

Мельников И.В.¹, Басара Н.А.¹, Зуева Д.А.²

Особенности течения генерализованного токсоплазмоза на поздней стадии ВИЧ-инфекции (на примере описания клинического случая)

¹ КУ «Центр СПИД» филиал в г. Нижневартовск, ХМАО-Югра, г. Нижневартовск, ² БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская районная больница», г. Нижневартовск

Melnikov I.V., Basara N.A., Zueva D.R.

Features of the course of generalized toxoplasmosis at a late stage HIV infection (on the example of a clinical case description)

Резюме

Токсоплазмоз является одной из частых причин гибели больных ВИЧ-инфекцией и характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений. В представленной статье на примере описания сложного диагностического случая ВИЧ-ассоциированного токсоплазмоза предложен подход по объективизации трудностей в диагностике данной нозологии. У ВИЧ-инфицированных пациентов чаще регистрируют церебральную форму заболевания, внечерепные локализации регистрируются в 1,5–2% случаев, в позднюю стадию ВИЧ-инфекции токсоплазмоз характеризуется полиочаговой симптоматикой

Ключевые слова: ВИЧ, СПИД, генерализованный токсоплазмоз, энцефалит

Для цитирования: Мельников И.В., Басара Н.А., Зуева Д.А. Особенности течения генерализованного токсоплазмоза на поздней стадии ВИЧ-инфекции (на примере описания клинического случая), Уральский медицинский журнал, №04 (187) 2020, с. 113—116, DOI 10.25694/URMJ.2020.04.19

Summary

Toxoplasmosis is one of the most frequent causes of death of patients with HIV infection, it is characterized by a pronounced polymorphism of clinical manifestations. In the article an approach is proposed to objectify difficulties in diagnosing this nosology by describing a difficult diagnostic case of HIV-associated toxoplasmosis. In HIV-infected patients the cerebral form of the disease is more often registered, extracerebral localization occurs in 1.5-2% of cases. In the late stage of HIV infection toxoplasmosis is characterized by polyfocal symptoms

Key words: HIV, AIDS, generalized toxoplasmosis, encephalitis

For citation: Melnikov I.V., Basara N.A., Zueva D.R., Features of the course of generalized toxoplasmosis at a late stage HIV infection (on the example of a clinical case), Ural Medical Journal, №04 (187) 2020, с. 113—116, DOI 10.25694/URMJ.2020.04.19

Введение

Токсоплазмоз - заболевание, вызываемое *Toxoplasma gondii*, является одной из частых причин гибели больных ВИЧ-инфекцией и чаще всего возникающее у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне СПИДа. К факторам риска развития токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией относится количество CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл [1,2]. Токсоплазмоз характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений при отсутствии патогномичных симптомов. Это объясняется тем, что у токсоплазм нет какой-либо тканевой специфичности, а также наличием в патогенезе заболевания стадии гематогенной диссеминации возбудителя. Хотя токсоплазмы могут поражать все органы и ткани, но, как правило, у ВИЧ-инфицированных пациентов ре-

гистрируют церебральную форму заболевания [3]. Токсоплазмоз центральной нервной системы (ЦНС) занимает 2–3 место среди оппортунистических инфекций у больных СПИДом - 6–12% [4]. Диагностировать токсоплазмоз ЦНС крайне сложно, диагноз ставят на основании клинической картины, данных магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии, а также при наличии антител к токсоплазме в сыворотке крови. Внемозговые локализации токсоплазмоза (например, хориоретинит, интерстициальная пневмония, миокардит, поражение лимфатических узлов, печени и селезенки) регистрируют в 1,5–2% случаев, в основном, в стадии СПИДа [5]. Наиболее часто встречается сочетание синдромов хронической интоксикации с длительным субфебрилитетом поражения центральной и вегетативной нервных систем,

полилимфаденита (включая мезаденит), миопатии и артропатии, а также гепатоспленомегалии [1,2,4,5]. Обострения сменяют кратковременные ремиссии, во время которых клинические проявления болезни стихают. Возможно также иное течение генерализованного ВИЧ-ассоциированного токсоплазмоза, характеризующегося молниеносным началом с преобладанием высокой лихорадки, признаками сепсиса с септическим шоком с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, острой почечной недостаточностью и быстрым наступлением летального исхода. Генерализованные формы еще более сложны для диагностики, особенно в тех случаях, когда отсутствует клинически значимое поражение головного мозга. Кроме того, генерализованная форма токсоплазмоза имеет множество сходных клинических проявлений с такими заболеваниями, типичными для стадии СПИДа, как туберкулез внутригрудных или внутрибрюшных лимфатических узлов, нетуберкулезный микобактериоз (МАС-туберкулез), неходжкинские лимфомы [4,5]. Затрудняет постановку диагноза и серонегативность по T. Gondii у 5% ВИЧ-инфицированных пациентов, в основном регистрирующаяся у лиц с ВИЧ-инфекцией при уровне CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл [7].

