

© Коллектив авторов, 2012

А.Б. ПЕРЕГУДОВА², Т.Н. ЕРМАК¹, В.И. ШАХГИЛЬДЯН¹, О.Ю. ШИПУЛИНА¹, Д.Б. ГОНЧАРОВ³**ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ В СТРУКТУРЕ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**¹ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва;² Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы;³ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва

Цель исследования. Определение частоты развития церебрального токсоплазмоза (ЦТ) среди всех поражений головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией, его клинических и диагностических критериев.

Материалы и методы. В течение 7 лет (2003–2009 гг.) наблюдали 458 больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4В (СПИД) с поражением центральной нервной системы. Использовали микроскопическое и бактериологическое исследование ликвора, определяли наличие в нем ДНК *T. gondii*, *M. tuberculosis*, вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса 6-го типа, вируса ветряной оспы, *Cr. neoformans*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*. В крови и ликворе определяли антитела классов IgM и IgG к *T. gondii* с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа, проводили магнитно-резонансную томографию головного мозга.

Результаты. ЦТ был ведущей причиной неврологической патологии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (34,7% случаев поражения головного мозга). У 11,5% пациентов он протекал в виде генерализованного процесса с вовлечением головного мозга, легких, сердца, печени, глаз. Нередко отмечалось сочетание ЦТ с ЦМВ-инфекцией, а также с туберкулезом и другими вторичными поражениями.

Заключение. В диагностике ЦТ, кроме основных клинических, позволяющих предположить этот диагноз, но отнюдь не патогномоничных признаков, имеют значение данные магнитно-резонансной томографии. Наличие IgG к *T. gondii* в высокой и средней концентрациях в сыворотке крови имеет диагностическую значимость, что может быть использовано в качестве вспомогательного метода для подтверждения диагноза.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, поражение центральной нервной системы, церебральный токсоплазмоз.

А.В. PEREGUDOVA², Т.Н. ЕРМАК¹, В.И. ШАХГИЛЬДЯН¹, О.Ю. ШИПУЛИНА¹, Д.Б. ГОНЧАРОВ³**CEREBRAL TOXOPLASMOSIS IN THE PATTERN OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM LESION IN HIV-INFECTED PATIENTS**¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare, Moscow;²Infectious Diseases Hospital Two, Moscow Healthcare Department;³N.F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective. To define the incidence of cerebral toxoplasmosis (CT) among all brain lesions in HIV-infected patients and its clinical and diagnostic criteria.

Subjects and methods. 458 patients with Stage 4B HIV infection (AIDS) with central nervous system involvement were followed up for 7 years (2003–2009). The authors used cerebrospinal fluid microscopic and bacteriological assays for DNA of *T. gondii*, *M. tuberculosis*, herpes simplex virus (HSV) types 1 and 2, cytomegalovirus (CMV), HSV type 6, varicella-zoster virus, *Cr. neoformans*, *C. albicans*, *C. glabrata*, and *C. krusei*. Blood and CSF were tested for IgM and IgG *T. gondii* antibodies, by using the indirect immunofluorescence test and enzyme immunoassay; brain magnetic resonance imaging was carried out.

Results. In patients with late-stage HIV infection, the principal cause of neurological diseases was CT (34.7% of brain lesion cases). In 11.5% of the patients, it ran as a generalized process involving the brain, lung, heart, liver, and eyes. There was commonly CT concurrent with CMV infection, as well as with tuberculosis and other secondary lesions.

Conclusion. Of concern in the diagnosis of CT are magnetic resonance imaging data in addition to the major clinical evidence suggesting this diagnosis, rather than pathognomonic signs. *T. gondii* IgG at high and average serum concentrations is of diagnostic value, which may be used as an auxiliary method to confirm the diagnosis.

Key words: HIV infection, central nervous system lesion, cerebral toxoplasmosis.

