



М. К. НЕДЗЬВЕДЬ, Ю. И. РОГОВ, М. А. МЕТЕЛЬСКАЯ,
Л. Н. ГРИШЕНКОВА, М. А. ИВАНОВА, И. В. БОХАН

ТОКСОПЛАЗМОЗНЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ У БОЛЬНЫХ ВИЧ/СПИД (КЛИНИКО- МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ)

Белорусский государственный медицинский университет,
Белорусская медицинская академия последипломного
образования, Городское клиническое
патологоанатомическое бюро, Минск

Проанализированы результаты аутопсийных исследований 4 больных, умерших в стадии СПИД (3 человека), 3-й стадии ВИЧ (1 человек) от манифестной формы остро развившегося церебрального токсоплазмозного энцефалита на фоне реактивации других оппортунистических инфекций. Подробно представлены клинические и морфологические данные.

Ключевые слова: церебральный токсоплазмоз, ВИЧ-инфекция, энцефалит, множественные очаги некроза ткани мозга.

Токсоплазмоз — одна из часто встречающихся оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных и нередко являющаяся причиной смерти. Его распространенность зависит от географического положения местности, но тяжесть инфекции везде одинакова. ВИЧ-инфицированные, имеющие антитела к *Toxoplasma gondii*, подвержены высокому риску развития токсоплазмозного энцефалита. В настоящее время в России у больных с ВИЧ-инфекцией церебральный токсоплазмоз занимает 3-е место (28,5%) после цитомегаловирусной инфекции (35,7%) и туберкулеза (32,1%) [1]. В США латентным токсоплазмозом страдают 15—40% ВИЧ-инфицированных взрослых, примерно у трети из них развивается токсоплазмозный энцефалит [2]. У 6—12% больных в стадии СПИД клинические проявления острого токсоплазмоза на фоне иммунодефицита в 95% случаев обусловлены реактивацией латентной инфекции. Оппортунистическая инфекция в этих случаях приобретает острое злокачественное течение с развитием некротического локализованного или диффузного менингоэнцефалита, в процесс вовлекаются глаза и многие органы (сердце, печень, легкие). Проявлением токсоплазмозных энцефалитов у больных ВИЧ-инфекцией является общая слабость, лихорадка, головная боль, очаговые поражения головного мозга и неврологические симптомы. Энцефалит нередко сочетается с хориоретинитом. В большинстве случаев развитие токсоплазмозного энцефалита не сопровождается появлением противотоксоплазменных антител в сыворотке крови [3, 4], что значительно затрудняет прижизненную диагностику.

При этом энцефалит, как правило, развивается, когда число лимфоцитов CD4 составляет менее

100/мкл [4, 5]. Как свидетельствуют данные аутопсий, для токсоплазмоза характерно полиорганное поражение независимо от того, страдает ли ЦНС. Вовлекаются легкие, ЖКТ, поджелудочная железа, кожа, глаза, сердце и печень. Иногда развивается токсоплазменная пневмония, которую легко принять за пневмоцистную [4, 5]. Она проявляется одышкой, лихорадкой, сухим кашлем и может быстро привести к острой дыхательной недостаточности с кровохарканием, метаболическим ацидозом, артериальной гипотонией, реже — с ДВС-синдромом.

