

Токсоплазмоз ЦНС у ВИЧ-инфицированного пациента на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии

Н.В. Бурова, Т.Н. Трофимова, Н.В. Сизова, А.Г. Рахманова, А.А. Яковлев

*Городская инфекционная больница № 30 им. Боткина, Санкт-Петербург,
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования*

Оппортунистические заболевания (ОИ) — основная причина летальных исходов (до 90%) у больных СПИДом [1]. Их своевременная диагностика и правильно подобранный режим лечения позволяют продлить жизнь пациентам и улучшить качество жизни.

Мы приводим описание случая развития нескольких СПИД-индикаторных заболеваний у пациента на фоне проводимой высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРВТ).

Пациент В., 32 лет. Диагноз ВИЧ-инфекции установлен ему в 1999 г. во время острой ВИЧ-инфекции, протекавшей с лихорадкой, общей слабостью, увеличением лимфатических узлов. Путь инфицирования — половой. До января 2002 г. чувствовал себя хорошо, нигде не наблюдался и не обследовался. С января 2002 г. мать стала отмечать резкое изменение психики: снизилась память и круг интересов, резко снизилась концентрация внимания. Все явления быстро прогрессировали, почти одновременно появилась персистирующая лихорадка субфебрильного и фебрильного характера. С начала апреля 2002 г. отмечались проявления персистирующего орофарингеального кандидоза, гепатоспленомегалии. При осмотре неврологом в это время была выявлена легкая сглаженность носогубной складки справа, другие изменения не отмечались. Лабораторные данные представлены ниже в таблице.

При КТ 20.05.2002 г. была выявлена ВИЧ-энцефалопатия (расширение желудочков мозга и субарахноидального пространства). На основании клинико-лучевых данных была диагностирована стадия СПИДа с манифестацией в виде ВИЧ-энцефалопатии тяжелой степени. Курс лечения ретровирусом в комбинации с эпивиром и криксиваном позволил достигнуть быстрого положительного эффекта с восстановлением интеллектуальных способностей и нормализацией температуры.

До сентября 2002 г. пациент чувствовал себя хорошо.

В конце сентября отмечался подъем температуры, кашель, головная боль. По данным рентгенографии органов грудной клетки от 16.10.2002 г. выявлено усиление и сгущение легочного рисунка, расширение и неструктурность корней легких. Пациенту был назначен бисептол по 960 мг 2 раза в день. Кашель сохранился почти 1,5 мес, затем исчез.

Следующее ухудшение наступило в ноябре 2002 г., когда появились сильные головные боли в затылочной области, тошнота, позывы на рвоту. Очаговая неврологическая симптоматика, менингеальные симптомы выявлены не были. 21.11.2002 г. выполнена люмбальная пункция, после которой головные боли еще больше усилились. 29.11.2002 г. состояние больного расценивалось как тяжелое за счет клинически нарастающего гипертензионного синдрома. При осмотре глазного дна отмечалась легкая ступенчатость диска зрительного нерва. Было высказано предположение о первичной лимфоме, токсоплазмозе, ВИЧ-васкулите головного мозга. 03.12.2002 г. появилась заторможенность, брадикардия, сохранялись тошнота и рвота. На фоне проводимой терапии к 11.12.2002 г. отмечено улучшение самочувствия, почти исчезли головные боли, не повторялась тошнота, прекратилась рвота, нормализовалась температура.

Состояние больного вновь ухудшилось через две недели, когда появились симптомы общей интоксикации, лихорадка фебрильного характера, заторможенность, чувство ломоты во всем теле, потливость. При неврологическом осмотре 04.01.2003 г. отмечались гиперестезия, асимметрия носогубных складок. Другие изменения со стороны нервной системы не выявлены. С 06.01.2003 г. отмечалась небольшая одышка (22–24 дыхательных движений в минуту).

