

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

перевод, апрель 2014 г. – Geneva, WHO, 2014. – 313 с. – www.who.int/hiv.

20. Патент України на корисну модель № 69886, МПК (2012.01) А61В 8/00. Спосіб визначення наявності стеатозу печінки у хворих на хронічний гепатит С / Голубовська О.А., Пронюк Х.О. – u201200978. Опубліковано 10.05.2012, бюл. № 9.

21. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy / [N. Ford, G. Meintjes, A. Pozniak et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2014. – Published Online, November 19, 2014. – S. 1473-1480. – <http://dx.doi.org/10.1016/>

CHANGES IN ULTRASOUND DIAGNOSTICS IN PATIENTS COINFECTED WITH HCV/HIV DEPENDING ON THE NUMBER OF CELLS CD4

E.S. Mamedova, M.Ch. Korchynsky

SUMMARY. The paper analyzes the changes in the indicators identified by ultrasound in patients

coinfected with HCV/HIV depending on the number of cells CD4 . It has been shown that in co-infected patients hepato- and splenomegaly, signs of portal hypertension (portal and expansion of the splenic vein, reducing the average linear velocity of portal blood flow) are often identified and are more severe. The detection rate of splenomegaly and enlarged lymph nodes correlated with the level of cells CD 4 in blood. In determining the stage of liver fibrosis also noted a significant increase in its frequency with a decrease in the number of cells CD4 in blood.

Key words: HIV infection, chronic hepatitis C, coinfection, ultrasound diagnostics, the average linear velocity of portal blood flow, Doppler, fibrosis, steatosis, level of CD4 cells.

Отримано 2.10.2014 р.

© Грижак І.Г., 2014

УДК 616-08+616.993.192.1+616.98:578.828+615.37

І.Г. Грижак

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ З ВИКОРИСТАННЯМ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ ЛЮДИНИ

Івано-Франківський національний медичний університет

*Під спостереженням перебували 60 ВІЛ-інфікованих пацієнтів в ІV клінічній стадії із підтвердженим токсоплазмозним енцефалітом, які отримували лікування кліндамицином по 600 мг 4 рази на день протягом 28 днів, з них 30 осіб – додатково специфічний імуноглобулін людини проти *Toxoplasma gondii* та нормальний імуноглобулін для внутрішньовенного введення. Встановлено, що обидві схеми лікування були ефективними, однак, у пацієнтів, які отримали імуноглобуліни, загально-мозкові симптоми та інтоксикація зникали на 4-5 днів швидше, у більших об'ємах відновлювалися функції парезованих кінцівок, зменшувалася летальність, скорочувався час перебування у відділенні інтенсивної терапії та загальном у стаціонарі.*

Ключові слова: токсоплазмозний енцефаліт, ВІЛ-інфекція, кліндамицин, імуноглобуліни, лікування.

Реактивація персистуючих бразидозитів у псевдоцистах при латентному токсоплазмозі може відбуватися з причин імунологічного дисбалансу, а у ВІЛ-інфікованих тоді, коли кількість CD4+Т-лімфоцитів знижується нижче 100 в 1 мкл крові. Проте, можливе й первинне зараження токсоплазмами хворого на СНІД, що буде супроводжуватися розвитком тяжких форм захворювання. Про значну поширеність токсоплазмозу мозку у хворих на СНІД свідчить те, що він діагностується у 50-70 % пацієнтів з ознаками ураження нервової системи. Переважно токсоплазмозний енцефаліт має вогнищевий характер, але інколи роз-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вивається гострий дифузний паненцефаліт, який здебільшого завершується летально. Крім церебральних форм, токсоплазмоз може набувати септичного перебігу з поліорганными ураженнями: очей, легень, печінки, серця, кишечника, яєчок тощо [1-3].