При гистологическом исследовании в головном мозге и других органах видны очаги некроза и инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов. Обнаружение возбудителя помогает поставить диагноз. Следует иметь в виду, что токсоплазмы могут располагаться и вне очагов воспаления. При дифференциальном диагнозе необходимо учитывать другие поражения ЦНС, встречающиеся при ВИЧ-инфекции: герпетический энцефалит, криптококковый менингит, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию и первичную лимфому ЦНС [5]. При поражении гипофиза возможным гипопитуитаризм и гипонатриемия, обусловленные синдромом гиперсекреции антидиуретического гормона (АДГ). СПИД-дементный синдром проявляется нарушениями когнитивных функций, внимания и памяти. Предположительный диагноз токсоплазмозного энцефалита у ВИЧ-инфицированных ставят на основании клинической картины, наличия антител к *Toxoplasma gondii*, данных КТ и МРТ. Предсказательная ценность этих критериев достигает 80% [6]. Более чем у 97% ВИЧ-инфицированных с токсоплазмозом в сыворотке обнаруживают IgG к паразиту; IgM, напротив, обычно отсутствуют. Антитела к *Toxoplasma gondii* можно найти в СМЖ. К факторам, ассоциированным с развитием у ВИЧ-инфицированных оппортунистических инфекций, относятся: анамнез СПИДа; количество клеток CD4+ менее 200/мкл; высокая вирусная нагрузка; женский пол; негроидная раса; лечение зидовудином; сниженный индекс массы тела; бактериальная пневмония в анамнезе; кандидоз полости рта; лихорадка [4, 8, 9]. Основная роль в развитии токсоплазмоза у лиц с иммуносупрессией отводится нарушениям продукции цитокинов. Показано, что при развитии токсоплазмоза на фоне ВИЧ-инфекции резко снижается как концентрация сывороточного γ -ИНФ, так и его способность активировать макрофаги. К факторам защиты относят ИЛ-12, ФНО, CD8+; к факторам, способствующим генерализации заболевания, — ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 [7]. В патогенезе манифестных форм хронического токсоплазмоза основную роль играет развитие реакций гиперчувствительности замедленного типа к антигенам токсоплазм и продуктам их жизнедеятельности. При развитии острого токсоплазмоза в результате первичного инфицирования заболевание, как правило, начинается бурно, чаще всего протекает по типу менингита (ме-

нингоэнцефалит, энцефалит), с развитием неврита зрительных нервов, парезов, гемиплегий, через 4—5 нед — миокардита. В ряде случаев наблюдается тифоподобная форма острого токсоплазмоза с характерной экзантемой, появляющейся на 4—7-е сутки (обильная, макулезная, от розового до темно-красного цвета) без поражения ЦНС, хотя чаще выявляется сочетание симптомов (смешанная форма) [5, 8]. При реактивации латентной инфекции или на фоне клинически выраженного хронического токсоплазмоза манифестация токсоплазмоза начинается постепенно и характеризуется поражением ЦНС по типу менингоэнцефалита, который медленно прогрессирует с постепенным вовлечением в патологический процесс черепных (чаще зрительных) нервов, миокарда [5, 9, 10]. Позднее при КТ могут выявляться кисты в веществе головного мозга. Одновременно на фоне доминирующей картины нейроинфекции выявляются другие признаки токсоплазмоза — полилимфаденит, гепатолиенальный синдром, артралгии и миалгии [4, 5].

Материал и методы

Проанализированы истории болезни и результаты аутопсийных исследований 4 больных (2 мужчины, 2 женщины), умерших в стационарах Минска с клинически и морфологически верифицированной ВИЧ-инфекцией. Трое больных находились на учете в Республиканском центре профилактики СПИД. В одном случае (женщина 48 лет) ВИЧ-инфекция была диагностирована только при поступлении в стационар на стадии манифестации заболевания. Возраст мужчин на момент смерти составил 35 лет, женщин — 34 и 48 лет. Больная 34 лет ранее дважды проходила курс лечения в Городской клинической инфекционной больнице, где за период лечения были сняты клинические проявления токсоплазменной инфекции, выписана со значительным улучшением. Длительность нахождения пациентов в стационаре составила 1, 2, 4 и 11 сут. Трое больных были гражданами Республики Беларусь, один — Российской Федерации. Пациентам проводили исследование плазмы методом ПЦР в реальном времени на наличие вирусов простого герпеса, вируса Эпштейна—Барр, ЦМВ, *Toxoplasma gondii*. При гистологическом исследовании аутопсийного материала использовали стандартную унифици-

рованную методику окраски гематоксилином и эозином, гистохимическую окраску реактивом Шиффа (для идентификации токсоплазм), реакцию иммунофлюоресценции на стекле мазков отпечатков для выявления вируса простого герпеса.

