нормализация глюкозы и лактата
 - отрицательный результат бактериоскопии и бактериологического посева

Результаты повторной ПЦР ЦСЖ могут некоторое время оставаться позитивными несмотря на гибель возбудителя!

Этиотропная терапия инфекций ЦНС у реципиентов солидных органов (2)

Вирусы	Терапия
Вирус простого герпеса 1 и 2 типов	Ацикловир внутривенно (альтернатива – ганцикловир внутривенно)
Варицелла зостер вирус	Ацикловир внутривенно (альтернатива – ганцикловир внутривенно)
Вирус Эбштейна-Барр, цитомегаловирус, другие герпес-вирусы	Ганцикловир ± фоскарнет
Энтеровирусы	Редукция иммуносупрессии, внутривенный нормальный иммуноглобулин человека в тяжелых случаях
Лихорадка Западного Нила	Редукция иммуносупрессии, внутривенный нормальный иммуноглобулин человека в тяжелых случаях
Простейшие	Терапия
<i>Toxoplasma gondii</i>	Триметоприм / сульфаметаксозол (ко-тримоксазол)

Сравнение противовирусной активности ацикловира и ганцикловира

Возбудитель	Ингибирующие концентрации, мкг/мл	
	Ацикловир	Ганцикловир
Вирус герпеса человека 1 типа	0,02-1,9	0,05-0,6
Вирус герпеса человека 2 типа	0,3-2,9	0,05-0,6
Вирус варицелла-зостер	0,8-5,2	0,2-2,8
Эпштейн-Барр вирус	1,6	1,5
Цитомегаловирус	2-57	0,2-2,8
Вирус герпеса человека 6 типа	7-23	0,3-7
Вирус герпеса человека 8 типа	15-17	0,9-1,4

Эквивалентны

Ганцикловир
>>
ацикловира

Церебральный токсоплазмоз: этиотропная терапия

- **Ко-тримоксазол** 10-15 мг/кг/сут ПО ТРИМЕТОПРИМУ (1 таб ко-тримоксазола 480 мг – 80 мг триметоприма, 400 мг сульфаметоксазола) в течение 6 недель после разрешения симптоматики заболевания (+ фолиевая кислота по 2 мг каждые 8 ч per os на время терапии и профилактики ко-тримоксазолом)
- **Пириметамин + сульфадiazин**, при аллергии на него – клиндамицин (пириметамин и сульфадiazин отсутствуют в РБ)
- Дексаметазон 4-8 мг каждые 6-8 ч при симптомах угрожающей дислокации
- ИВЛ при ШКТ < 8 баллов

Клиническая и МРТ-динамика от этиотропной терапии должна быть через 14 дней! (иначе дифференцируем с другими очаговыми поражениями ГМ)

Этиотропная терапия инфекций ЦНС у реципиентов солидных органов (3)

Грибы	Терапия
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Липосомальный амфотерицин В + флуцитозин для индукционной терапии Альтернатива: амфотерицин В деоксихолат + флуконазол
<i>Aspergillus species</i>	Вориконазол
<i>Coccidioides immitis</i>	Флуконазол
<i>Histoplasmosis capsulatum</i>	Липосомальный амфотерицин В
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Липосомальный амфотерицин В

Криптококковый менингит: принципы терапии

Стадия	Режим фармакотерапии	Длительность
Индукции	Липосомальный АмфоВ 3-6 мг/кг/сут или АмфоВ деоксихолат 0,7-1,0 мг/кг/сут + флуцитозин 100 мг/кг ежедневно per os (75 мг/кг в/в)	ВИЧ+ пациенты: 2 недели Пациенты после трансплантации: ≥ 2 недель Для всех остальных пациентов: 4-6 недель
Консолидации	Флуконазол 400-800 мг/сут У ВИЧ+ пациентов, инициировать ВААРТ на 4 неделе	8 недель
Поддержания = вторичная профилактика	Флуконазол 200 мг/сут У ВИЧ+ пациентов возможно отмена поддерживающей терапии при CD4+ > 100/мкл и супрессированной вирусной нагрузке ВИЧ	≥ 12 месяцев

