doi: 10.17116/terarkh2015871142-45

© Т.Н. Ермак, А.Б. Перегудова, 2015

Катамнез больных ВИЧ-инфекцией, перенесших церебральный токсоплазмоз

Т.Н. ЕРМАК[1], А.Б. ПЕРЕГУДОВА[2]

[1]ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; [2]ГКУЗ ИКБ№2, Москва, Россия

Follow-up study of HIV-infected patients with prior cerebral toxoplasmosis

T.N. ERMAK[1], A.B. PEREGUDOVA[2]

[1]Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia; [2]Infectious Diseases Clinical Hospital Two, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценка катамнеза больных с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), перенесших церебральный токсоплазмоз (ЦТ).

Материалы и методы. Представлены данные катамнеза перенесших церебральный токсоплазмоз (ЦТ) больных ВИЧ-инфекцией.

Результаты. Из 137 (66% госпитализированных) выписанных пациентов известна судьба только 97, так как 40 реконвалесцентов выпали из поля зрения медиков. В последующем у 19 развились рецидивы, от которых умерли 6 больных. В связи с прогрессированием ВИЧ-инфекции и развитием других вторичных поражений умерли 11 человек. Еще 5 умерли в результате передозировки наркотиков, стафилококкового сепсиса, острого панкреонекроза. Основной «пик» летальных исходов приходился на первые 2 года после выписки. Выживаемость больных после перенесенного токсоплазмоза составила 75% через 3,5 года. Причинами развития рецидивов и прогрессирования ВИЧ-инфекции были несоблюдение режима вторичной профилактики ЦТ и низкая степень соблюдения схемы антиретровирусной терапии, в чем виноваты не только пациенты, но и лечащие врачи и специалисты, проводившие консультирование по повышению мотивации к лечению.

Заключение. При осуществлении дальнейшего диспансерного наблюдения реконвалесцентам ЦТ необходимо более пристальное внимание в плане возможного развития рецидивов, особенно в течение первых трех лет после выписки, независимо от количества клеток CD4.

Ключевые слова: катамнез, ВИЧ-инфекция, церебральный токсоплазмоз.

Aim. To assess follow-up study results in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients with prior cerebral toxoplasmosis (CT).

Subject and methods. Follow-up study results were assessed in HIV-infected patients with prior CT.

Results. The fate of only 97 out of 137 (66% of the hospitalized) patients discharged from hospital is known, as 40 convalescents have been lost to follow up. Thereafter, relapses developed in 19 patients, of whom 6 died. Eleven more patients with HIV infection died due to its progression and development of other secondary lesions. Five more patients died from narcotic overdose, staphylococcal sepsis, and acute pancreatic necrosis. The main peak of fatal outcomes was within the first 2 years after discharge. 3.5-year survival rates after TC were 75%. The causes of recurrent and progressive HIV infection were non-compliance with secondary prevention of CT and low adherence to an antiretroviral therapy regimen, the blame of which fell not only on the patients, but also their attending physicians and specialists who had advised how to enhance treatment motivation.

Conclusion. Further follow-up of convalescent CT patients calls for closer attention to the possible development of recurrences within the first three years after discharge in particular, regardless of CD4 cell counts.

Keywords: follow-up study, HIV infection, cerebral toxoplasmosis.

АРВТ — антиретровирусная терапия
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
МРТ — магнитно-резонансная томография
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦТ — церебральный токсоплазмоз

Церебральный токсоплазмоз (ЦТ) — основная причина поражения центральной нервной системы у больных с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Для него свойственны высокая смертность, а также частое развитие рецидивов у вы-

Сведения об авторах:
Перегудова Алла Борисовна — врач ГКУЗ ИКБ№2

Контактная информация:
Ермак Татьяна Никифоровна — д.м.н., в.н.с. СНИО ЭП СПИД ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123 Москва, Новогиреевская ул., 3а; e-mail: ermak@hivrussia.net

живших больных, что чаще связано с низкой мотивацией к лечению.

