

B. A. Kocç

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ЦНС ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Н. В. Соловей

Кафедра инфекционных болезней,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В данной научной работе представлены данные, характеризующие структуру лидирующих поражений ЦНС у ВИЧ-позитивных пациентов, среднюю длительность ВИЧ и стадию инфекции до развития оппортунистических поражений ЦНС, клинические исходы и их структуру при оппортунистических поражениях ЦНС, роль ключевых методов лабораторно-инструментальных исследований оппортунистических поражений ЦНС и некоторые дифференциально-диагностические критерии между токсоплазмозом и криптококковым менингитом у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова. ВИЧ-инфекция, оппортунистическое поражение ЦНС, токсоплазмоз головного мозга, криптококковый менингит/менингоэнцефалит.

Resume. This paper presents data characterizing the structure of leading CNS lesions in HIV-positive patients, the average duration of HIV and the stage of infection before the development of opportunistic lesions of the central nervous system, the clinical outcomes and their structure in opportunistic lesions of the central nervous system, the role of key methods of laboratory-instrumental studies of opportunistic lesions of the central nervous system. And some differential diagnostic criteria between toxoplasmosis and cryptococcal meningitis in HIV-infected patients.

Keywords. HIV infection, opportunistic CNS damage, brain toxoplasmosis, cryptococcal meningitis / meningoencephalitis.

Актуальность. По состоянию на 1 января 2017 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 22218 случаев ВИЧ-инфекции. С 1987 г. в Республике Беларусь умерло 4958 человек, живущих с ВИЧ

С широким распространением доступной АРВТ случаи поражения ЦНС при ВИЧ-инфекции заметно снизились, однако по-прежнему остаются основной причиной летальности пациентов, живущих с ВИЧ, вследствие позднего выявления данной инфекции, отказе выявленных пациентов от АРВТ, низкой комплаентности к назначенной терапии и других факторов.

Цель. Оценить превалирующие виды оппортунистических поражений ЦНС и охарактеризовать их клинико-эпидемиологические особенности у пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции на современном этапе.

Задачи.

1. Охарактеризовать структуру лидирующих поражений ЦНС у ВИЧ-позитивных пациентов.

2. Уточнить среднюю длительность течения ВИЧ и стадию инфекции до развития оппортунистических поражений ЦНС.

3. Проанализировать клинические исходы и структуру летальных исходов при оппортунистических поражениях ЦНС.

4. Оценить роль ключевых методов лабораторно-инструментальной диагностики оппортунистических поражений ЦНС.

5. Выявить возможность использования клинических критериев для дифференциальной диагностики между наиболее частыми поражениями ЦНС (токсоплазмоз и

криптококкоз) до их подтверждения с помощью лабораторно-инструментальных исследований.

Материалы и методы. Материалами для научной работы послужили медицинские карты стационарных ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением ЦНС, находившихся на госпитализации в ГКИБ, за 2015-2016 гг. (ретроспективный анализ).

Использовались методы описательной статистики, критерий хи-квадрат для сравнения качественных переменных в двух группах и U-критерий Манна-Уитни для сравнения количественных переменных при непараметрическом распределении.

Статистическая обработка с помощью программ IBM Statistics 23.0 и Microsoft Excel 2013.

Результаты и их обсуждение. Проанализировано 64 медицинских карты стационарного пациента с ВИЧ-инфекцией и оппортунистическими поражениями ЦНС, для итогового клинико-эпидемиологического анализа отобрано 52 карты (исключались из анализа случаи повторной госпитализации пациентов, а также случаи, где диагноз оппортунистического поражения ЦНС был вероятностным; в анализ не вошли случаи туберкулезного поражения ЦНС вследствие недоступности медицинской документации на момент проведения исследования).

Распределение пациентов по полу: мужской – 30 (57,7%), женский – 22 (42,3%). Медиана возраста: 38,0 лет (25-75 перцентили – 34,5-44,0 года).