На рентгенограмме грудной клетки выявлена тотальная мелко- и среднеочаговая диссеминация в обоих легких, и был диагностиро-

Клинический анализ крови

Дата	19.11.2002	24.01.2003	25.02.2003	25.03.2003	14.05.2003	3.10.2003
Гемоглобин, г/л	124	112	125	132	132	137
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,8	3,7	4	4,2	4,2	4,2
ЦП	0,97	0,9	0,94	0,94	0,94	0,98
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,0	3,5	6,3	7,3	3,9	5,0
Тромбоциты, $\times 10^9/л$			250	315		
П, %	11	7	9	12	4	7
С/я, %	66	57	58	53	52	61
Эозинофилы, %		1	2	2	2	1
Базофилы, %						
Лимфоциты, %	14	27	24	23	34	28
Моноциты, %	9	8	7	10	8	3
СОЭ, мм/ч	39	28	20	18	11	4

Иммунологические показатели

Дата	17.04.2002	07.05.2002	04.03.2003	25.07.2003	16.09.2003
CD4 (% – кл/мкл)	5% – 55	7% – 56	6% – 110	7% – 148	8% – 75
CD8 (% – кл/мкл)	64% – 704	65% – 520	82% – 1612	70% – 1448	67% – 632
К (CD4/CD8)	0,07	0,1	0,07	0,1	0,12

Биохимические показатели

Дата	19.11.2002	26.12.2002	14.01.2003	03.02.2003	14.05.2003	16.09.2003
Билирубин, мкм/л	39		9	12	5	11
АЛАТ, е/л	13	100	265	75	91	33
АСТ, е/л	26	47	95	42	36	24

ван диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации. Начата противотуберкулезная терапия (стрептомицин в/м, рифампицин и изониазид в/в, пиразинамид перорально с 08.01.2003 г.).

Антиретровирусная терапия была остановлена в связи с опасностью гепатотоксического действия.

19.02.2003 г. был впервые отмечен большой судорожный припадок. С 20.02.2003 г. возобновлена антиретровирусная терапия.

26.03.2003 г. при рентгенографии органов грудной клетки отмечена положительная динамика в правом легком – инфильтрация практически исчезла, в то же самое время в левом легком над диафрагмой выявлен крупный фокус около 3 см с полостью распада. Объем противотуберкулезной терапии оставался прежним.

С 31.03.2003 г. пациент вновь стал отмечать сильные головные боли. Персонал заметил изменение психики пациента – он стал возбужденным, агрессивным, некритичным.

Была выполнена МРТ головного мозга 16.04.2003 г. (рис. 1, 2). Получены изображения суб- и супратенториальных структур головного мозга. В обеих гемисферах большого мозга выявлены множественные зоны патологической интенсивности, окруженные выраженным перифокальным отеком. Наиболее крупный очаг расположен в левой лобной доле (4,92 \times 4,5 см). Его структура неоднородная. Аналогичные изменения, но менее выраженные по объему отмечаются в левой затылочной доле, правой лобной доле (до 1,92 см диаметром), в области островка левой височной доли (до 2,7 см), головки правого хвостатого ядра, обеих гемисферах мозжечка. Внутривенное контрастирование не проводилось. Указанные изменения вели к объемному воздействию, деформировали желудочковую систему и сдавливали субарахноидальное пространство в зоне поражения. Цистерны ствола мозга не изменены. В остальных отделах головного мозга зоны патологической интенсивности сигнала