Материалы и методы

Изучен катамнез выписанных из стационара 207 больных ВИЧ-инфекцией после перенесенного ЦТ, проходивших лечение в 2003—2011 гг. в ГКУЗ ИКБ №2 Москвы. Диагноз токсоплазмоза у всех больных установлен на основании клинических данных и подтвержден наличием IgG к *Toxoplasma gondii* в высокой и средней концентрациях в сыворотке крови (у 70%); определением антител классов IgM и IgG к *T. gondii* в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови методами РНИФ и ИФА (тест-системы Токсопластрип М, Токсопластрип G и Токсофлюоскрин производства ФГБУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи МЗ России); ДНК *T. gondii* в ликворе (у 42,5%); молекулярно-биологическими методами на основе полимеразной цепной реакции для определения ДНК *T. gondii*, *M. tuberculosis*, цитомегаловируса — ЦМВ, вируса Эпштейна—Барр, вируса простого герпеса, грибов рода *Candida* в ликворе с использованием тест-систем АмплиСенс производства ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии». Специфические антитела класса IgM в сыворотке крови выявлены у 6 (3,3%) больных.

Результаты и обсуждение

Из 207 больных ВИЧ-инфекцией с ЦТ, проходивших лечение в указанные сроки, выжили и выписаны 137 (66%): 95 мужчин и 42 женщины (соответственно 66 и 68% от числа госпитализированных) в возрасте от 20 до 70 лет. Следует отметить, что почти 70% пациентов являлись потребителями психотропных препаратов; 30% больных до госпитализации не знали, что инфицированы ВИЧ, а около 50% никогда не обращались за медицинской помощью. Клиническая картина болезни у этих пациентов нами достаточно полно описана ранее [1, 2]. У 83% выживших больных имелось «классическое» постепенное начало болезни с прогрессированием клинической симптоматики в течение нескольких недель—месяцев, а острое начало на фоне «полного здоровья» — у 17%. Многие из них после установления диагноза ВИЧ-инфекции переведены из других медицинских учреждений, где они находились с диагнозами «острого нарушения мозгового кровообращения», «отека мозга», «опухоли мозга». Генерализованное течение болезни с поражением не только головного мозга, но и других органов констатировано у 2% выписанных больных (а большинство из них умерли в стационаре). Из 112 больных с сочетанием ЦТ и других вторичных поражений (ЦМВ-инфекция, туберкулез легких и др.) выжили 82 (73%). При контрольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у 7% реконвалесцентов отмечено полное рассасывание очагов поражения, у 89% — уменьшение количества и объема очагов; 3 (4%) пациента выписаны с выраженным клиническим улучшением, хотя и без динамики при МРТ. Исходы ЦТ у всех наблюдавшихся пациентов представлены на **рис. 1**.

Из 137 выписанных 40 реконвалесцентов не «дошли» до врачей поликлинического звена (ряд из них не встали на диспансерный учет, а некоторые покинули московский регион), и их дальнейшая судьба неизвестна. Из остальных 97 пациентов в последующем у 37 (38%) развились рецидивы ЦТ, в результате чего 14 (37,8%) умерли. В связи с развитием ранних (в течение 6 мес после выписки) рецидивов госпитализированы 19 пациентов, из них 6 умерли. У 17 развились поздние рецидивы (от 6 мес до нескольких лет после выписки), в результате которых 7 больных умерли. Один пациент перенес и ранний и поздний рецидивы, и в итоге умер. Госпитализация больных с рецидивами токсоплазмоза осуществлялась в первые 1—2 нед от начала рецидива, т.е. раньше, чем при первом эпизоде болезни. Следует отметить, что при рецидивах не всегда наблюдается отрицательная динамика и выявление новых очагов в веществе головного мозга при МРТ. Нам удалось выполнить МРТ 8 больным при поступлении в стационар по поводу рецидива ЦТ. По сравнению с исследованием при выписке у 4 (50%) из них наблюдалась отрицательная динамика, у 2 больных изменения картины МРТ не выявлено, а у 2 на томограммах отмечалась положительная динамика.

Больным с рецидивами этиотропное лечение начинали сразу после поступления, кроме одного больного, так как при госпитализации в клинической картине преобладали признаки выраженной анемии, и рецидив болезни не предполагался. Смерть больного наступила на 3-й день пребывания в стационаре, а патоморфологические проявления болезни оказались находкой патологоанатомов.

