

©Л. Р. Шостакович-Корецька¹, К. Ю. Литвин¹, О. О. Волікова¹, О. О. Білоконь¹, І. П. Мішкої²,
З. О. Чикаренко¹, О. А. Кушнерова¹, С. А. Галущенко¹

ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”¹,
КЗ “Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом”²

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ В ПАЦІЄНТІВ З ВІЛ: РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ 135 ВИПАДКІВ У ДНІПРОПЕТРОВСЬКОМУ РЕГІОНІ

Резюме. Від 40 до 70 % хворих на ВІЛ мають неврологічні захворювання. Токсоплазмоз – одна з найчастіших причин уражень головного мозку в пацієнтів із ВІЛ, що часто призводить до летальності.

Мета дослідження – визначити та порівняти основні характеристики токсоплазмозу центральної нервової системи у ВІЛ-позитивних пацієнтів, які мали різний результат захворювання (вижили або померли внаслідок хвороби).

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний когортний аналіз 135 випадків церебрального токсоплазмозу у ВІЛ-позитивних пацієнтів Дніпропетровського регіону за період з 2010 до 2017 року. Наявність токсоплазмозу було підтверджено виявленням ДНК *Toxoplasma gondii* в спинномозковій рідині, а у померлих хворих дослідженням автопсійного матеріалу. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програм STATISTICA v.6.1® і SPSS. Для порівняння показників у групах хворих, які померли та які вижили, визначали відношення шансів (odds ratio – OR) з довірчим інтервалом (95 % CI).

Результати досліджень та їх обговорення. У 30 % ВІЛ-позитивних пацієнтів із захворюваннями ЦНС було діагностовано токсоплазмоз. Більшість хворих склали чоловіки – 71 (52,6 %), середній вік становив (37,79±0,64) року. Кількість летальних випадків – 29 (21,5 %). Групи пацієнтів, які вижили або померли, суттєво не відрізнялись за віком (37,47±0,72) проти (38,93±1,46) року ($p>0,05$) та гендерним складом (чоловіків було 53,8 % проти 48,3 % жінок). Інфікування статевим шляхом мало місце в 40,0 % випадків, через споживання ін'єкційних наркотиків (СІН) – 34,8 %, шлях інфікування був невизначений у 25,2 %. У померлих невизначений шлях інфікування склав 51,7 % проти 17,9 % ($p<0,001$) пацієнтів, які вижили. У 43 хворих (31,9 %) на церебральний токсоплазмоз ВІЛ-статус було визначено разом із розвитком токсоплазмозу. Частота пізнього виявлення ВІЛ (менше року до маніфестації токсоплазмозу ЦНС) у хворих, які померли, була в 6,49 разів вищою (95 % CI 2,64–15,95), порівняно з тими, які вижили. 76 (56,3 %) пацієнтів мали рівень CD4 менший 50 клітин/мм³, у тому числі серед померлих пацієнтів цей показник був у 1,5 рази вищим – 75,9 % проти 50,9 % ($p<0,05$) у тих, хто вижив. Медіана CD4 в період розвитку неврологічних захворювань у хворих із токсоплазмозом ЦНС склала 44,5 (IQR 21–100) клітин/мм³, з них у пацієнтів, які померли, – 33 (IQR 15–44) клітин/мм³ проти 52 (IQR 25–106) клітин/мм³ в осіб, які вижили ($p<0,05$). Медіана вірусного навантаження (Lg VN) у період розвитку неврологічних симптомів склала 4,96 (IQR 1,60–5,80) копій/мл, а у пацієнтів, які померли, дорівнювала 6,20 (IQR 6,05–6,31) копій/мл і значно перевищувала аналогічний показник у тих, кого виписали з поліпшенням стану, – 4,89 (IQR 1,60–5,72) копій/мл ($p<0,05$). Серед клінічних симптомів найрозповсюдженішими у пацієнтів із токсоплазмозом ЦНС були: головний біль – у 86 (63,7 %) пацієнтів, запаморочення та порушення координації – у 81 (60,0 %), судоми – в 43 (31,9 %), моно- та геміпарези – у 57 (42,2 %), порушення ЧМН – у 37 (27,4 %), дизартрія – у 27 (20,0 %), когнітивні порушення – у 29 (21,5 %), порушення свідомості – у 14 (10,4 %), порушення зору – в 7 (5,2 %) випадках. У 30 (22,2 %) пацієнтів мало місце поєднання токсоплазмозу з іншими захворюваннями ЦНС. Розвиток ко-інфекції токсоплазмозу з туберкульозом у пацієнтів із летальним наслідком хвороби спостерігався у 4,5 рази частіше (95 % CI 1,42–14,29), ніж у пацієнтів, які вижили ($p<0,05$). Поширення вірусного інфікування Епштейна–Барр серед померлих було у 4,21 рази більшим (95 % CI 1,11–15,90) ($p<0,05$).