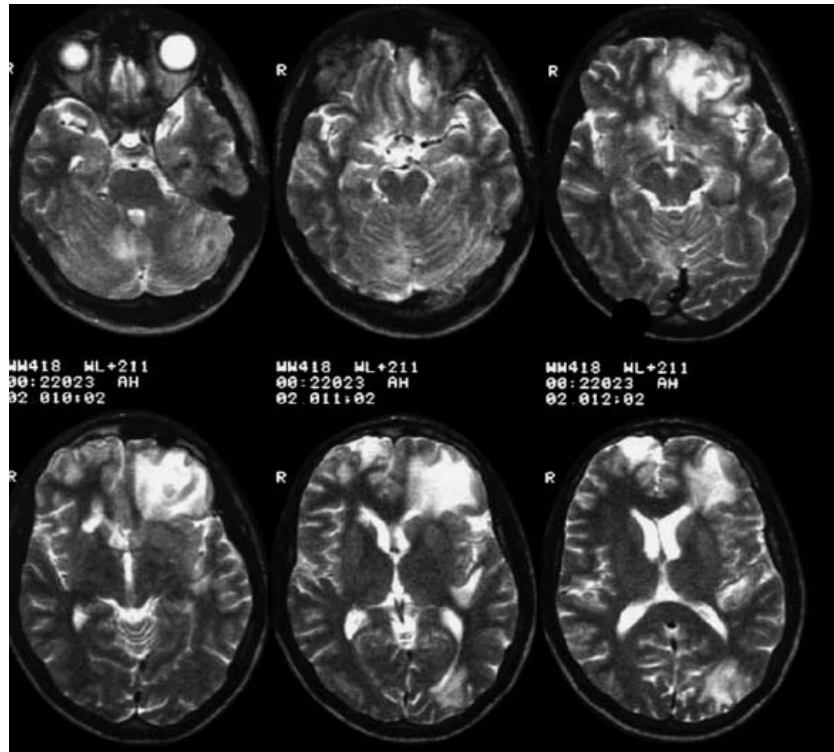


Рис. 1. Больной В., 32 года. Токсоплазмоз. МРТ. T2-ВИ (аксиальная плоскость).

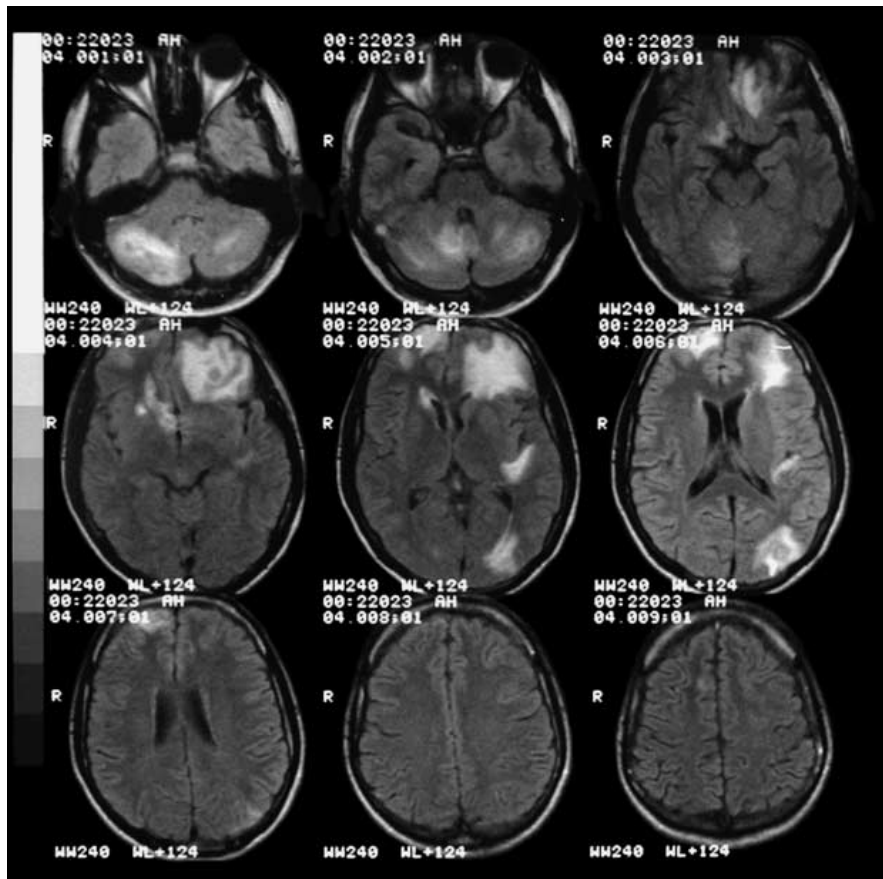


Рис. 2. Тот же больной. Токсоплазмоз. МРТ. FLAIR ИП (аксиальная плоскость).