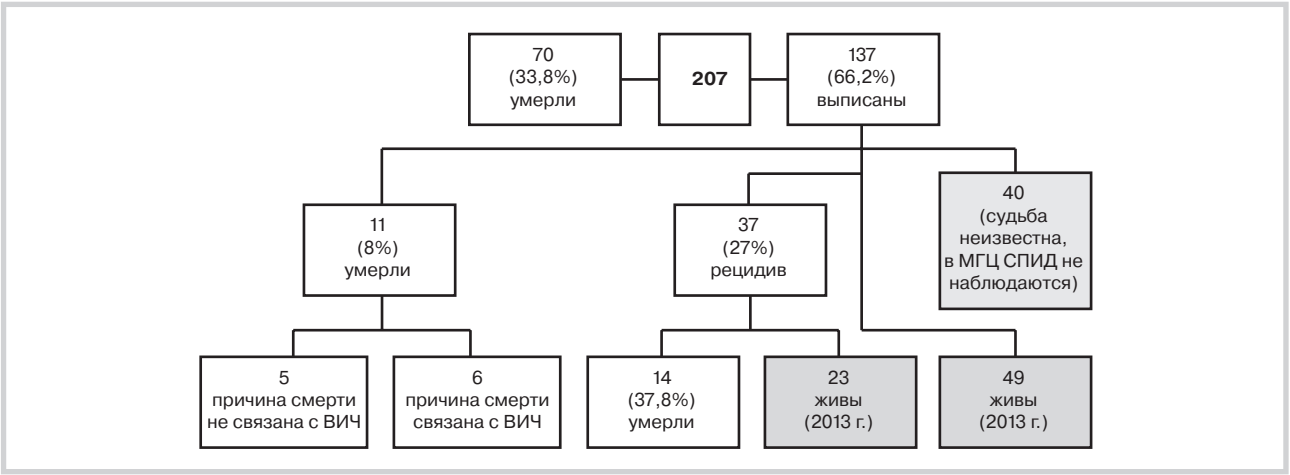


Рис. 1. **Исходы ЦТ у больных ВИЧ-инфекцией.**

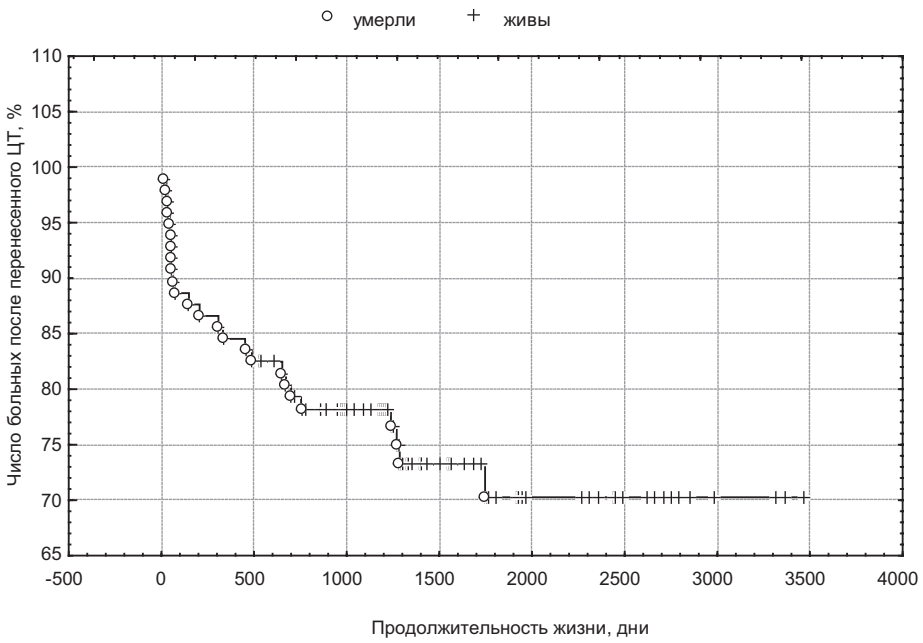


Рис. 2. **Выживаемость больных ВИЧ-инфекцией после перенесенного ЦТ (кривая Каплана—Майера).**

Этот 30-летний пациент госпитализирован через 1,5 мес после перенесенного ЦТ с жалобами на слабость, повторные приступы потери сознания. Обращала внимание резкая бледность кожи, количество гемоглобина в крови составляло 20 г/л. Больной получал антиретровирусную терапию — АРВТ (эфавиренз в сочетании с комбинированным препаратом зидовудин + ламивудин), валганцикловир со времени первой госпитализации по поводу ЦТ и активной ЦМВ-инфекции, однако режим вторичной профилактики ЦТ не соблюдал. В отделении начато лечение анемии. Через 2 дня развился судорожный припадок с потерей сознания, нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы и дыхания. Интенсивная терапия эффекта не дала, смерть наступила на 3-й день. Диагноз при вскрытии: токсоплазмоз головного мозга и сердца — множественные очаги некротического энцефалита и паренхиматозно-межуточного миокардита с поражением проводящей системы.