Результаты и обсуждение

При анализе историй болезни отмечено, что из трех больных, находившихся на учете по поводу выявленной ВИЧ-инфекции, двое (граждане РБ) ранее неоднократно проходили курс противовирусного лечения. При поступлении в стационар у последних отмечены клинические проявления острого менингоэнцефалита (лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации Городской клинической инфекционной больницы), кроме того, у одного больного диагностирована лимфома мозга (методом КТ). Пациентка 48 лет находилась на лечении в неврологическом отделении 5-й городской клинической больницы с диагнозом подострой воспалительной менингоэнцефалополлиневропатии с поражением II, III, VI, VII, VIII пар черепно-мозговых нервов, нижним парапарезом вирусного генеза. ВИЧ-инфекция впервые верифицирована в стационаре (реакция иммуноблоттинга). Всем больным проведена противовирусная терапия, несмотря на которую нарастали явления реактивации и генерализации типичных СПИД-ассоциированных оппортунистических инфекций (генерализованный кандидоз, генерализованная герпетическая инфекция) и полиорганный недостаток с клиническими проявлениями миокардита, гепатита, пневмонии (в одном наблюдении — пневмоцистной этиологии), альтернативно-продуктивного диффузного менингоэнцефалита (токсоплазменная, герпетическая, кандидозная этиология). Клинические проявления ВИЧ-инфекции у больных представлены в табл. 1.

При аутопсийном исследовании у всех пациентов отмечены явления отека и дислокации ствола головного мозга с вклиниванием в большое затылочное отверстие, макроскопически — увеличение печени и селезенки, в легких — явления бронхопневмонии, у трех пациентов — выраженное истощение. При гистологическом исследовании отмечалась редукция лимфоидной ткани, в одном случае — с криптококковым поражением лимфоузлов и селезенки. При мор-

Таблица 1

Клинические проявления ВИЧ-инфекции у обследованных больных

Возраст	Стадия ВИЧ-инфекции	Потеря массы тела более 10%	Орофарингеальный кандидоз	Токсоплазмозный менингоэнцефалит	Лимфома мозга	Воспалительная менингоэнцефалополлиневропатия	Пневмония
Женщины							
34 года	СПИД (IV)	+	+	+	?	—	—
48 лет	ВИЧ (иммуноблоттинг в стационаре)	—	+	—	—	+	Гипостатическая нижнедолевая
Мужчины							
35 лет	СПИД (IV)	+	+	+	?	—	Пневмоцистная
35 лет	ВИЧ (III)	+	—	+	+	—	—

фологическом исследовании миокарда выявлен продуктивный миокардит с выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией с незначительной примесью лейкоцитов, липофусциноз, при исследовании ткани легкого — гистологическая картина бронхопневмонии, преимущественно нижнедолевой, в одном исследовании (у больной 48 лет — криптококкового генеза, у пациента 35 лет — пневмоцистной этиологии). Морфологические изменения при ВИЧ-инфекции представлены в табл. 2.

При гистологическом исследовании серийных срезов ткани головного мозга отмечен диффузный перипеллюлярный и периваскулярный отек, множественные очаги некроза (ствол мозга, базальные ядра, кора больших полушарий), сателлитоза, демиелинизации, диссеминированное герпетическое поражение с наличием внутриядерных вирусных включений вируса простого герпеса 1-го и 2-го типа преимущественно в нейронах, клетках глии и эндотелии (подтвержден ИФА в трех случаях). У 3 больных отмечена генерализация кандидоза в головном мозге, у 2 — криптококковое поражение мягкой мозговой оболочки, у 1 пациента гистологически верифицирован мукормикозный лептоменингит. В ткани головного мозга у всех больных при гистологическом исследовании на фоне альтернативно-продуктивного менингоэнцефалита выявлено наличие в большом количестве свободно лежащих токсоплазм с некрозами прилежащей ткани мозга и явлениями незавершенного фагоцитоза (рис. 1). Морфологические изменения, выявленные в головном мозге при ВИЧ-инфекции, представлены в табл. 3.

Кроме свободно лежащих токсоплазм выявлены псевдоцисты (до 4 шт. в поле зрения при увеличении 200) с перифокальным воспалением, периваскулярной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией (рис. 2).