Лікування церебрального токсоплазмозу здійснюється згідно із клінічним протоколом [4]. Застосовують препарати першого ряду – це піриметамін та сульфадіазин. Препаратами другого ряду визнано кліндаміцин, кларитроміцин, азитроміцин, які рекомендовано поєднувати або із сульфаніламідними препаратами, або з піриметаміном [4, 5]. Труднощі у виборі схеми лікування виникають через відсутність державно фармакологічно реєстрації препаратів піриметаміну та сульфадіазину і, відповідно, ними користуватися не дозволено. Доступними є препарати тільки другого ряду. Для лікування багатьох хронічних інфекційних захворювань, у т.ч. й токсоплазмозу, використовуються препарати імуноглобулінів людини з високою ефективністю, а тому невиправдано вважати етіотропною терапією тільки хіміотерапевтичні протипаразитарні та антибіотичні засоби [6]. Насправді, до етіотропного лікування належить і той метод впливу, який ґрунтується на використанні специфічних імуноглобулінів – антитіл до антигенних детермінант інфекційних і паразитарних агентів. Імуноглобулінотерапія токсоплазмозу є незамінною при в'ялій імунологічній відповіді, пригніченні синтезу антитіл та може служити ад'ювантною терапією, яка посилює ефект хіміопрепаратів [7-10].

Мета роботи – вивчити ефективність комплексної терапії церебрального токсоплазмозу із застосуванням кліндаміцину та препаратів донорських імуноглобулінів специфічного й неспецифічного характеру.

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебували 60 ВІЛ-інфікованих осіб в ІV стадії (СНІД) із проявами токсоплазмозного енцефаліту. Кожен випадок захворювання підтверджений нейровізуальною картиною характерних вогнищ на комп'ютерній або магнітно-резонансній томографії (МРТ) та серологічними маркерами токсоплазмозу. Пацієнтів також обстежували на наявність антитіл до TORCH-інфекцій у сироватці крові (анти-HSV IgG, IgM; анти-CMV IgG, IgM; анти-Toxo IgG, IgM) з використанням тест-систем DiaprofMed. У цереброспинальній рідині (ЦСР) визначали наявність ДНК Епштейна-Барр вірусу, цитомегаловірусу, герпесвірусів 1/2 типу, токсоплазми, мікобактерії туберкульозу. Для серологічного підтвердження токсоплазмозу мозку додатково визначали наявність анти-токсоплазмозових IgG у ЦСР [11].

Перша група пацієнтів у складі 30 ВІЛ-інфікованих осіб зі встановленим діагнозом церебрального токсоплазмозу отримувала тільки кліндаміцин у дозі 600 мг 4 рази на день 28 днів (21 день парентерально і 7 днів – усередину). Для посилення протипаразитарного ефекту лікування друга група пацієнтів з 30 ВІЛ-інфікованих осіб отримувала кліндаміцин як у першій групі та додатково імуноглобулін людини проти *Toxoplasma gondii* в дозі 4,5 мл внутрішньом'язово через день № 5, а також імуноглобулін людини для внутрішньовенного введення в дозі 50,0 мл через день № 3 [11].

Результати досліджень та їх обговорення

Усі пацієнти були обстежені на предмет рівня імунітету та вірусного навантаження ВІЛ. Кількість CD4+Т-лімфоцитів була в межах 13-102 кл./мкл крові (в середньому $47,90 \pm 12,06$), а вірусне навантаження 150 тис. – 1,3 млн РНК копій ВІЛ в 1 мл крові (в середньому $760000,00 \pm 249,86$ РНК копій/мл).