Висновки. Церебральний токсоплазмоз складає 30,0 % усієї ВІЛ-асоційованої інфекційної патології ЦНС в пацієнтів у Дніпропетровському регіоні; у 56,3 % пацієнтів токсоплазмоз діагностують на тлі глибокої імуносупресії, у 21,5 % первиннодіагностований токсоплазмоз закінчується летально. Шанси летального наслідку хвороби не залежить від статі, віку, але значно зростають при відсутності АРТ, кількості CD4 клітин/мм³ менше 50 та наявності ко-інфекцій ЦНС, найвагомішим з яких у плані ризику є туберкульоз ЦНС. Отримані результати важливі для прогнозування перебігу хвороби та виявлення можливих ризиків, для удосконалення профілактичних заходів.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція; церебральний токсоплазмоз; ко-інфекція; центральна нервова система (ЦНС).

ВСТУП За різними даними літератури, від 40 до 70 % пацієнтів із ВІЛ на тлі імуносупресії мають маніфестацію неврологічних захворювань [1–3], які значно підвищують ризик смертності. Опортуністичні захворювання ЦНС є найсерйознішими [4]. Велику кількість цих інфекцій можна визначити при поєднанні типових клінічних та рентгенологічних ознак, які піддаються лікуванню [5, 6], але в діагностиці та лікуванні ВІЛ-асоційованих опортуністичних захворювань залишається ще багато проблем. Доведено, що частота випадків опортуністичних інфекцій ЦНС у світі знизилась із початком введення ВААРТ [7]. Водночас вважається, що через збільшення мутацій вірусів, які викликають резистентність до антиретровірусних препаратів та, як наслідок, прогресуюче зниження кількості CD4-клітин, найближчим часом захворюваність на ВІЛ-асоційовані хвороби ЦНС може зростати [8–11].

Дані про структуру ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань у різних країнах різняться [1, 6, 12–14].

Toxoplasma gondii – одна з найчастіших причин вогнищевих уражень головного мозку в пацієнтів із ВІЛ, яка часто призводить до летальності. Вважається, що токсоплазмозний енцефаліт є у більшості країн другою за розповсюдженням умовно-асоційованою інфекцією ЦНС, пов'язаною зі СНІДом. Розвиток його можливий у 10–50 % пацієнтів зі СНІДом, які є серопозитивними відносно антитіл *Toxoplasma gondii* та мають кількість CD4⁺-лімфоцитів <100 клітин/мм³ [15–17]. Дані про частоту та особливості церебрального токсоплазмозу залежно від національної приналежності суперечливі та потребують подальшого вивчення. За даними літератури, в США церебральний токсоплазмоз розвивається у 3–10 % пацієнтів зі СНІДом. В Європі та Африці, де загальна серопревалентність вище, токсоплазмозний енцефаліт може розвиватись у 25–50 % пацієнтів зі СНІДом. Дані в Україні різняться та потребують уточнення. Визначено, що розповсюдження токсоплазмозного енцефаліту зростає з віком та не залежить від статі. Доведена можливість

токсоплазми інфікувати різні клітини мозку, тому клінічні прояви церебрального токсоплазмозу неспецифічні та включають як вогнищеві, так і невогнищеві прояви дисфункції ЦНС із різною гостротою та тривалістю клінічної маніфестації [18].