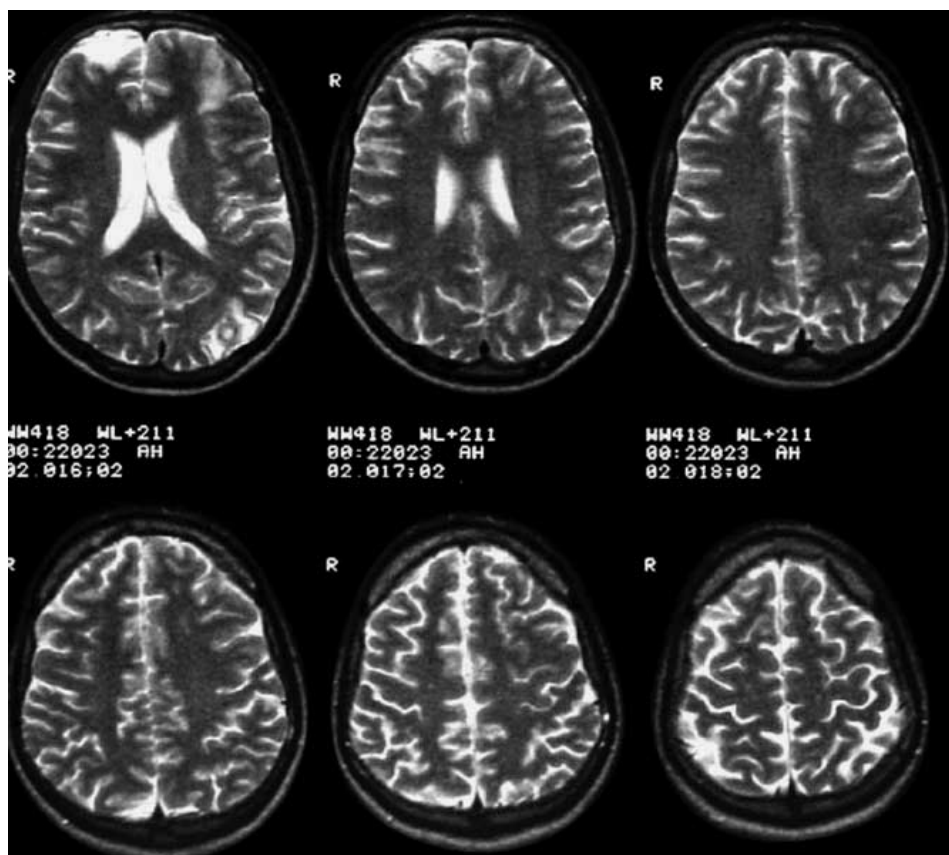


Рис. 3. Тот же больной. Токсоплазмоз. Динамика через 2 нед после начала специфической терапии. МРТ. T2-ВИ (аксиальная плоскость).

не выявлены. Придаточные пазухи носа пневматизированы. Заключение: МРТ-признаки многоочагового поражения головного мозга. В первую очередь следует думать об инфекционном генезе (токсоплазмоз).

С 18.04.2003 г. начата терапия фансидаром вместе с фолиевой кислотой. На фоне этого лечения был получен положительный клинический эффект, практически исчезли головные боли, больной стал более спокойным и адекватным.

31.05.2003 г. была произведена контрольная МРТ головного мозга (рис. 3). При динамическом контроле отмечается положительная динамика, касающаяся в первую очередь изменений, расположенных в лобной доле. 26.05.2003 г. в удовлетворительном состоянии выписан из больницы для продолжения наблюдения и лечения в условиях дневного стационара.

До октября 2003 г. состояние пациента было достаточно стабильным. Пациент постоянно получал комбивир 900 мг/сут, криксиван 2400 мг/сут, изониазид 0,6 г/сут, этамбутол 1,2 г/сут, пиперазинид 1,5 г/сут, фансидар по 1 таблетке 3 раза в неделю.

09.10.2003 г. психиатр диагностировал формирование психоорганического синдрома.

Обсуждение

До широкого внедрения в практику высокоактивной антиретровирусной терапии продолжительность жизни больного определялась развитием вторичных инфекций [2, 3]. Но и сегодня присоединение оппортунистической инфекции в случае, когда применение ВААРТ позволяет достичь адекватного подавления репликации вируса, указывает на сохранение подавленной иммунной функции [4].

Наиболее частой оппортунистической инфекцией у ВИЧ-инфицированных является токсоплазмоз, наблюдаемый у 33–70% больных. С морфологической точки зрения он проявляется менингоэнцефалитом, абсцессами и гранулемами. Поражение носит одно- или многоочаговый характер, с признаками масс-эффекта. Возможно кровоизлияние. Изменения локализуются в субкортикальных отделах белого вещества, базальных ганглиях. В энцефалитическую фазу при МРТ с внутривенным контрастированием наблюдается центральная мо-

дель избирательного изменения интенсивности сигнала. На отсроченных срезах, полученных через 40 мин после внутривенного введения производных гадолиния, отмечается появление периферического контрастного ободка. Описанный симптом позволяет проводить дифференциальную диагностику с лимфомой.