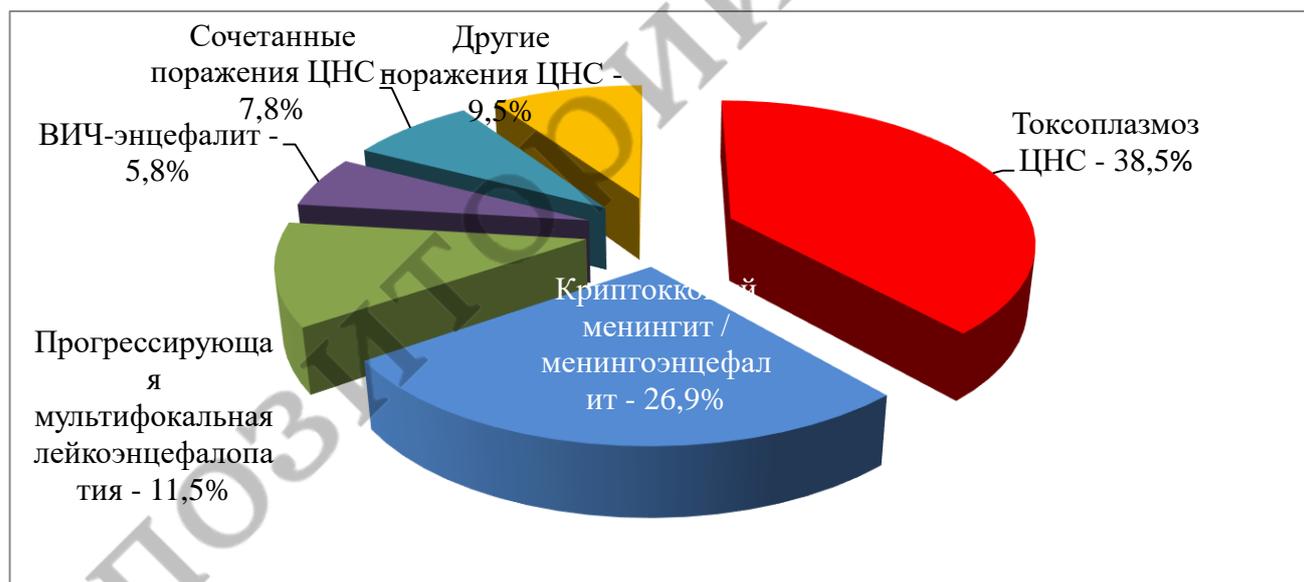


Рисунок 1 – Структура поражений ЦНС при ВИЧ-инфекции у пациентов, находившихся на госпитализации в ГКИБ г. Минска за 2015-2016 гг.

Сочетанные поражения ЦНС – по 1 поражению (T.gondii + гнойный менингит, T.gondii + C.neoformans, T.gondii + ЦМВ, ЦМВ + менингоэнцефалит с микроабсцессами неуточненный)

Другие поражения ЦНС – по 1 поражению (ВПГ-2 менингит, герпетический энцефалит, вызванный ВПГ1, лимфома Беркитта, серозный менингит как проявление острого ретровирусного синдрома, энцефалит неуточненный).

ВИЧ-статус и стадия ВИЧ-инфекции

При направлении в УЗ ГКИБ о наличие ВИЧ-инфекции у пациентов с оппортунистическим поражением ЦНС было известно в 76,9% случаев (40 пациентов).

На момент госпитализации – в 86,5% случаев (45 пациентов).

У оставшихся 13,5% (7 пациентов) ВИЧ-статус уточнен в процессе госпитализации.

Распределение по стадиям ВИЧ: острый ретровирусный синдром – 1,9%, 1 стадия – 1,9%, 3 стадия – 1,9%, 4 стадия – 94,2%.

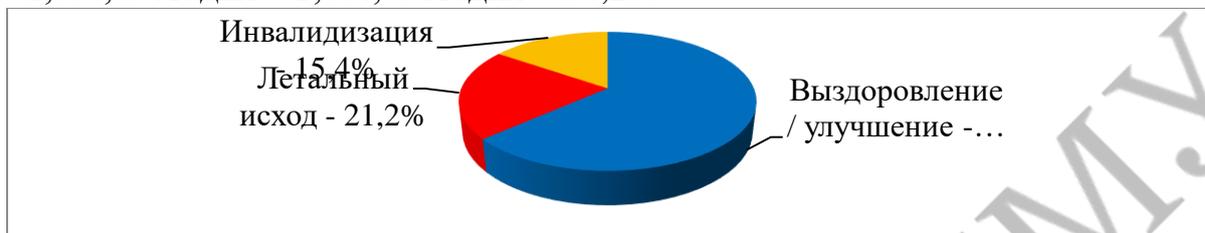


Рисунок 2 – Структура исходов оппортунистических поражений ЦНС при ВИЧ-инфекции у пациентов, находившихся на госпитализации в ГКИБ г. Минска за 2015-2016 гг.

Причины летальных исходов: ПМЛ – 36,3% (4), токсоплазмоз ЦНС – 27,3% (3), криптококковый менингоэнцефалит – 18,2% (2), лимфома Беркитта – 9,1% (1), энцефалит неуточненный – 9,1% (1)

«Портрет» пациента с ВИЧ и оппортунистическим поражением ЦНС:

Медиана CD4 клеток – 38,0 (25-75 перцентили – 5,0-81,0 кл/мкл)

Медиана длительности диагностированной ВИЧ-инфекции - 5,5 лет (25-75 перцентили – 0,25-13,0 лет).

ВААРТ до развития поражения ЦНС не получали 80,8% пациентов, получали – 19,2%

Симптоматика во время госпитализации в УЗ ГКИБ

Лихорадка – у 61,5% (32 пациента)

37,0-37,9 °С – 8 пациентов

38,0-38,9 °С – 18 пациентов

39,0-39,9 °С – 6 пациентов

Головная боль – 32,7%

Тошнота и/или рвота – 11,5%

При объединении имеющихся объективных неврологических симптомов в группы:

очаговая симптоматика – 67,3%

общемозговая симптоматика – 32,7%

координаторные нарушения и головокружение – 36,5%

менингеальные знаки – 21,2%

Лабораторные методы исследования

ЛП выполнена 46 пациентам: медиана плеоцитоза 8,0 кл/мкл (25-75 перцентили – 2,8-27,0 кл/мкл):

до 5 кл/мкл – 41,3% (нормальный плеоцитоз!)