В РФ постоянно наблюдается рост числа больных ВИЧ-инфекцией, в том числе больных с клиническими проявлениями заболевания. Так, по данным формы государственного статистического наблюдения № 61, в 2005 г. число больных ВИЧ-инфекцией с проявлениями вторичных заболеваний составляло 16 970 человек, из них у 3051 были поздние стадии – 4В, 5 (СПИД), а уже через 5 лет – в 2010 г. – эти показатели увеличились до 62 579 и 18 183 соответственно, т. е. число больных на поздних стадиях болезни выросло почти в 6 раз. Растет и доля пациентов, поступающих в стационар на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, у которых она диагностирована впервые, т. е. при развитии тяжелых проявлений вторичных поражений (23% в 2003 г. и 40,6% в 2009 г.), причем умирают 19,4% из них [1]. Растет также число больных с поражением центральной нервной системы (ЦНС). Диагностика многих вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией, в том числе протекающих с поражением ЦНС, представляет особую сложность. Отсутствие патогномичных симптомов, необходимость проведения дорогостоящих инструментальных и лабораторных методов обследования (и не всегда доступных в регионах страны) для расшифровки причины заболевания часто приводят к поздней постановке диагноза и неэффективности этиотропной терапии. Клинически неврологическая симптоматика у больных ВИЧ-инфекцией распознается реже по сравнению с выявлением морфологических изменений в ткани мозга. Согласно данным литературы, признаки поражения ЦНС обнаруживают при клиническом обследовании только в 30% случаев, тогда как при патологоанатомических исследованиях – в 80% [2]. Церебральный токсоплазмоз (ЦТ) входит в число ведущих вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией в РФ, отличается тяжелым течением, склонностью к рецидивам и частыми летальными исходами, что связано с поздней диагностикой и низкими параметрами иммунитета пациентов [3, 4].

Цель настоящего исследования – определение частоты развития ЦТ среди всех поражений головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией, его клинических и диагностических критериев.

Материалы и методы

В течение 7 лет (2003–2009 гг.) проводили клиническое наблюдение 458 больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4В (СПИД) с поражением ЦНС, госпитализированных в специализированное отделение ИКБ № 2 Москвы. Средний возраст больных составил $32,7 \pm 1,7$ года, мужчин было 338 (73,8%), женщин – 120 (26,2%). Кроме стандартных лабораторных исследований крови и мочи больным проводили диагностическую люмбальную пункцию с оценкой показателей общего и биохимического состава ликвора, его анализ на наличие ДНК *T. gondii*, *M. tuberculosis*, вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, цито-

мегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса 6-го типа, вируса ветряной оспы, *Cr. neoformans*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, а также микробиологическое исследование на кислотоустойчивые бактерии и криптококки, грибы рода *Candida*, бактерии. У всех пациентов с количеством CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл проводили поиск ДНК ЦМВ с определением ее концентрации в цельной крови. Использовали ПЦР-тест-системы производства Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора («АмплиСенс *Toxoplasma gondii*», «АмплиСенс® CMV-Скрин-Титр-FRT» и др.). В крови и ликворе определяли наличие антител классов IgM и IgG к *T. gondii* с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием тест-систем «Токсопластрид М», «Токсопластрид G», «Токсофлюоскрим» производства «Ниармедик+». Низкими титрами антител класса IgG к *T. gondii* считали 1:16–1:32 (РНИФ) и 1:400–1:1600 (ИФА), средними – 1:64–1:128 и 1:3200–1:6400, высокими – более 1:256 и более 1:6400 соответственно. Показатели системы иммунитета определяли методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител. С диагностической целью, а также для контроля эффективности терапии всем больным проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга.

Результаты и обсуждение

Структура поражения ЦНС у стационарных больных ВИЧ-инфекцией представлена в таблице. За годы наблюдения значительно выросло число больных с патологией ЦНС, так же как и число больных с ЦТ: в 2009 г. оно составило 8,5% от числа больных с поздними стадиями болезни и 30% от числа больных с поражением ЦНС. ЦТ был самой частой причиной патологии ЦНС: он диагностирован у 34,7% больных, в период наблюдения был выявлен у 156 пациентов. В 18 (11,5%) случаях он протекал в виде генерализованного процесса с вовлечением не только головного мозга, но и легких (38%), сердца (33,3%), печени (14,3%), глаз (14,3%). У 3 человек было отмечено сочетанное поражение головного мозга, сердца и легких. В 80% случаев заболевание начиналось постепенно: в течение 1–2 мес больных беспокоили выраженная общая слабость, адинамия, постоянное повышение температуры тела до 38–40 °С, слабость в конечностях, снижение памяти. У 50% больных были головные боли различной интенсивности. В периоде разгара заболевания преобладали признаки тяжелого поражения головного мозга, характер которых зависел от локализации патологического процесса. Только 20% больных (или их родственники) заявляли об остром начале болезни (на самом деле это были пациенты – активные потребители психотропных препаратов, которые, видимо, замечали ухудшение самочувствия лишь за 1–2 нед до госпитализации, т. е. в разгар