Метою дослідження було визначити та порівняти основні характеристики токсоплазмозу центральної нервової системи у ВІЛ-позитивних пацієнтів, які мали різний результат захворювання (вижили або померли внаслідок хвороби).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено ретроспективний когортний аналіз медичних карток ВІЛ-позитивних пацієнтів з діагнозом токсоплазмозу головного мозку (ГМ), яких госпіталізували та перебували на лікуванні в міській клінічній лікарні № 21 м. Дніпра та у відділенні Дніпропетровського обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом (Україна) в період з 2010 до 2017 року і мали відповідні записи у медичних картках. Позитивні результати ДНК *Toxoplasma gondii* в лікворі були ідентифіковані в сертифікованих лабораторіях м. Дніпра. Характерні ознаки токсоплазмозу були також виявлені на серії томограм головного мозку, а у померлих пацієнтів при дослідженні автопсійного матеріалу тканини мозку. Наявність інших інфекцій ЦНС: туберкульозу, грибкових уражень вірусних (EBV) енцефалітів та Ештейна–Барр обґрунтовано спеціальними лабораторними та/або рентгенологічними даними, відповіддю на терапію, а в летальних випадках також результатами автопсії.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакетів прикладних програм STATISTICA v.6.1® і SPSS з урахуванням закону розподілу кількісних ознак (критерій Shapiro-Wilk's *W* test), використовували параметричні й непараметричні характеристики і методи порівняння: для нормального закону розподілу – середнє арифметичне (*M*), стандартну похибку (*m*), критерій Стьюдента (*t*); в інших випадках – медіану (*Me*), інтерквартильний розмах (*interquartile range* – *IQR*), критерій Манна–Уїтні (*U*). Порівняння відносних показників проводили за двостороннім точним критерієм Фішера (*FET*). Для порівняння показників у групах хворих, які померли та які вижили, визначали відношення шансів (*odds ratio* – *OR*) з довірчим інтервалом (95 % *CI*).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Із 450 пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку, які перебували на лікуванні в м. Дніпрі та Дніпропетровській області в період з 2010 до 2017 року, в 135 (30,0 %) було діагностовано токсоплазмоз ЦНС.

Як видно з таблиці 1, більшість хворих склали чоловіки – 71 (52,6 %), жінок було 64 (47,4 %). Вік хворих коливався від 24 до 61 року та в середньому склав (37,79±0,64) року. Осіб старших за 50 років було 16 (11,9 %).

Більшість пацієнтів – 106 (78,5 %) виписали із лікарні з покращенням стану. Кількість хворих, які померли внаслідок токсоплазмозу, склала 29 (21,5 %). Групи пацієнтів, які вижили або померли, суттєво не відрізнялись ($p > 0,05$) за віком (37,47±0,72) проти (38,93±1,46) років, кількістю пацієнтів старше 50 років (12,3 % проти 10,3 %) та за гендерним складом (чоловіків 53,8 % проти 48,3 % жінок). Серед усіх хворих на церебральний токсоплазмоз – 40,0 % інфікувались статевим шляхом. Споживачів ін'єкційних наркотиків (*СІН*) було 34,8 %, а кількість пацієнтів, у яких причина інфікування була невідома, склала 25,2 %. Серед пацієнтів, які вижили, також було більше тих, хто мав статевий шлях інфіку-

вання – 45,3 % проти 20,7 % ($p < 0,05$) при летальних випадках. У чверті хворих на токсоплазмоз (25,2 %) не встановлено шляху трансмісії ВІЛ, причому їх відсоток був майже втричі вищим серед померлих пацієнтів, – 51,7 % проти 17,9 % ($p < 0,001$), що може бути пов'язаним із більш пізнім діагностуванням ВІЛ у хворих, які мали летальні наслідки, в період маніфестації неврологічних проявів, тяжкість стану при госпіталізації та неможливістю уточнення епідеміологічного діагнозу.