В обстежених пацієнтів (табл. 1) виявлено неспецифічний симптомокомплекс інфекційного ураження нервової системи: підвищення температури тіла ($37,8-39,5$ °С) у всіх осіб (100,0 %), упертий біль голови різної інтенсивності (96,7 %), порушення стану притомності – ступор, сопор, кома (93,3 %), утруднення мови – часткова моторна афазія (48,3 %), паралічі кінцівок типу геміпарезу (46,7 %), одночасно спостерігалися судоми (13,3 %); у деяких осіб був однобічний парез окорухового нерву і сфінктера зіниці (13,3 %); м'язові болі (31,7 %), хоріоретиніт (10,0 %), часом у поєднанні з дистрофією зорового нерву та звуженням полів зору (6,7 %); пневмонія (3,3 %), орхіт (1,7 %). Летальний наслідок захворювання спостерігали у 5 осіб (8,3 %). За допомогою методів нейровізуалізації у речовині мозку виявлено від 1 до 3 характерних вогнищ (вогнищевий енцефаліт) – у 57 хворих (98,3 %), а множинні нечітко окреслені вогнища у двох півкулях головного мозку і мозочку з масивною навколишньою інфільтрацією – у 3 (5,0 %), яким діагностовано дифузний енцефаліт. Встановлено, що рівні антитоксо-IgG у хворих були різноманітні: >200 МО/мл – у 27 (45,0 %); 100-200 МО/мл – у 20 (33,3 %); <100 МО/мл – у 12 осіб (20,0 %), причому у 8 пацієнтів (13,3 %) у межах 50-100 МО/мл, у 4 (6,7 %) – <50 МО/мл. Антитіла до токсоплазм класу IgG в ЦСР виявлено у 59 хворих. В однієї пацієнтки (1,7 %), що мала характерну томографічну картину токсоплазмозних вогнищ, антитіла до токсоплазм класу IgM, IgG в крові та IgG в лікворі були відсутні, що дало підставу встановити діагноз серонегативного токсоплазмозу. У всіх пацієнтів у ЦСР виявлено

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

підвищений рівень білка (0,033-0,066 г/л) та помірний нейтрофільно-лімфоцитарний плеоцитоз –

20-67 в 1 мкл. У 19 осіб (31,7%) тест ПЛР на присутність ДНК токсоплазм у ЦСР виявився позитивним.

Таблиця 1

Клінічні прояви церебрального токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих осіб

Симптом	Кількість пацієнтів, n=60	(M±m), %
Гарячка фебрильна	60	100,0±0,00
Біль голови	58	96,67±2,30
Порушення притомності (ступор, сопор, кома)	56	93,33±3,20
Часткова моторна афазія	29	48,33±6,50
Периферичні паралічі кінцівок	28	46,67±6,40
М'язові болі	19	31,67±6,00
Судоми	8	13,33±4,40
Парез окорухових м'язів та сфінктера зіниці односторонній	8	13,33±4,40
Звуження полів зору	6	10,0±3,90
Хоріоретиніт	6	10,0±3,90
Дистрофія зорового нерву	4	6,67±3,20
Пневмонія	2	3,33±2,30
Орхіт	1	1,67±1,70
Вогнищевий енцефаліт	57	95,00±6,90
Дифузний менінгоенцефаліт	3	5,00±2,80
Смерть	5	8,33±3,60

Після лікування в обох групах хворих спостерігалася покращення загального стану. Відбувся лізис температурно криво, відновлювався стан свідомості до повно притомності, зникала моторна афазія, поступово покращувалася функція парезованих кінцівок, хоча й не у повному об'ємі тощо. Однак у пацієнтів, які отримували в комплексному лікуванні кліндаміцин і препарати імуноглобулінів, реконвалесценція відбувалася більш динамічно (табл. 2). Це стосувалося зникнення ознак загально інтоксикації та лізису температурно криво, що завершувалося на 4,2 дня раніше, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). Важливим проявом запального процесу у речовині мозку та набряку є стан свідомості. У хворих, які отримували тільки кліндаміцин, ясна притомність відновлювалася на (7,8±0,5)-й день, тоді як в осіб, які отримували імуноглобуліни – на 3,5 дня раніше ($p < 0,01$). Покращення загального стану пацієнта і стабілізація його життєвоважливих функцій дозволили скоротити тривалість перебування його у реанімаційному відділенні на 4,6 дня ($p < 0,05$).