В связи с этим, представляется актуальным на примере сложного диагностического случая ВИЧ-ассоциированного токсоплазмоза объективизировать трудности в диагностике данной нозологии и показать типичные ошибки клинициста при работе с пациентами в стадии СПИДа.

Описание клинического случая

Пациент Г. 1982 г.р., поставлен на учет в филиале КУ «Центр СПИД» в г. Нижневартовске 09.08.2017 года. Путь заражения парентеральный, стаж внутривенного употребления психоактивных веществ (ПАВ) 17 лет. При постановке на учет уровень CD4-лимфоцитов 321 клетка/мкл, CD8-лимфоцитов – 1119 клеток/мкл, вирусная нагрузка (ВН) - 280000 копий/мл. Выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция стадия 3 субклиническая. Хронический гепатит С, фаза репликации, 3 генотип минимальной степени активности. Период нестойкой ремиссии в употреблении ПАВ. Назначена химиопрофилактика туберкулеза, предложена антиретровирусная (АРВТ) ВИЧ-инфекции. От приема АРВТ пациент отказался и перестал посещать лечащего врача. Неоднократно больной приглашался на прием. 23.03.2019 г. самостоятельно обратился в КУ «Центр СПИД» в г. Нижневартовске с жалобами на выраженную слабость, повышение температуры тела до 39,0 градусов, выраженное снижение массы тела (до 15 кг), боли в коленном суставе справа, в голеностопном суставе слева, отечность и гиперемии кожи над этими суставами. Отмечает появление и постепенное прогрессирование вышеуказанных жалоб в течение трех месяцев, появившихся после санаторно-курортного лечения. При осмотре больной истощен, тяжело передвигается из-за мышечной слабости и болей в суставах нижних конечностей. Слизистая ротоглотки гиперемирована, участки творожистого налета на щеках, мягком небе. Незначи-

тельная лимфаденопатия шейных и паховых лимфоузлов. Гемодинамика стабильная. Температура 39,8 градусов. Сердечные тоны ритмичные, несколько приглушены, систолический шум на верхушке сердца. В легких жесткое дыхание, хрипов нет. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в правой подвздошной области. Печень + 3 см ниже реберной дуги, размеры по Курлову 16-11-8 см. Селезенка пальпируется. Стул кашицеобразный без патологических примесей 2-3 раза в сутки. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Дизурических явлений нет. Пациент госпитализирован в инфекционное отделение, где находился с 23.03.2019 г. по 30.04.2019 г. с диагнозом: Ангинозный сепсис (*Staphylococcus aureus*), острое течение. Реактивный артрит на фоне сепсиса, активность 2. Недостаточность функциональная суставов - 2 степень (НФС 2). ВИЧ-инфекция стадия вторичных проявлений 4А, прогрессирование на АРВТ (АРВТ начато 28.03.2019 г.). Кандидоз слизистой полости рта. Анемия тяжелой степени тяжести. Хронический гепатит С, фаза репликации 3 генотип минимальной степени активности. Психические и поведенческие расстройства в результате употребления ПАВ. При обследовании в общем анализе крови (ОАК) от 23.03.2019 г.: лейкоциты 6,2, гемоглобин - 77 г/л, СОЭ - 70 мм/ч, эозинофилы - 3%, палочкоядерные - 11%, сегментоядерные - 73%, лимфоциты - 8%, моноциты - 4%. В ОАК от 24.04.2019 г. появились метамелоциты - 10%, плазматические клетки - 1% остальные показатели без существенной динамики. Биохимия крови от 23.03.2019 г.: общий билирубин - 10,2 ммоль/л, АЛТ – 52 Ед/л, АСТ – 55 Ед/л, креатинин - 60 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 185 Ед/л, ЛДГ - 191 Ед/л, протромбиновый индекс - 106%, фибриноген - 5,2 г/л. Иммунограмма от 23.03.2019 г.: CD4-лимфоциты - 6 клеток/мкл, CD8-лимфоциты - 381 клетка/мкл. ПЦР РНК ВИЧ (количественный) - 669034 копий/мл. Люминисцентное исследование мокроты на кислотоустойчивые бактерии (КУБ) – не обнаружено. Анализ мокроты на *Pneumocystis carinii* - не обнаружено. Антитела IgG, IgM на токсоплазму - не обнаружено. Бактериологическое исследование крови от 03.04.2019 г.: выделен *Staphylococcus Aureus*. После проведения антибактериальной терапии в бактериологическом исследовании крови от 15.04.2019 г. роста микрофлоры нет. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) от 16.04.2019 г.: Инфильтративных изменений в легких не выявлено. Увеличенный внутрилегочный лимфоузел в 7 сегменте легкого справа. Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов, субкапиллярных лимфоузлов справа. Рентгенографическое исследование от 15.04.2019 г.: Кисти и стопы, кости таза, плечевые суставов без патологии. УЗИ сердца от 10.04.2019 г.: без патологии. Осмотрен ревматологом - реактивный артрит на фоне сепсиса, активность 2. НФС 2. Осмотрен фтизиатром – назначена химиопрофилактика туберкулеза и через 14 дней приема профилактического курса назначена АРВТ по схеме: Ламивудин 300 мг, Тенофовир 300 мг, Невирапин 200 мг 2 раза в день, также назначена профилактика пневмоцистоза - Ко-тримоксазол 480 мг по 2 таблетки в сутки 3