Таблица. Сравнительная структура поражений ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в ИКБ № 2 Москвы

Показатель	2003 г.		2009 г.	
	абс.	%	абс.	%
Общее число больных	502	100	1070	100
Число больных на стадии 4В (СПИД)	114	23	405	38
Поражение ЦНС (% от общего числа больных)	24	4,7	124	11,6
ЦТ	6	25**	21	17*
ЦМВ-энцефалит	1	0,9* 4**	2	0,45* 1,6**
Туберкулезный менингоэнцефалит	4	3,5* 16,6**	23	18,6**
Криптококковый менингоэнцефалит	—	—	6	1,4* 4,8**
Кандидозный менингоэнцефалит	2	1,7* 8,3**	0	—
Лимфома ЦНС	1	0,9* 4**	3	0,7* 2,4**
Астроцитоза	—	—	0	—
Острое нарушение мозгового кровообращения	2	8,3**	1	0,8**
Очаговые поражения ЦНС неясной этиологии	2	1,7* 8,3**	0	2* 7,2**
Многочаговая лейкоэнцефалопатия	1	0,9* 4**	—	—
Менингит или менингоэнцефалит неясной этиологии	3	2,6* 12,5**	8	1,8* 6,4**
Нейросифилис (менингит)	1	0,9* 4**	1	0,2* 0,8**
Сепсис, вторичный гнойный менингит	1	4**	21	16,9**
ВИЧ-энцефалит	—	—	6	1,4* 4,8**
Продуктивный лептоменингит и подострый энцефалит	—	—	7	1,6* 5,6**

* — от числа больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4В (СПИД);

** — от числа больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС.

болезни). Почти все больные были переведены из других стационаров, куда их госпитализировали с различными направительными диагнозами: «шизофрения», «опухоль мозга», «нарушение мозгового кровообращения», «очаговое поражение ЦНС», «сепсис», что свидетельствовало о трудности клинического распознавания токсоплазмозного поражения ЦНС. У всех больных отмечали сильную заторможенность, у половины — выраженную сонливость. У 65% пациентов были выявлены гемипарезы, у 50% — очаговые симптомы: парезы лицевого нерва, дизартрия, сенсорная афазия. Генерализованные тонико-клонические судороги либо изолированные судороги верхних или нижних конечностей имели место у 6% больных. У большинства пациентов развились выраженные нарушения психического статуса: снижение памяти, не критичность к своему состоянию, у ряда больных — дезориентация в месте и времени, слуховые или зрительные галлюцинации. При анализе состава ликвора более чем у половины (55%) больных

зафиксирован нормальный цитоз, у 35% — двузначный цитоз с количеством лейкоцитов до 50 клеток/мкл, у 10% — выраженный цитоз (50–180 лейкоцитов в 1 мкл), преимущественно с лимфоцитарным составом. У 75% пациентов были умеренное или значительное повышение содержания белка в ликворе (до 2 г/л) и положительная реакция Панди. У 25% больных патологических изменений в ликворе не было. В клинических и биохимических анализах крови существенных отклонений лабораторных показателей от нормы у больных не обнаружено. При исследовании иммунного статуса у 44 (78%) пациентов количество CD4-лимфоцитов в крови составило менее 50 клеток/мкл, у 10 (17%) — от 50 до 100 клеток/мкл и только у 3 (5%) — 210–230 клеток/мкл. Эти цифры согласуются с данными зарубежных авторов о крайне редких случаях развития ЦТ при уровне CD4-лимфоцитов выше 200 клеток/мкл [5–8]. Специфические антитела класса IgG к *T. gondii* были выявлены в крови больных токсоплазмозом в 87% случаев методом РНИФ и в 94%