Индукционная терапия в условиях ограниченных ресурсов

- Если флуцитозин недоступен:

- Амфотерицина В деоксихолат 0,7-1,0 мг/кг/сут в/в + флуконазол 800-1200 мг/сут

Длительность: 2 недели (даже 1 неделя с АмфоВ лучше, чем вообще без него)

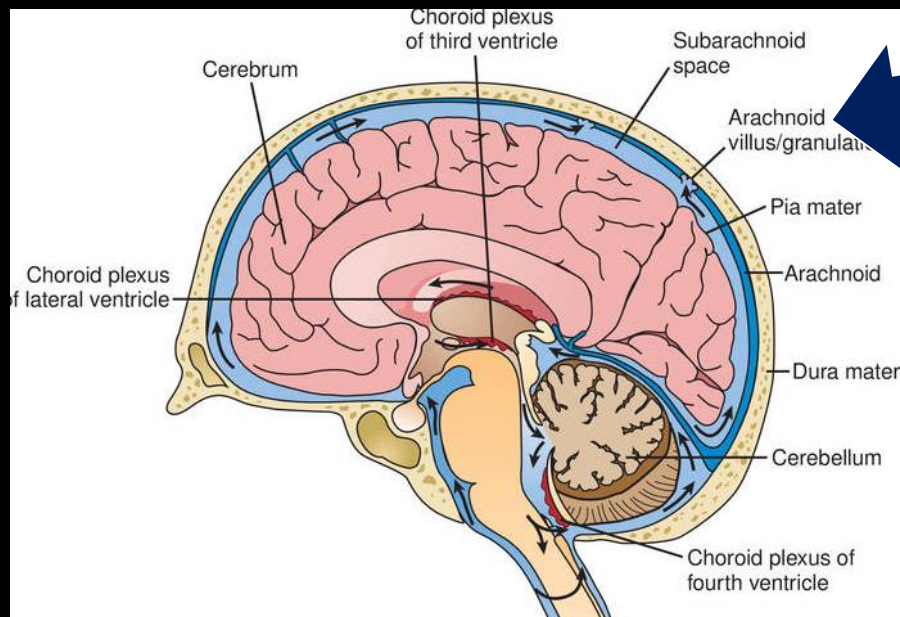
- Если не доступен амфотерицина В деоксихолат:

- Флуконазол 1200 мг/сут + флуцитозин 100 мг/кг/сут per os (если доступен)

- А если флуцитозин недоступен?

Длительность: 2 недели

При терапии криптококкового менингита **жизненно важен контроль внутричерепной гипертензии!**



Блокада реабсорбции
ЦСЖ живыми или
погибшими
криптококками и/или их
полисахаридом на уровне
арахноидальных
грануляций и других мест
реабсорбции ЦСЖ

- Уровень внутричерепной гипертензии прямо ассоциирован с летальностью; может нарасти не сразу, иногда после инициации успешной терапии
- **Не эффективны: осмодиуретики, ГКС**
- Эффективны: серийные терапевтические ЛП (до 10-15 мл ЦСЖ за 1 ЛП безопасно для большинства пациентов)



Уменьшать ли иммуносупрессию у реципиентов солидных органов, развивших нейроинфекцию?

- Решение о редукции иммуносупрессии должно быть индивидуализировано (польза показана для ВЭБ-ассоциированного посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, энтеровирусного энцефалита, энцефалита, вызванного вирусом лихорадки Западного Нила)
- При уменьшении иммуносупрессии возникают риски отторжения транспланта, усиления воспаления и отека мозга и/или развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (СВИС, описан у реципиентов солидных органов в отношении ЦМВ, туберкулеза, криптококкоза)
- Продолжение терапии ГКС без снижения суточной дозы или даже с ее увеличением часто может быть оправдано:
 - менингит, вызванный *S.pneumoniae*
 - персистирующая гипотензия вследствие надпочечниковой недостаточности, обусловленной инфекцией
 - профилактика развития СВИС при его высоком риске

Когда реципиенту солидного органа с нейроинфекцией не обойтись без помощи нейрохирурга?