раза в неделю, Азитромицин 1500 мг – 1 раз в неделю. В стационаре на фоне проведения антибактериальной терапии состояние пациента незначительно улучшилось, снизилась лихорадка до субфебрильных значений, уменьшились боли в суставах, общая слабость, сохраняются боли в животе, появился жидкий стул до 3-4 раз за сутки. Выписан досрочно с незначительным улучшением в связи с нарушением больничного режима на амбулаторное долечивание у терапевта и инфекциониста.

Обратился вновь в филиал КУ «Центр СПИД» в г. Нижневартовске, при осмотре больного и после анализа выписки из стационара было высказано предположение о возможном микобактериальном поражении лимфатических узлов. Пациент был вновь направлен в инфекционное отделение для дообследования и лечения, где находился с 29.04.2019 г. по 11.06.2019 г. При обследовании в ОАК - показатели без существенных изменений от предыдущих результатов. В биохимическом анализе крови от 30.04.2019 г. повысились протромбиновый индекс до 107% и фибриноген до 8,8 г/л, прокальцитонин тест - менее 0,5 нг/мл. Анализ мочи на КУБ от 07.05.2019 г. - не обнаружено. Люминисцентная микроскопия мокроты – КУБ не обнаружено. Анализ кала на КУБ - не обнаружено. Анализ кала на криптоспоридии от 04.06.2019 г. - не обнаружено. Антитела класса IgM, IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ): IgG к ЦМВ – 8 у.е., IgM к ЦМВ - отрицательные. Антитела к токсоплазмам IgM, IgG от 30.04.2019 г. - не обнаружены. Бактериологическое исследование кала от 13.05.2019 г. - возбудителей дизентерии, сальмонеллеза и колиэнтеритов не обнаружено. Иммунограмма: СД4-лимфоциты – 4 клетки/мкл, СД8-лимфоциты - 249 клеток/мкл, ПЦР РНК ВИЧ от 03.06.2019 г. - 6128 копий/мл. УЗИ органов брюшной полости от 11.05.2019 г.: Гепатомегалия. Спленомегалия. Лимфаденопатия внутрибрюшных лимфоузлов. Выпот в брюшной полости. УЗИ плевральных полостей от 11.05.2019 г.: В плевральных полостях жидкости нет. Колоноскопия от 12.05.2019 г.: поверхностный ректосигмоидит.

06.06.2019 г. заключение врачебной комиссии противотуберкулезного диспансера: Пациент диагностический. Назначена тест-терапия туберкулеза (Изониазид, Пиразинамид, Этамбутол, Рифабутин). Проведена смена АРВТ 03.06.2019 г. на Ламивудин 300 мг, Абакавир 600 мг, Дарунавир 600 мг - 2 раза в день, Ритонавир 100 мг - 2 раза в день. Пациент выписан из отделения досрочно в связи с отказом от лечения с улучшением - нормализовалась температура, прибавил в весе 6 кг, но сохраняется умеренная общая слабость, боли в животе, жидкий стул.