случаев методом ИФА, в то время как у больных с иной этиологией поражения ЦНС — только в 31% (РНИФ) и 29,5% случаев (ИФА). При этом у больных токсоплазмозом антитела класса IgG в высокой и средней концентрациях были обнаружены в 73% случаев методом РНИФ и в 69% случаев — ИФА, при отсутствии токсоплазмоза — только у 12 и 9% больных соответственно. Лишь у 3 больных ЦТ специфических IgG антител не было, поэтому их отсутствие свидетельствует о малой вероятности заболевания, но не полностью исключает его в связи с возможностью развития острого токсоплазмоза во время заражения на фоне ВИЧ-инфекции. Специфические антитела класса IgM в сыворотке крови были выявлены при использовании ИФА лишь у 8% больных (у всех был ЦТ). При исследовании ликвора обоими методами специфические IgG-антитела выявили только у 21% больных (у всех был ЦТ). Специфические антитела класса IgM не были обнаружены в ликворе ни в одном случае. Клиническая чувствительность наличия специфических антител класса IgG в сыворотке крови без учета титров составила 87,5% (РНИФ) и 93,8% (ИФА), клиническая специфичность — 69,3% (РНИФ) и 70,7% (ИФА). Диагностическая чувствительность высоких и средних титров антител класса IgG в крови составила 72,9% (РНИФ) и 68,7% (ИФА), клиническая специфичность — 88% (РНИФ) и 90,7% (ИФА). Клиническая чувствительность обнаружения специфических антител класса IgM в сыворотке крови и антител класса IgG в ликворе оказалась очень низкой — 8,3 и 22,5% соответственно, хотя специфичность обоих маркеров была 100%. Частота обнаружения ДНК *T. gondii* в ликворе среди больных токсоплазмозом составила 42,9%. случаев выявления ДНК *T. gondii* у больных с иной этиологией поражения головного мозга не было.

У всех больных при проведении МРТ в полушариях мозга или мозжечке чаще выявляли множественные очаги с перифокальным отеком и накоплением контрастного препарата по периферии.

У многих больных ЦТ протекал в виде микст-инфекции, сочетаясь с различными вторичными поражениями, что делало клиническую диагностику еще более трудной. Сочетание токсоплазмоза и манифестной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) имело место у 46 (29,5%) пациентов. Еще у 26 (17%) пациентов с токсоплазмозом была выявлена активная ЦМВИ (наличие ДНК ЦМВ в крови) без проявления клинических симптомов болезни. У 19 (12%) больных токсоплазмоз сочетался с туберкулезом легких или генерализованным туберкулезом, причем у половины этих больных была и манифестная ЦМВИ. ЦТ также протекал на фоне пневмоцистной пневмонии (2%) и криптококкового менингита (2%). В 2009 г. у 2% больных зарегистрировано сочетание токсоплазмоза и сепсиса. В 2009 г. резко увеличилось (по сравнению с прошлыми годами в 10 раз) количество вторичных гнойных

менингитов, которые являлись осложнением тяжелых септических процессов у лиц, принимающих психотропные препараты внутривенно. В структуре поражения ЦНС такие состояния составили 16,9 % [9].

Смерть больных была связана с поздней постановкой диагноза и отсутствием или поздним началом адекватного лечения (которое необходимо назначать при подозрении на ЦТ *ex juvantibus*): вследствие несвоевременного обращения больных за медицинской помощью заболевание прогрессировало, развивался отек головного мозга. Летальность среди больных токсоплазмозом в среднем (с учетом рецидивов) составила 37,5%. Патологоанатомической особенностью токсоплазмоза было наличие множественных деструктивных очагов в веществе полушарий и мозжечка с наличием большого количества паразитов по периферии очагов некрозов. 39% больных умерли на фоне проводимого этиотропного лечения. Причины терапевтической неудачи состояли в генерализованном характере патологического процесса, развитии тяжелых поражений головного мозга, легких, кишечника, надпочечников при сочетании ЦТ с другими вторичными поражениями (манифестной ЦМВИ, туберкулезом, пневмоцистной пневмонией, астроцитомой головного мозга) на фоне крайне низких параметров иммунитета.