6 и более/мкл – 58,7%

Первый ОАК:

лейкоциты в пределах нормы ($4-9 \times 10^9/\text{л}$) – у 59,7%, лейкоцитоз $> 9 \times 10^9/\text{л}$ - у 11,5% пациентов, лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$ – у 28,8%

тромбоцитопения менее $150 \times 10^9/\text{л}$ – у 38,5% пациентов;

медиана уровня гемоглобина – 121,0 г/л (25-75 перцентили – 110,0-137,8 г/л)

медиана значения СОЭ - 25,0 мм/ч (25-75 перцентили – 13,0-36,0 мм/ч)

Методы, используемые для уточнения этиологии поражения ЦНС

МРТ головного мозга - 53,8%

Посев ЦСЖ на грибы + микроскопия на криптококк – 26,9% (11,5%+15,4%)

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) ЦСЖ – 7,7%

МРТ головного мозга + ПЦР – 5,7%

МРТ + микроскопия на криптококк – 1,9%

Проточная цитометрия ЦСЖ – 1,9%

Клинически – 1,9%

T.gondii и *C.neoformans* - наиболее частые причины оппортунистических поражений ЦНС.

Клинические исходы сопоставимы в двух группах: летальность при токсоплазмозе - 15,0% (3/20), при криптококковом менингите / менингоэнцефалите – 14,3% (2/14) ($p > 0,05$).

До госпитализации между криптококком и токсоплазмой нет статистической разницы по встречаемости головной боли, очаговой неврологической симптоматике, общемозговой симптоматике, координаторным нарушениям и головокружению ($p > 0,05$).

Наличие тошноты и/или рвоты встречалось статистически значимо чаще в группе пациентов с криптококковым поражением ЦНС (ОШ=19,0, 95%ДИ 2,0-183,4, $p=0,004$).

Во время госпитализации не обнаружено статистически значимой разницы в группах пациентов с криптококковым и токсоплазмозным поражениями ЦНС по частоте встречаемости головной боли, выраженностью лихорадки, наличию очаговой, общемозговой неврологической симптоматики, головокружению и координаторным нарушениям, патологическим отклонениям в ЦСЖ, ОАК, уровню CD4 клеток ($p > 0,05$).

При криптококковых поражениях ЦНС статистически значимо чаще встречались тошнота и/или рвота (ОШ 10,6, 95% ДИ 1,1-104,1, $p=0,007$), а также объективно выявляемые менингеальные знаки (ОШ 19,0, 95% ДИ 2,0-183,4, $p=0,004$).

Этиотропная терапия наиболее частых причин оппортунистических поражений ЦНС

Нейротоксоплазмоз (всего 20 пациентов):

ко-тримоксазол

Криптококковый менингит / менингоэнцефалит (всего 14 пациентов):

только флуконазол – 42,9% (6)

флуконазол + амфотерицина В деоксихолат – 50,0% (7)

флуцитозин + липосомальный амфотерицин В + флуконазол – 7,1% (1)

Выводы.

1. Лидирующие оппортунистические поражения ЦНС на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: токсоплазмозный энцефалит, криптококковый менингит / менингоэнцефалит и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (вместе $\frac{3}{4}$ всех оппортунистических поражений ЦНС).

2. Оппортунистические инфекции ЦНС развиваются у лиц молодого трудоспособного возраста, чаще всего с уже известным ВИЧ-статусом, не получающих постоянной ВААРТ, с медианой CD4 клеток 38,0/мкл и медианой длительности от момента диагностики ВИЧ до развития поражения ЦНС 5,5 лет.

3. Оппортунистические инфекции ЦНС при ВИЧ-инфекции даже сегодня приводят к гибели по меньшей мере каждого пятого пациента и инвалидизации каждого шестого.

4. Нормальные результаты ЛП, отсутствие лихорадки и объективной неврологической симптоматики не исключают оппортунистического поражения ЦНС при ВИЧ; большинство случаев оппортунистических поражений ЦНС могут быть диагностированы на основании использования МРТ головного мозга и исследований ЦСЖ на криптококк (латекс-агглютинация, скопия с окраской тушью, бактериологический посев), которые должны обязательно выполняться всем пациентам на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

5. Наличие у пациента тошноты и/или рвоты и объективно выявляемой менингеальной симптоматики возможно использовать в качестве дифференциально-диагностического критерия между криптококковым и токсоплазмозным поражениями ЦНС при выборе эмпирической противомикробной терапии до получения результатов лабораторно-инструментального обследования у ВИЧ-позитивных пациентов в критическом состоянии.

V. A. Kos

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE CNS DAMAGE IN HIV INFECTION

Tutor: candidate of medical sciences,

docent N. V. Solovei

Department of Infectious Diseases,

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Республика Беларусь. Отдел профилактики ВИЧ/СПИД ГУ «Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». Эпидситуация по ВИЧ/СПИД в Республике Беларусь на 1 января 2017 года.