Окончательный патологоанатомический диагноз по результатам гистологического исследования для всех больных был следующим: ВИЧ-инфекция с активацией оппортунистических инфекций — токсоплазмозный менингоэнцефалит, генерализация герпетической и кандидозной инфекций с поражением внутренних органов, а также пневмоцистная пневмония, мукормикозный менингоэнцефалит, лимфома мозга у от-

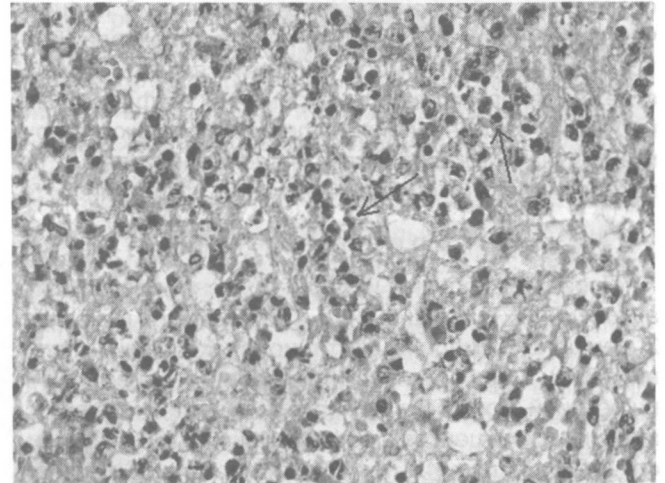


Рис. 1. Больная 35 лет. Выраженный альтернативно-продуктивный менингоэнцефалит: стадия СПИД. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Таблица 2

Морфологические проявления ВИЧ-инфекции

Возраст	Стадия ВИЧ	Гепатит С	Кандидоз	Лимфома мозга	Неспецифический гепатит	Криптококкоз	Мукормикоз	Генерализованная ГГИ	Пневмония
Женщины									
34 года	IV	—	+	—	—	—	—	+	Интерстициальная
48 лет	IV	—	—	—	Гигантоклеточный	+	—	—	Криптококковая
Мужчины									
35 лет	IV	—	+	—	—	—	—	+	Пневмоцистная
35 лет	III	АТ ВГС	+	Диффузная круглоклеточная	—	—	Лептоменингит	+	—

Таблица 3

Гистологические проявления ВИЧ-инфекции в головном мозге

Возраст	Стадия ВИЧ	Отек ММО	Кандидоз ГМ	Наличие токсоплазм в ГМ	Герпетическое включение 1-го и 2-го типа	Криптококкоз ММО	Лимфолейкозная инфильтрация	Мукормикоз ГМ
Женщины								
34 года	IV	+	+	+	+	—	+	—
48 лет	IV	+	—	+	+	+	+	—
Мужчины								
35 лет	IV	+	+	+	+	+	+	+
35 лет	III	+	+	+	+	—	+	—

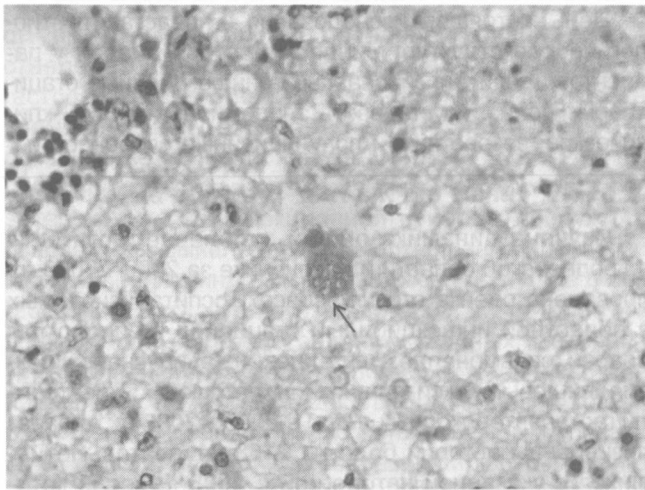


Рис. 2. Больная 34 лет. Свободно лажущая псевдоциста в ткани головного мозга, рядом макрофаг: стадия СПИД. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

дельных больных. Смертельный исход наступил от полиорганной недостаточности вследствие активации оппортунистических инфекций, отека и дислокации головного мозга.