Частота выявления различных неврологических симптомов при рецидиве болезни практически не отличалась от проявлений при первом эпизоде ЦТ. При ранних рецидивах больные отмечали усиление той неврологической симптоматики, которая сохранялась после перенесенного токсоплазмоза, например, появление или увеличение выраженности гемипареза, дизартрии, усиление слабости, в дальнейшем внезапно появлялись головная боль, судороги или другие неврологические симптомы. Поздние рецидивы протекали так же, как и первый эпизод ЦТ, т.е. болезнь развивалась по старому стереотипу. Рецидивы развивались в отсутствие поддерживающей терапии при низком содержании лимфоцитов CD4: у большинства больных число лимфоцитов CD4 было менее 50 в 1 в мкл. Однако у 7 больных число лимфоцитов CD4 составило более 200 в 1 мкл, а у 3 из них более 400 в 1 мкл! Развитие рецидивов при «высоких» показателях иммунного статуса, вероятно, связано с недостаточной функциональной активностью Т-хелперов (клеток CD4). АРВТ продолжали получать амбулаторно 14 больных, остальные начатую в стационаре терапию прервали либо нерегулярно принимали препараты, многие из них ссылались на «усталость» от приема лекарств. По-видимому, при выписке проводится недостаточное консультирование, и попытки медиков формировать у пациентов мотивацию к АРВТ и поддерживающей терапии неэффективны.

Из остальных 60 реконвалесцентов после выписки умерли еще 11. Из них 3 не закончили лечебный курс ЦТ, выписавшись из стационара по настоятельной просьбе и самостоятельно прервав лечение, — они умерли в результате прогрессирования ЦТ (по данным аутопсии). У 3 больных причиной смерти послужили прогрессирование ВИЧ-инфекции и развитие других вторичных заболеваний (генерализованный туберкулез, атипичный микобактериоз) через 0,5—3 года после выписки. У 5 больных смерть наступила через 1—5 лет после выписки, при этом причины смерти не связаны с ВИЧ-инфекцией (передозировка наркотиков, стафилококковый сепсис, острый панкреонекроз).

Мы установили, что выживаемость больных ВИЧ-инфекцией после перенесенного ЦТ составила 75% через 3,5 года **(рис. 2)**. Основной «пик» летальных исходов приходился на первые 2 года после выписки и был связан с преждевременным прекращением вторичной профилак-

тики и отсутствием мотивации к АРВТ, а это, несомненно, обусловлено недостаточно хорошим качеством консультирования пациентов как в стационаре, так и в поликлинике. Если больной переживает рубеж 3,5 года, риск смерти значительно уменьшается, что связано с точным соблюдением схемы назначенного лечения и улучшением показателей иммунитета.

В настоящее время 72 (74,2%) пациента (из 97 с известным катамнезом) живы, что составляет всего 34,8% от общего числа лечившихся с этим диагнозом больных. Они состоят на диспансерном учете в Московском городском центре СПИД и получают АРВТ, поддерживающую терапию ЦТ по показаниям. Большинство из них социально адаптированные люди, многие имеют среднее и высшее образование. Все имеют инвалидность в связи с диагнозом «ВИЧ-инфекция, 4В стадия (СПИД)», однако многие продолжают трудовую деятельность.

Большинство больных, умерших после успешного лечения, оказались плохо мотивированными к поддерживающей терапии ЦТ и АРВТ. Среди них были не только активные потребители наркотиков. К сожалению, ответственность за выбор «жизнь или смерть» лежит не только на самих пациентах, но и на лечащих их врачах и специалистах, которые обязаны осуществлять полноценное консультирование пациента на всех этапах его ведения [3].

Заключение

Перенесшим ЦТ больным при диспансерном наблюдении нужно уделять более пристальное внимание в плане возможного развития рецидивов, особенно в течение первых 3 лет после выписки независимо от количества клеток $CD4^+$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермак Т.Н., Перегудова А.В. Многоликий портрет токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции. *Инфекционные болезни*. 2014;1:87-92.
2. Ермак Т.Н., Перегудова А.Б. Локализация очагов при церебральном токсоплазмозе у больных ВИЧ-инфекцией. *Терапевтический архив*. 2014;86(11):24-28.
3. Беляева В.В. Информирование и психологическая поддержка пациентов при ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и СПИД. В кн.: *Национальное руководство*. Под ред. Покровского В.В. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.

Поступила 23.04.2015