Дані, наведені в таблиці, свідчать, що у 43 пацієнтів (31,9 %) із церебральним токсоплазмозом ВІЛ-статус було визначено у той же рік або одночасно з розвитком токсоплазмозу, переважно це спостерігалось у померлих пацієнтів, – 65,5 % проти 22,6 % ($p < 0,001$). Частота пізнього виявлення ВІЛ (менше року до маніфестації токсоплазмозу ЦНС) у хворих, які померли, була у 6,49 раза вищою (95 % *CI* 2,64–15,95), порівняно з тими, які вижили. Відповідно середній час від детекції ВІЛ до неврологічних проявів був значно більшим у хворих, які вижили, ніж у померлих, – медіана 4 (*IQR* 1–7) роки проти 0 (*IQR* 0–2) роки ($p < 0,001$).

Більшість випадків токсоплазмозу ЦНС відбувалось у ВІЛ-інфікованих пацієнтів на тлі глибокої імуносупресії, що співпадає з існуючими даними [15, 16]. Як видно з таблиці, 76 (56,3 %) пацієнтів мали рівень CD4 менший 50 клітин/мм³, у тому числі серед померлих цей показник був у 1,5 раза вищим – 75,9 % проти 50,9 % ($p < 0,05$) у тих, хто вижив. Медіана CD4 у період розвитку неврологічних захворювань у хворих на токсоплазмоз ЦНС склала 44,5 (*IQR* 21–100) клітин/мм³, з них у пацієнтів, які померли, – 33 (*IQR* 15–44) клітин/мм³ проти 52 (*IQR* 25–106) клітин/мм³ в осіб, які вижили ($p < 0,05$).

Медіана вірусного навантаження (*Lg* *VH*) в період розвитку неврологічних симптомів склала 4,96 (*IQR* 1,60–5,80) копій/мл, а у пацієнтів, які померли, дорівнювала 6,20 (*IQR* 6,05–6,31) копій/мл і значно перевищувала аналогічний показник у тих, кого виписали з поліпшенням стану, – 4,89 (*IQR* 1,60–5,72) копій/мл ($p < 0,05$). Це відповідає повній відсутності АРТ до початку маніфестації неврологічних захворювань серед тих, хто мав летальні наслідки хвороби ($p < 0,001$).

Результати дослідження рівня протеїну в лікворі не виявили суттєвих розбіжностей як з показником норми, так і у пацієнтів залежно від наслідків хвороби – (0,46±0,13) г/л проти (0,39±0,09) г/л у пацієнтів, які вижили та які померли відповідно ($p > 0,05$).

Серед клінічних симптомів найрозповсюдженішими у пацієнтів із токсоплазмозом ЦНС були: головний біль – у 86 пацієнтів (63,7 %), запаморочення та порушення координації – у 81 (60,0 %), судоми – у 43 (31,9 %), моно- та геміпарези – у 57 (42,2 %), порушення ЧМН – у 37 (27,4 %), дизартрія – у 27 (20,0 %), когнітивні порушення – у 29 (21,5 %), порушення свідомості – у 14 (10,4 %), порушення зору – в 7 (5,2 %) випадків. Різноманіття неврологічних клінічних проявів при токсоплазмозі може бути пов'язане із морфологічними особливостями уражень [18]. Не виключена можливість маніфестації деяких вказаних клінічних симптомів за рахунок ко-інфікування ЦНС.