В обох групах пацієнтів у подальшому відбувалися позитивні зміни в стані здоров'я – зникала моторна афазія, відновлювалася функція парезованих кінцівок. Проте це стосувалося тільки частини пацієнтів. У групі хворих, які отримували препарати імуноглобулінів, виражені стійкі парези спостерігалися в однієї особи – (3,3±2,3) %, а в тих, які отримували тільки хіміотерапевтичний засіб – у 4

(13,3±4,4)%, $p < 0,05$. Більш повноцінне відновлення функцій кінцівок у хворих, які отримували імуноглобуліни, свідчило про те, що відбувається запобігання деструкції нервової тканини шляхом більш швидкого припинення руйнівних діє чинників та усунення запальних явищ. Підтвердити припущення допомогла контрольна МРТ, проведена на 12-15-й день лікування. Так, у групі пацієнтів, які отримували в комплексному лікуванні імуноглобуліни, спостерігалася різко позитивна динаміка із повним розсмоктуванням запальних вогнищ, а в іншій групі – позитивна динаміка на час обстеження полягала у зникненні кільцеподібного накопичення контрасту та вираженим зменшенням розмірів навколишньої інфільтрації мозкової тканини. Залишкові кистоподібні та рубцеві утворення спостерігалися в 11 пацієнтів, які не отримували імуноглобулінів. У 2 з них, згідно з катамнезом, виникла епілепсія на ґрунті органічних змін головного мозку.

У групі хворих, які перебували під спостереженням і отримували тільки кліндаміцин, померли 4 пацієнти – (13,3±4,4) %; з них тільки один помер від важкого токсоплазмозу мозку дифузного характеру з поширеними ураженнями обох півкуль головного мозку на 8-ий день лікування, а інші троє – вже після завершення протитоксоплазмозового лікування та періоду покращення самопочуття та повного розсмоктування токсоплазмозних вогнищ у мозковій речовині, що підтверджено на МРТ за життя та патоморфологічно на автопсі. У них фатальний наслідок на

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

5-8-му тижні перебування в стаціонарі був пов'язаний із активізацією інших опортуністів та повторним розвитком тяжкого менінгоенцефаліту різноманітно природи: криптококового (2), криптококового та Епштейна–Барр вірусного (1), цитомегаловірусного (1), туберкульозного (1). У тих, кому діагностовано криптококовий менінгіт, летальний наслідок був зумовлений абсолютною резистентністю виділеного штаму *Cryptococcus neoformans* до флуконазолу та амфотерицину. В однієї пацієнтки повторний розвиток менінгоенцефаліту (Епштейна-Барр вірусний та криптококовий) був спричинений тяжким синдромом відновлення імунної системи, що розвинувся на 17-й день прийому антиретровірусної терапії. У неї самопочуття прогресувало погіршувалося, виникла нейросенсорна приглухуватість III-IV ступеня, а потім непритомність. В іншого хворого відбулася реактивація цитомегаловірусної інфекції зі септичним

перебігом та явищами енцефаліту, однобічним хоріоретинітом зі сліпотою, пульмонітом і кардитом. Безпосередньою причиною смерті цих пацієнтів було порушення функції дихання та серцево-судинної діяльності внаслідок наростаючого набряку та дислокації головного мозку. Таким чином, тільки в одного з цих пацієнтів несприятливий наслідок був пов'язаний з токсоплазмозом мозку. Припускаємо, що вже перед початком лікування ураження мозку мали настільки масивний і незворотний характер, що антитоксоплазмозова терапія не могла бути ефективною. Патогістологічне дослідження мозку цього пацієнта виявило велику кількість псевдоцист із тахізоїтами токсоплазм. Натомість, інші 3 пацієнти з групи, яка отримувала тільки кліндаміцин, померли від інших опортуністичних інфекцій. У всіх 4 померлих спостерігався критично низький рівень імунітету (показники CD4+Т-лімфоцитів були в межах 16-57 кл./мкл крові).