Для токсоплазмоза весьма характерен быстрый позитивный ответ на специфичную терапию (в течение 10–14 дней). Учитывая частоту этой инфекции, многие авторы рекомендуют во всех случаях очагового поражения проводить пробный курс.

Одним из осложнений является формирование абсцесса. Абсцедирование в своем развитии проходит несколько стадий и не отличается от обычных характеристик этого процесса другой этиологии. Подобно наблюдениям за больными с неизменным иммунитетом, капсула формируется примерно через 2 нед и хорошо накапливает контрастное вещество. Как правило, наблюдается кольцевидное накопление контрастирующего препарата, подчеркивающее зону некроза, но в 5% наблюдений интенсивность сигнала не меняется, что имеет плохое прогностическое значение и свидетельствует об отсутствии иммунного ответа на инфекцию. Подобная картина может встретиться при грибковой инфекции, туберкулезе, лимфоме.

Частым осложнением ВИЧ-инфекции является также нейротуберкулез [5]. Установлено, что ВИЧ-инфекция усиливает риск развития туберкулезного менингита, но не изменяет его клинического течения. В 37% случаев встречаются паренхиматозные изменения. Гидроцефалия развивается более чем у половины больных. Возможны энцефалиты, эпендимиты, проявляющиеся утолщением эпендимы, изменением характеристик зоны интереса, активно реагирующих на введение контрастирующих препаратов. КТ- и МРТ-проявления менингита неспецифичны. При возникновении некротических изменений формируется одна или несколько гранул (туберкулем). Масс-эффект обычно отсутствует, перифокальный отек минимален. Диагноз туберкулемы более вероятен при наличии обызвествлений в очаге. Туберкулема может осложниться присоединением васкулита. Обычно вовлекаются сосуды основания мозга, особенно внутренняя сонная артерия и базилярная артерия, а также их проксимальные ветви. Конвексимальные сосуды поражаются менее часто. Течение церебрального туберкулеза может ос-

ложниться развитием ишемического инсульта как в бассейне крупного, так и мелкого сосуда или венозного инфаркта в результате синустромбоза. Абсцесс формируется редко. КТ- и МРТ-характеристики идентичны с проявлениями пиогенного абсцесса: фокальное поражение сначала солидного, позже кистоподобного типа с тонкой стенкой, перифокальным отеком и явлениями масс-эффекта.

В рассматриваемом случае у больного с наличием в анамнезе острого ретровирусного синдрома за относительно короткий период ВИЧ-инфекции (3 года) развился тяжелый иммунодефицит. ВААРТ была начата на фоне СПИД-деменции, манифестировавшей первым СПИД-индикаторным заболеванием (ВИЧ-энцефалопатией), при очень низком содержании CD4+-лимфоцитов. Дальнейшее прогрессирование заболевания было обусловлено токсоплазмозом ЦНС. При этом важную роль в дифференциальной диагностике играли методы лучевого исследования, позволившие своевременно выявить ВИЧ-энцефалопатию, исключить наличие опухолевого процесса, провести на основе выявленной лучевой семиотики дифференциальную диагностику между нейротуберкулезом и токсоплазмозом ЦНС. Быстрый и эффективный ответ на терапию, направленную против токсоплазмоза, подтвердил правильность интерпретации лучевой картины.

Таким образом, несмотря на проводимую терапию, заболевание прогрессировало, развивались СПИД-индикаторные состояния, требующие серьезного подбора терапии и постоянного клинического, лучевого и лабораторного мониторинга. Их своевременная диагностика определяла успех лечения и продолжительность жизни больного.

Список литературы

1. *De Castro C.C., Hesselink J.R.* Tuberculosis // *Neuroimaging Clinics of North America*. 1991. V. 1. P. 119–139.
2. *Diagnostic Imaging of AIDS / Ed. by Ed. Reeders J.A.W.* Stuttgart: Thieme, 1992. 136 p.
3. *Singhi P.D., Singhi S.C.* Central nervous system infections in children (bacterial, tubercular) // *Current Opinion Neurol*. 1995. V. 8. P. 150–155.
4. *Walot I., Miller B.L., Chang L. et al.* Neuroimaging findings in patient with AIDS // *CID*. 1996. V. 22. P. 906–920.
5. *Whiteman M., Expinosa L., Post M.J.D. et al.* Central nervous system tuberculosis in hiv-infected patients: clinical and radiographic findings // *AJNR*. 1995. V. 16. P. 1319–1327.