У 30 пацієнтів (22,2 %) мало місце поєднання токсоплазмозу з іншими захворюваннями ЦНС. Як видно з таблиці, розвиток ко-інфекції токсоплазмозу з туберкульозом у пацієнтів із летальним наслідком хвороби спостерігався у 4,5 раза частіше (95 % *CI* 1,42–14,29), ніж у пацієнтів, які вижили ($p < 0,05$). Також поширення вірусно-

Таблиця. Основні характеристики випадків церебрального токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, яких госпіталізовано в інфекційні відділення м. Дніпра та Дніпропетровської області у період 2010–2017 років

Показник	Усі пацієнти (n=135)	Живі (n=106)	Померлі (n=29)	Відмінність між групами (p)	OR (95 % CI)	
Вік пацієнтів (роки) M±m	37,79±0,64	37,47±0,72	38,93±1,46	0,354 (t)	1,03 (0,97–1,08)	
Вік старше 50 років n (%)	16 (11,9 %)	13 (12,3 %)	3 (10,3 %)	1,00 (FET)	0,83 (0,22–3,15)	
Чоловіча стать, n (%)	71 (52,6 %)	57 (53,8 %)	14 (48,3 %)	0,677 (FET)	0,80 (0,35–1,84)	
Шлях трансмісії, n (%): – парентеральний (СІН); – статевий; – невідомий	47 (34,8 %) 54 (40,0 %) 34 (25,2 %)	39 (36,8 %) 48 (45,3 %) 19 (17,9 %)	8 (27,6 %) 6 (20,7 %) 15 (51,7)	0,389 (FET) 0,019 (FET) <0,001 (FET)	0,65 (0,26–1,63) 0,32 (0,12–0,84) 4,91 (2,02–11,94)	
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку неврологічних симптомів (роки), n (%) або Me (IQR)	<1	43 (31,9 %)	24 (22,6 %)	19 (65,5 %)	<0,001 (FET)	6,49 (2,64–15,95)
	1– 4	46 (34,1 %)	39 (36,8 %)	7 (24,1 %)	0,270 (FET)	0,55 (0,21–1,41)
	5–9	25 (18,5 %)	23 (21,7 %)	2 (6,9 %)	0,103 (FET)	0,27 (0,06–1,23)
	≥10	21 (15,6 %)	20 (18,9 %)	1 (3,4 %)	0,045 (FET)	0,15 (0,02–1,22)
	середня	3 (0–7)	4 (1–7)	0 (0–2)	<0,001 (U)	1,27 (1,09–1,50)
Рівень CD4 (клітин/мм ³) у період розвитку неврологічних симптомів, n (%) або Me (IQR)	0–50	76 (56,3 %)	54 (50,9 %)	22 (75,9 %)	0,020 (FET)	3,03 (1,18–7,75)
	51–100	26 (19,3 %)	22 (20,8 %)	4 (13,8 %)	0,595 (FET)	0,61 (0,19–1,96)
	>100	33 (24,4 %)	30 (28,3 %)	3 (10,3 %)	0,053 (FET)	0,29 (0,08–1,05)
	середній	44,5 (21–100)	52 (25–106)	33 (15–44)	0,012 (U)	1,01 (1,0–1,02)
Lg вірусного навантаження (ВН), РНК ВІЛ, копій/мл, Me (IQR)	4,96 (1,60–5,80)	4,89 (1,60–5,72)	6,20 (6,05–6,31)	0,029 (U)	1,63 (1,02–3,32)	
Білок у лікворі (г/л), M±m	0,43±0,09	0,46±0,13	0,39±0,09	0,665 (t)	1,21 (0,43–3,40)	
Ко-інфекція токсоплазмозу з іншими патогенами в ЦНС, n (%), у т. ч.:	30 (22,2 %)	16 (15,1 %)	14 (48,3 %)	<0,001 (FET)	5,25 (2,13–12,94)	
– туберкульоз, n (%);	14 (10,4 %)	7 (6,6 %)	7 (24,1 %)	0,012 (FET)	4,50 (1,42–14,29)	
– дріжджові гриби, n (%)	6 (4,4 %)	4 (3,8 %)	2 (6,9 %)	0,609 (FET)	1,89 (0,32–11,04)	
– EBV, n (%)	10 (7,4 %)	5 (4,7 %)	5 (17,2 %)	0,037 (FET)	4,21 (1,11–15,90)	
Пацієнти, які отримували АРТ до початку маніфестації неврологічних захворювань, n (%)	18 (13,3 %)	18 (17,0 %)	–	<0,001 (FET)	4,71 (1,92–11,51)	