Таблиця 2

Ефективність лікування церебрального токсоплазмозу з використанням препаратів імуноглобулінів

Симптом	Тривалість симптомів, дні (M±m)		Достовірність різниці показників
	Пацієнти, які отримували кліндаміцин і імуноглобуліни n=30	Пацієнти, які отримували тільки кліндаміцин n=30	
Гарячка	4,3±1,0	8,5±1,1	t=2,14 p<0,05
Біль голови	4,3±1,3	6,0±1,5	
Часткова моторна афазія	6,9±0,8	9,7±1,2	
Порушення притомності (ступор, сопор, кома)	4,3±0,6	7,8±0,5	3,5 t=2,85 p<0,01
Перебування у реанімаційному відділенні	6,1±0,6	10,7±1,5	4,6 t=2,85 p<0,01
Перебування на стаціонарному лікуванні	34,2±2,2	42,1±2,7	8,1 t=2,30 p<0,05

Серед пацієнтів, які отримували поєднану терапію кліндаміцином та імуноглобулінами, померла одна хвора (3,3±2,1) %. Смерть наступила раптово, на 59-й день лікування. В анамнезі у хворого був лікований легеневий туберкульоз дворічно давнини, а на час поступлення фтизіатр діагностував тільки залишкові зміни туберкульозу верхньої долі лівої легені і призначив профілактичне вживання ізоніазиду. На розтині померло виявлено активний туберкульоз легень і туберкульозний менінгоенцефаліт, що не був діагностований за життя. Токсоплазмозних вогнищ на гістологічних зрізах мозкової речовини не було виявлено. Швидке прогресування туберкульозного генералізованого процесу у не стало можливим на тлі

тяжкого імунодефіциту (показник CD4+Т-лімфоцитів становив 13 кл./мкл крові).

Препарат імуноглобуліну для внутрішньовенного введення, що виготовляється з плазми крові тисяч донорів, містить практично повний спектр антитіл до різноманітних патогенів, з якими зустрічається людська популяція [10], тому при його застосуванні підвищується загальна резистентність імунодефіцитного організму. Антитіла блокують адгезію збудників до епітелію, запобігають їх пенетрації в клітини, що призупиняє розвиток інфекційного процесу, головним чином герпесвірусної та паразитарної природи. Ефективність препаратів специфічного імуноглобуліну у хворих на СНІД зумовлена поповненням вмісту ви-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

сокоафінних алотипічних інактивуючих та опсонізуючих антитіл різноманітних підкласів, що сприяють ефективній нейтралізації токсоплазм, які знаходяться у позаклітинному просторі [6, 10]. Власні антитіла організму ВІЛ-інфіковано особи часом не можуть бути достатнім захистом на тлі вираженого імунодефіциту, знижено продукції антитіл, можливо, низьким х афінітетом, наявністю антиідіотипічних антитіл та розвитку імунологічно толерантності до мікроорганізмів-опортуністів. Донорські антитіла беруть участь у механізмах антитілозалежно клітинно цитотоксичності макрофагів та лімфоцитів, сприяють руйнуванню атипичних, інфікованих клітин, мікроорганізмів і паразитів. Крім того, імуноглобуліни мають виражену детоксикаційну дію, що позитивно впливає як на стан ЦНС, так і інших внутрішніх органів. Проте здатність донорських антитіл до нейтралізації опортуністів є обмеженою, оскільки циркулюють в крові не довше 3 тижнів, а визначальними факторами захисту є все-таки клітинні механізми, які різко пригнічені в організмі ВІЛ-позитивно людини в стадії СНІДу.

Висновки

1. Застосування кліндаміцину як монотерапії церебрального токсоплазмозу має посередню ефективність стосовно прогнозу життя і відновлення працездатності. Стійкі парези кінцівок залишалися у 13,3 % пацієнтів і летальність становила 13,3 %.

2. Застосування специфічного протитоксоплазмозового імуноглобуліну та імуноглобуліну для внутрішньовенного введення у поєднанні із кліндаміцином підвищує ефективність лікування церебрального токсоплазмозу: скорочуються терміни і повнота відновлення мозкових функцій, зменшується летальність (3,3 %), тривалість лікування у відділенні реанімації та інтенсивно терапії й перебування в стаціонарі.