Таким образом, число больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС постоянно растет, в 2009 г. оно составило 11,6% среди всех госпитализируемых, в то время как в 2003 г. таких больных было 4,7%. Наиболее частой причиной патологии ЦНС у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является ЦТ (34,7%). У 11,5% пациентов ЦТ протекал в виде генерализованного процесса с вовлечением головного мозга, легких, сердца, печени, глаз. Часто ЦТ протекает в виде микст-инфекции, сочетаясь с ЦМВИ, туберкулезом легких, генерализованным туберкулезом или другими вторичными поражениями, что усложняет клиническую диагностику. В диагностике ЦТ, кроме основных клинических, позволяющих предположить этот диагноз, но отнюдь не патогномоничных признаков (длительный начальный период с симптомами нарастающей интоксикации, очаговые симптомы, прогрессирующие изменения в психическом статусе, выраженные заторможенность, сонливость, галлюцинации), имеют значение данные МРТ (обнаружение очагов округлой формы с перифокальным отеком). Впоследствии при отсутствии адекватного лечения количество очагов может увеличиваться, и если больной не умер в это время, лечение и вторичная профилактика должны быть длительными, так как риск развития рецидивов очень высок. Наличие IgG к *T. gondii* в высокой и средней концентрациях в сыворотке крови имеет диагностическую значимость, что может быть использовано в качестве вспомогательного метода для подтверждения диагноза.

Литература

1. *Ермак Т.Н., Самитова Э.Р., Токмалаев А.К., Кравченко А.В.* Современное течение пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией. Тер. арх. 2011; 11: 19–24.
2. *Шахгильдян В.И.* Цитомегаловирусная инфекция. В кн.: *Лекции по инфекционным болезням.* Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО Издательство «Медицина», 2007. 1032 с.
3. *Ермак Т.Н., Перегудова А.Б., Груздев Б.М.* Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных: чудес не бывает. Тер. арх. 2006; 11: 80–82.
4. *Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И., Гончаров Д.Б.* и др. Клинические особенности и диагностическое значение лабораторных маркеров церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией. Тер. арх. 2007; 79 (11): 31–35.
5. *Bartlett J.G.* The Johns Hopkins Hospital 2005–6 Guide to Medical Care of Patients With HIV Infection. 12th ed. Philadelphia, 2005. 308 p.
6. *Wong S.Y., Israeliski D.M., Remington J.S.* AIDS-associated toxoplasmosis. In: *Sande M.A., Volderding P.A.* The Medical Management of AIDS. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1995. 460 p.
7. *Richards F.O., Kovacs J.A., Luft B.J.* Preventing toxoplasmic encephalitis in person infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21 (Suppl. 1): S49.
8. *Murray H.W., Katlama C.* *Toxoplasmosis.* In: *AIDS therapy.* Eds. R. Dolin, H. Masur, M.S. Saag. 2nd ed. Philadelphia: The Curtis Center, 2002; 419–437.
9. *Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И., Цветкова О.О.* и др. Структура поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией специализированного отделения инфекционной больницы. Тер. арх. 2010; 82 (11): 22–27.

Поступила 14.12.12

Для корреспонденции:

Ермак Татьяна Никифоровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
 Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а
 Телефон: (8-495) 366-05-18
 E-mail: ermak@hivrussia.net
For correspondence: Tatiana N. Ermak, ermak@hivrussia.net

Сведения об авторах:

Шахгильдян Василий Иосифович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; vishakh@yandex.ru
Шипулина Ольга Юрьевна, науч. сотр. Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; olga.shipulina@pcr.ru
Перегудова Алла Борисовна – врач-инфекционист Инфекционной клинической больницы № 2 Департамента здравоохранения города Москвы; info@ikb2.mosgorzdrav.ru
Гончаров Дмитрий Борисович – зав. лаб. НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН; goncharov_toxo@mail.ru