го інфікування ЦНС Епштейна–Барр було у 4,21 раза (95 % CI 1,11–15,90) ($p < 0,05$) більшим серед померлих пацієнтів, ніж у тих, хто вижив. Інфікування дріжджовими грибами також мало тенденцію до більшого розповсюдження серед тих пацієнтів, які померли, OR – 1,89 (95 % CI 0,32–11,04) ($p > 0,05$), що при більшій кількості спостережень може дати більш вагомий результат.

Враховання зазначених відмінностей при церебральному токсоплазмозі у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із різними наслідками захворювання може бути корисним при прогнозуванні перебігу та визначенні ризиків означеної хвороби.

ВИСНОВКИ Церебральний токсоплазмоз складає 30,0 % усієї ВІЛ-асоційованої інфекційної патології ЦНС у пацієнтів у Дніпропетровському регіоні; в 56,3 % хворих його діагностують на тлі глибокої імуносупресії, у 21,5 % первиннодіагностований токсоплазмоз закінчується летально. Шанси летального наслідку хвороби не залежать від статі, віку, але значно зростають при відсутності АРТ, кількості CD4 клітин/мм³ менше 50 та наявності ко-інфекцій ЦНС, найбільш вагомим з яких у плані ризику є туберкульоз ЦНС. Вищезазначене є важливим для прогнозування перебігу та можливих ризиків захворювання і потребує удосконалення відповідних профілактичних заходів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bilgrami M. Neurologic diseases in HIV-infected patients / M. Bilgrami, P. O'Keefe // Clin. Neurol. – 2014. – Vol. 121 – P. 1321–1344.
2. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study / P. Vivithanaporn, G. Heo, J. Gamble [et al.] // Neurology. – 2010. – Vol. 75, No. 13. – P. 1150–1158.
3. Neurological complications in patients with HIV/AIDS / N. Bolokadze, P. Gabunia, M. Ezugbaia [et al.] // Georgian Medical News. – 2008. – No. 165. – P. 34–38.
4. Portegies P. HIV/AIDS and the nervous system / P. Portegies, J. R. Berger // Handbook of Clinical Neurology. – 2007. – Vol. 85. – P. 1–2.

5. HIV-associated opportunistic infections of the CNS / I. L. Tan, B. R. Smith, G. von Geldern [et al.] // The Lancet Neurology. – 2012. – Vol. 11, No. 7. – P. 605–617.
6. Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections in HIV-infected Zambian adults / O. K. Siddiqi, M. Ghebremichael, X. Dang [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 58, No. 12. – P. 1771–1777.
7. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era / S. Abgrall, C. Rabaud, D. Costagliola [et al.] // Clinical infectious diseases. – 2001. – Vol. 33, No. 10. – P. 1747–1755.

8. Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy / N. Sacktor // *Journal of Neurovirology*. – 2002. – Vol. 8.
9. Аналіз змін сироваткового бета-2-мікроглобуліну та показників гематологічного профілю у пацієнтів із ВІЛ-асоційованими неврологічними захворюваннями / Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, І. О. Губар [та ін.] // *Вісник наукових досліджень*. – 2017. – № 3. – С. 110–113.
10. HLA DRB1 поліморфізм та ризик виникнення ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз / Л. Р. Шостакович-Корецька, О. О. Воликова, К. Ю. Литвин [та ін.] // *Медичні перспективи*. – 2017. – Т. XXII, № 3. – С. 81–88.
11. Рівень сироваткового бета-2-мікроглобуліну та його зв'язок з імунологічними та гематологічними показниками при прогресуванні ВІЛ / Л. Р. Шостакович-Корецька, К. Ю. Литвин, О. О. Воликова [та ін.] // *Інфекційні хвороби*. – 2017. – № 3(89). – С. 18-23.
12. Berhe T. The pattern and predictors of mortality of HIV/AIDS patients with neurologic manifestation in Ethiopia: a retrospective study / T. Berhe, Y. Melkamu, A. Amare // *AIDS Research and Therapy*. – 2012. – Vol. 9, No. 1. – P. 11.
13. Spectrum of central nervous system disorders in hospitalized HIV/AIDS patients (2009-2011) at a major HIV/AIDS referral center in Beijing, China / L. Dai, S. D. Mahajan, C. Guo [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2014 – Vol. 342, No.1. – P. 88–92.
14. Jowi J. O. Clinical and laboratory characteristics of hospitalised patients with neurological manifestations of HIV/AIDS at the Nairobi hospital / J. O. Jowi, P. M. Mativo, S. S. Musoke // *East Afr. Med. J.* – 2007. – Vol. 84 – P. 67–76.
15. Richards F. O. Preventing toxoplasmic encephalitis in persons infected with human immunodeficiency virus / F. O. Richards, J. A. Kovacs, B. J. Luft // *Clinical Infectious Diseases*. – 1995. – Vol. 21, No. Supplement 1. – P. S49–S56.
16. Prevalence of Toxoplasma infection in a cohort of homosexual men at risk of AIDS and toxoplasmic encephalitis. / D. M. Israelski, J. S. Chmiel, L. Poggensee [et al.] // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 1993. – Vol. 6, No. 4. – P. 414–418.
17. Toxoplasmosis in HIV/AIDS patients: a current situation / V. Nissapatorn, C. Lee, K. F. Quek [et al.] // *Japanese Journal of Infectious Diseases*. – 2004. – Vol. 57, No. 4. – P. 160–165.
18. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome / B. J. Luft, R. Hafner, A. H. Korzun [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1993. – Vol. 329, No. 14. – P. 995–1000.

Отримано 04.09.17

©L. R. Shostakovych-Koretska¹, K. Yu. Lytyvyn¹, O. O. Volikova¹, O. O. Bilokon¹, I. P. Mishkoy², Z. O. Chykarenko¹, O. A. Kushnierova¹, S. A. Halushchenko¹

Dnipropetrovsk Medical Academy¹,

Dnepropetrovsk Regional Center for AIDS Prevention and Control²

CHARACTERISTICS OF CEREBRAL TOXOPLASMOSIS IN HIV PATIENTS: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 135 CASES IN DNIPROPETROVSK REGION

Summary. From 40 to 70 % of patients with HIV have neurological disorders. Toxoplasmosis is one of the most common causes of brain damage in patients with HIV, which often leads to mortality.

The aim of the study – to determine and compare the main characteristics of the central nervous system toxoplasmosis in HIV-positive patients who had different outcome of the disease (survived or died as a result of the disease).

Materials and Methods. A retrospective cohort analysis of 135 cases of cerebral toxoplasmosis in HIV-positive patients in the Dnipropetrovsk region (Ukraine) from 2010 to 2017 was conducted. The presence of toxoplasmosis was confirmed by the detection of DNA of *Toxoplasma gondii* in the cerebrospinal fluid, and in the dead patients, the study of autopsy material was performed. Statistical processing of the results of the study was conducted using STATISTICA v.6.1® and SPSS programs. In order to compare the indicators in the groups of patients who died and those who survived, odds ratios (ORs) were calculated with confidence intervals (95 % CI).