3. Поєднання протипаразитарного хіміопрепарату кліндаміцину зі специфічним імуноглобуліном можна розглядати як ефективну альтернативну схему лікування токсоплазмозу у хворих на СНІД.

Література

1. Алгоритм діагностики токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку та лікувальна тактика / [І.Г. Грижак, Б.М. Дикий, О.Є. Кондрин та ін.] //Профілактична медицина. – 2012. – № 1. – С. 27-30.
2. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: навчальний посібник [для студ. вищ. мед. навч. закл.] в 3 т. / Ж.І. Возіанова. – К.: Здоров'я, 2002. – Т. 3. – 2002. – С. 285-315.
3. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряев [2-ге вид., перероб. і доп.]. – К.: Здоров'я, 2004. – 636 с.
4. Клінічний протокол діагностики та лікування опортуні-

стичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків / Затверджено наказом МОЗ Укра ни 13.04.2007. – № 182. – 46 с.

5. Церебральный токсоплазмоз // Лечение ВИЧ-инфекции, 2005 г. / под ред. К. Хоффмана, Ю.К. Рокстро, Б.С. Кампса. – 2005. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.HIVMedicine.com>.

6. Бодня Е.И. Иммуноглобулин против *Toxoplasma gondii* человека: перспективы применения в комплексном лечении токсоплазмоза / Е.И. Бодня, С.С. Коцына, О.В. Боброва. – Харьков, 2011. – 64 с.

7. Марков І.С. Лікування і профілактика токсоплазмозу препаратом токсобін – специфічним імуноглобуліном людини проти токсоплазм / І.С. Марков // Мат. наук.-практ. конф. і пленуму Асоц. інфекціоністів Укра ни (5-6 травня 2004 р., Тернопіль). – Тернопіль, 2004. – С. 268-272.

8. Писарева С.П. Применение специфического иммуноглобулина для лечения токсоплазмоза у беременных / С.П. Писарева, С.Н. Толкач, С.К. Литвинов // Здоровье женщины. – 2004. – № 3 (19). – С. 1-5.

9. Возіанова Ж.І. Токсоплазмоз у вагітних: особливості діагностики та лікування / Ж.І. Возіанова, Л.М. Вовк // Здоровье женщины. – 2010. – № 1. – С. 237-240.

10. Казмирчук В.Е. Иммуноглобулины и иммуноглобулинотерапия / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев. – К.: Феникс, 2010. – 207 с.

11. Пат. на винахід 106190 Укра на МПК (2014.01) А61В 10/00, G01N33/48 (2006.01). Спосіб діагностики токсоплазмозової інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб та визначення терапевтичної тактики за допомогою діагностичної таблиці / Б.М. Дикий, І.Г. Грижак, О.Я. Пришляк та ін.; заявник патенто власник ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». – № у 2012 12029, заявл. 19.10.2012; опубл. 25.07.2014, Бюл. №14.

THE EFFECTIVENESS OF CEREBRAL TOXOPLASMOSIS TREATMENT IN HIV-INFECTED PERSONS WITH HUMAN IMMUNOGLOBULIN USE

I.H. Hryzhak

*SUMMARY. The 60 HIV-infected patients in clinical stage IV with confirmed toxoplasmosis encephalitis treated with clindamycin 600 mg 4 times a day – 28 days, the 30 persons of which additionally have specific human immunoglobulin against *Toxoplasma Gondii* and normal immunoglobulin G for intravenous. Established that both treatment regimens were effective, however, in patients who received immunoglobulins general brain symptoms and intoxication disappeared in 4-5 days faster in larger quantities recovered function paralyzed limbs, mortality decreased, time spent in the intensive care units and general time spent in the hospital were also decreased.*

Key words: *Toxoplasmosis encephalitis, HIV-infection, clindamycin, immunoglobulins, treatment.*

Отримано 4.10.2014 р.