Таким образом, проведенный клинический и морфологический анализ летальных исходов у ВИЧ-инфицированных (стадия СПИД — 3 пациента, 3-я стадия ВИЧ — 1) показал, что манифестация заболевания была обусловлена поражением ЦНС. Во всех случаях наблюдалась как общемозговая, так и очаговая симптоматика, что подтверждено морфологически. У больных были отмечены психические нарушения (1 случай), лихорадка (все случаи), головная боль (все случаи) и очаговые неврологические симптомы, в том числе разнообразные двигательные нарушения, поражения черепных нервов (1 случай). Общемозговые и очаговые симптомы морфологически обусловлены не только некрозом ткани мозга, вызываемым паразитами, но и вторичными проявлениями — отеком, кровоизлияниями, васкулитом. Начало активации оппортунистических инфекций может быть постепенным (как в случае с больной 48 лет), с нарастанием симптоматики в течение нескольких недель, либо внезапным (3 больных) — в виде острой спутанности сознания с молниеносным развитием очаговых симптомов (гемипарез, гемиплегия, локальная головная боль). При реактивации токсоплазменной инфекции могут пострадать любые отделы головного мозга, но чаще всего — ствол, базальные ядра, гипофиз

и граница между корой и белым веществом. При поражении ствола мозга страдают черепные нервы (больная 48 лет), развивается дисметрия и атаксия. При токсоплазмозе формируется гистологически альтеративно-продуктивный энцефалит, а оболочки мозга поражаются редко. Кроме того, в проанализированных случаях произошла реактивация нескольких СПИД-ассоциированных оппортунистических заболеваний (герпетическая инфекция, кандидоз, криптококкоз, мукормикоз, пневмоцистная пневмония), которые в совокупности и обусловили манифестное течение и летальный исход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Д. Б. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.— 2006.— № 4.— С. 92—97.
2. Bartlett J. G., Gallant J. E. *Medical Management of HIV Infection (2000—2001)*.— Baltimore, 2001.
3. Горбачева Ф. Е., Исайкин А. И., Рыжак А. А. // Неврологич. журн.— 1999.— № 3.— С. 26—29.
4. Kasper L. H. // *Harrison's Principles of Internal Medicine / Ed. A. Fauci, E. Braunwald, K. Isselbacher, et al.*— New York, 1998.— P. 971—975.
5. Покровский В. В., Ермак Т. Н., Беляева В. В. и др. *ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение*.— М., 2003.
6. Messaritakis I., Detsika M., Koliou M., et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.*— 2008.— Vol. 79.— P. 205—209.
7. Channon J. Y., Kasper L. H. // *Infect. Immune.*— 1996.— Vol. 64.— P. 1181.
8. Richards F. O. Jr. // *Clin. Infect. Dis.*— 1995.— Vol. 19.— P. 49.
9. Steinmetz H., Arendt G., Helter H., et al. // *J. Neurol.*— 1995.— Vol. 242, № 2.— P. 69—74.
10. Genot S., Frank J., Forel J.-M., et al. // *J. Clin. Microbiol.*— 2007.— Vol. 45, № 9.— P. 3138—3140.

Поступила 14.07.11.

TOXOPLASMA MENINGOENCEPHALITIS IN HIV/AIDS PATIENTS (CLINIC-MORPHOLOGICAL ANALYSIS)

M. K. Nedzved, Yu. I. Rogov, M. A. Metelskaya, L. N. Grishenkova, M. A. Ivanova, I. V. Bokhan

The findings of autopsy studies of material taken in four patients died suffering from AIDS (three persons), HIV stage 3 (one subject) the death cause being a manifest form of cerebral toxoplasma encephalitis having developed acutely on the background of other opportunistic infections reactivation have been analyzed. The clinical and morphological findings are presented in detail.

Key words: cerebral toxoplasmosis, HIV infection, encephalitis, brain tissue necrosis multiple foci.

Адрес для корреспонденции:

Недзведзь Михаил Константинович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83;
сл. тел. (8-017) 272-54-95.