19.06.2019 г. при осмотре в филиале КУ «Центр СПИД» в г. Нижневартовске пациент вновь отмечает появление субфебрильной температуры, остальные жалобы, оставшиеся при выписке, также сохраняются. Вновь предложена госпитализация в инфекционное отделение, пациент отказался. Рекомендовано продолжать прием АРВТ и назначенную тест-терапию туберкулеза, Котримоксазол 480 мг по 2 таблетки в сутки 3 раза в неделю, Азитромицин 1500 мг – 1 раз в неделю.

18.07.2019 г. на приеме отмечает некоторое улучше-

ние в состоянии: температура нормализовалась, боли в животе несколько уменьшились, но сохраняется жидкий стул. К АРВТ высоко привержен. Обследован: ОАК - сохраняется повышенное СОЭ до 65 мм/ч и выраженный палочкоядерный сдвиг влево вплоть до юных нейтрофилов. Биохимия крови - повышены уровни АЛТ - 60 Ед/л, щелочной фосфатазы - 2200 Ед/л. Иммунограмма: СД4 лимфоциты - 35 клеток/мкл. ПЦР РНК ВИЧ - 281 копий/мл.

По результатам обследования для исключения онко-гематологической патологии направлен на консультацию к онкологу и гематологу. В последующую явку в КУ «Центр СПИД» в г. Нижневартовске 02.10.2019 г. предъявлял жалобы на общую слабость, боли в эпигастрии, температура стойко нормальная. Принимал АРВТ и тест-терапию туберкулеза без пропусков. К онкологу и гематологу пациент не обращался.

16.11.2019 г. больной поступил в приемный покой Нижневартовской окружной больницы № 2 с жалобами на выраженную слабость, вялость, снижение артериального давления до 70/50 мм ртутного столба, жидкий водянистый стул, спазмы внизу живота по ходу кишечника, повышение температуры тела до 37,8 градусов. Ухудшение состояния в течение 10 дней, когда стал отмечать вышеперечисленную симптоматику, вызвал на дом терапевта, рекомендовано лечение, без эффекта. 16.11.2019 г. бригадой скорой помощи пациент доставлен в приемный покой и по тяжести состояния госпитализирован в реанимационное отделение с явлениями дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности. Данные инструментальных методов исследования: Компьютерная томография органов брюшной полости, выполненная с контрастированием от 17.11.2019 г.: КТ-признаки динамической кишечной непроходимости, инфаркты селезенки, замедление функции почек, внутрибрюшная лимфаденопатия. Асцит. Двусторонний гидроторакс с признаками вторичной компрессии лёгочной ткани. Учитывая, что пациент находился в сознании, и у него отсутствовала очаговая неврологическая симптоматика МРТ – головного мозга и люмбальная пункция не проводились. В биохимическом анализе крови от 17.11.2019 г. обращают на себя внимание повышение общего билирубина - 170,2 ммоль/л, прямого билирубина - 98,8 ммоль/л, АСТ - 181 Ед/л, мочевины - 10,6 ммоль/л, лактатдегидрогеназы - 1504 МЕ/л. Протромбиновый индекс - 50%, прокальцитонин тест > 2 нг/мл. ОАК от 17.11.2019 г.: лейкоциты - 3,7, эритроциты - 2,49, гемоглобин - 73 г/л, тромбоциты - 69 10⁹ л, СОЭ - 27 мм/час, палочкоядерные - 28%, сегментоядерные - 52%, лимфоциты - 13%, моноциты - 9%, миелоциты - 3%, метамиелоциты - 5%, токсическая зернистость нейтрофилов +.

17.11.2019 г. в 18.25 на фоне усугубляющейся дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). 18.11.2019 г. на ИВЛ остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия - без эффекта, констатирована смерть. Посмертный диагноз: Септицемия, острое течение, неуточнённая. Осложнения основного заболевания: синдром полиорганной недостаточности: почечная,

печеночная, дыхательная. Инфаркт селезенки. Гепатоспленомегалия. Деструкция внутрибрюшного лимфоузла. Асцит. Двусторонний гидроторакс. Сопутствующие: ВИЧ-инфекция стадия вторичных заболеваний 4А, прогрессирование на фоне АРВТ. Хронический гепатит С высокой клинико-биохимической активности. Вторичная анемия тяжелой степени, вторичная тромбоцитопения средней степени тяжести.