- ✓ выраженная гидроцефалия, не купируемая консервативно, - показание для шунтирования, постановки датчика мониторинга внутричерепного давления (часто при криптококковом менингите)
- ✓ остро развившаяся гидроцефалия вследствие внутрижелудочкового расположения очагов инфекции или разрыва абсцессов, блокирующих ток ЦСЖ - показание для экстренного нейрохирургического вмешательства
- ✓ неконтролируемый консервативно отек мозга – хирургическая декомпрессия
- ✓ хирургическое удаление бактериальных абсцессов или грибковых поражений паренхимы мозга – часто необходимо для контроля за инфекцией, получения образца для микробиологического исследования, дифференциальной диагностики с неинфекционными поражениями нервной системы

На заметку

- ✓ Инфекционные поражения ЦНС у реципиентов солидных органов могут быть вызваны широким спектром возбудителей, значительно отличающимся от возбудителей аналогичных состояний у иммунокомпетентных пациентов
- ✓ Клинические проявления нейроинфекций у иммунокомпрометированных пациентов могут быть смазанными
- ✓ Быстрая расшифровка этиологии требует использования всего комплекса доступных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также тесного мультидисциплинарного взаимодействия
- ✓ Объем диагностики и противомикробной терапии определяется временем от проведенной трансплантации, режимом иммуносупрессии, клинической картиной и имеющимися результатами лабораторно-инструментальных исследований
- ✓ При неясном диагнозе противомикробная терапия назначается как можно раньше и должна быть направлена в отношении всего спектра потенциальных возбудителей с последующей модификацией по мере получения новых результатов лабораторно-инструментальной диагностики

Кафедра
инфекционных
болезней БГМУ

www.infectology.bsmu.by –
официальный сайт кафедры

"Зона ясности: C.difficile-ассоциированная инфекция"

C.difficile - это...

- частая причина антибиотик-ассоциированной диареи (15-25%)
- основная причина псевдомембранозного колита, в ряде случаев приводящая к токсическому мегаколону, перфорации толстой кишки и развитию перитонита
- ведущий возбудитель инфекционной диареи в США и Европы в структуре внутрибольничных возбудителей
- заболевание, рецидивирующее у каждого пятого пациента и проявляющееся жизнеугрожающими осложнениями у каждого десятого заболевшего
- серьезная проблема для инфекционного контроля в учреждениях здравоохранения в связи с крайней устойчивостью возбудителя в окружающей среде и легкой трансмиссией между пациентами и персоналом

Сотрудники кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета продолжают проект **"Зона ясности"**, посвященный актуальным вопросам инфекционной патологии и этиотропной терапии инфекционных заболеваний.

Второй цикл **"Зона ясности: C.difficile-ассоциированная инфекция"** состоит в серии семинаров с сотрудниками организаций здравоохранения, сталкивающихся в своей клинической практике с антибиотик-ассоциированной диареей, вызванной C.difficile, и другими тяжелыми, осложненными и рецидивирующими формами данного

- Новости сайта
- Контактная информация
- Форум
- История кафедры

- работа
- Научно-исследовательская работа
- Лечебно-консультативная работа

- Информация для студентов
- Информация для интернов
- Практикующему врачу
- Юмор
- Полезные ссылки
- Библиотека материалов
- Карта сайта
- Фотоальбомы

Статистика

Всего	166 242
Hits	234
Months	66

-статьи и монографии

-презентации
выступлений

- видеолекции

-инструкции по
применению

-методические

- материалы клинических
разборов

- нормативные
документы

**ДЛЯ КАЖДОГО
ПРАКТИКУЮЩЕГО
ВРАЧА**