По протоколу патологоанатомического вскрытия при микроскопическом исследовании выявлены специфические признаки токсоплазмоза. Головной мозг: При проведении специальной окраски в цитоплазме нейронов базальных ядер шик-позитивные токсоплазмы. В печени диффузно расположенные макрофагальные гранулы. При проведении специальной окраски в цитоплазме большинства макрофагов шик-позитивные токсоплазмы. Селезенка: при проведении специальной окраски в цитоплазме сохранных макрофагов шик-позитивные токсоплазмы. Лимфатические узлы: в большинстве узлов очаги некроза паренхимы, при проведении специальной окраски в цитоплазме сохранных макрофагов шик-позитивные токсоплазмы. Поперечная ободочная кишка: в строме слизистой очаговые макрофагальная гранулема при проведении специальной окраски в цитоплазме большинства макрофагов шик - позитивные токсоплазмы.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: ВИЧ инфекция стадия вторичных заболеваний 4В прогрессирования на фоне АРВТ, лимфоидное опустошение периферических лимфоузлов. Вторичные заболевания: генерализованный токсоплазмоз с поражением головного мозга, лимфоузлов, перибронхиальных, парааортальных, мезентериальных, лимфатических узлов заднего средостения и ворот печени, селезенки, поперечной ободочной кишки. Кандидоз слизистой полости рта. Осложнение основного заболевания: механическая желтуха, сдавление ворот печени пакетами гиперплазированных лимфоузлов, иктеричность кожных покровов слизистых и серозных полостей. Очаговая деструкция лимфоузлов. Некроз селезенки. Двусторонний гидроторакс. Язвенный колит. Асцит. Паренхиматозная дистро-

фия внутренних органов. Кахексия. Отёк мозга. Анемия смешанного генеза тяжелой степени. Вторичная тромбоцитопения средней степени тяжести. Сопутствующие заболевания: хронический гепатит С.

Заключение

Разобранный клинический пример показывает сложность прижизненной диагностики токсоплазмоза, особенно в случае, когда отсутствуют и клинические признаки поражения головного мозга, и серопозитивность по данной инфекции. Следует отметить, что у данного больного наблюдалось крайне редко встречающееся сочетание внецеребральных проявлений токсоплазмоза с генерализацией инфекционного процесса по типу сепсиса с вовлечением лимфоузлов, селезенки, печени и кишечника, что затрудняло постановку диагноза еще в большей степени. Кроме того, на всем протяжении наблюдения в общем анализе крови регистрировалась выраженная лейкоцитарная реакция с наличием юных форм лейкоцитов и миелоцитов, что не совсем укладывается в лабораторные диагностические критерии как туберкулеза, так и лимфо-пролиферативного заболевания, и является подтверждением выраженной системной воспалительной реакции организма. По всей видимости, врач в процессе диагностического поиска при схожей клинической картине, заподозривший внецеребральный генерализованный токсоплазмоз у больного с ВИЧ-инфекцией, не дожидаясь результатов дополнительных исследований, должен назначить лечение *ex juvantibus*. ■

Мельников Игорь Владимирович, врач-инфекционист, к.м.н., КУ «Центр СПИД» в г. Нижневартовске; **Басара Наталья Анатольевна**, врач-инфекционист, заведующий филиалом КУ «Центр СПИД» филиал в г. Нижневартовск; **Зуева Дарья Александровна**, врач-дерматолог, доверенный врач КДК БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская районная больница». Автор, ответственный за переписку: Мельников И. В. E-mail: menshikov.igor.2014@mail.ru Телефон: 8(951)9833364

Литература:

1. Ермак Т.Н., Перегудова А.В. Многоликий портрет токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции. *Инфекционные болезни*. 2014; 1: 87-92.
2. Покровский В.В., Ермак Т.Н. Избранные лекции по ВИЧ-инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 80-91.
3. Vidal. J. HIV-associated cerebral toxoplasmosis revised: current concepts and contradictions of the old disease. *J. Int. Assoc provided AIDS Care*. 2019;2: 79-91.
4. Howlett WP. Neurological disorders in HIV infection in Africa: a review. *Afr: Health Sci*. 2019 Jun; 19 (2):1953-1977.
5. See Marra. Review. Frequency of occurrence, manifestations and outcome of toxoplasmosis in HIV-infected patients in the era of combined antiretroviral therapy. 2018; 152 : 117-122.
6. Wang ZD, Wang SC, Liu HH, Ma HY, Li ZY, Wei F, Zhu XQ, Liu Q. Prevalence and burden of *Toxoplasma Gondii* infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. HIV*. 2017; 4: 177-188.
7. Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Neurol*. 2016; Oct 27; 12: 662-674.