Results and Discussion. Toxoplasmosis was diagnosed in 30 % of HIV-positive patients with CNS disorders. Most of the patients were males – 71 (52.6 %), the average age was 37.79±0.64. The number of fatal cases was 29 (21.5 %). The groups of patients who survived or died did not differ significantly in age ((37.47±0.72) versus (38.93±1.46) years)) ($p>0.05$) and gender composition (male 53.8 % vs. 48.3 % of women). Sexually transmitted infections occurred in 40.0 % of cases, because of injecting drug use (IDUs) – 34.8 %, the infection route was uncertain in 25.2 %. In the dead, the uncertain route of infection was 51.7 % versus 17.9 % ($p<0.001$) of surviving patients. In 43 patients (31.9 %) with cerebral toxoplasmosis, the HIV status was determined in the same year or at the same time as the development of toxoplasmosis. The frequency of late detection of HIV (less than a year before the manifestation of CNS toxoplasmosis) in patients who died was 6.49 times higher (95 % CI 2.64–15.95) compared survivors. 76 (56.3 %) of patients had CD4 levels of less than 50 cells/mm³, including those in deaths, this figure was 1.5 times higher – 75.9 % vs. 50.9 % ($p<0.05$) in survivors. Median CD4 in the period of development of neurological diseases in patients with toxoplasmosis of the central nervous system was 44.5 (IQR 21–100) cells/mm³, of which in patients who died – 33 (IQR 15–44) cells/mm³ vs. 52 (IQR 25–106) cells/mm³ in survivors ($p<0.05$). The median of viral load (lg VL) in the period of development of neurological symptoms was 4.96 (IQR 1.60–5.80) copies/ml, and in patients who died, it was 6.20 (IQR 6.05–6.31) copies/ml and significantly exceeded the same rate in those who were discharged with improvement status – 4.89 (IQR 1.60–5.72) copies/ml ($p<0.05$). Among clinical symptoms, the most common in patients with toxoplasmosis of the central nervous system were: headache – 86 (63.7 %) patients, dizziness and coordination disorders – 81 (60.0 %), convulsions 43 (31.9 %), mono- and hemiparesis – 57 (42.2 %), disorders of cranial nerves – 37 (27.4 %), dysarthria – 27 (20.0 %), cognitive impairment – 29 (21.5 %), disturbed consciousness – 14 (10.4 %), visual impairment – 7 (5.2 %) cases. In 30 (22.2 %) patients there was a combination of toxoplasmosis and other diseases of the central nervous system. The development of co-infection of toxoplasmosis with tuberculosis in patients with fatal outcome of the disease was observed 4.5 times more often (95 % CI 1.42–14.29) than in survivors ($p<0.05$). The spread of Epstein-Barr viral infection among the deceased was 4.21 times higher (95 % CI 1.11–15.90) ($p<0.05$).

Conclusions. Cerebral toxoplasmosis accounts for 30.0 % of all HIV-associated infectious disorders of the central nervous system in patients in Dnipropetrovsk region; in 56.3 % of patients, toxoplasmosis is diagnosed at the background of severe immunosuppression, in 21.5 % the primary diagnosed toxoplasmosis has lethal outcome. The chances of lethal outcome of the disease do not depend on gender, age, but significantly increase in the absence of ART, the number of CD4 cells/mm³ less than 50 and the presence of co-

infections of the central nervous system, the most important of which is the risk of tuberculosis of the central nervous system. The obtained results are important for predicting the course of the disease and identifying possible risks, for the improvement of preventive measures.

Key words: HIV infection, cerebral toxoplasmosis, co-infection, central nervous system (CNS).

©Л. Р. Шостакович-Корецкая¹, Е. Ю. Литвин¹, О. А. Воликова¹, А. А. Белоконов¹, И. П. Мишкой², З. А. Чикаренко¹
Е. А. Кушнерова¹, С. А. Галущенко¹

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»¹,
КУ «Днепропетровский областной центр профилактики и борьбы со СПИДом»²

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ 135 СЛУЧАЕВ В ДНЕПРОПЕТРОВСКОМ РЕГИОНЕ

Резюме. От 40 до 70 % больных на ВИЧ имеют неврологические заболевания. Токсоплазмоз – одна из самых частых причин поражений головного мозга у пациентов с ВИЧ, которая часто приводит к летальному исходу.

Цель исследования – определить и сравнить основные характеристики токсоплазмоза центральной нервной системы у ВИЧ-положительных пациентов, имевших различный исход заболевания (выжили или умерли вследствие болезни).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный когортный анализ 135 случаев церебрального токсоплазмоза у ВИЧ-позитивных пациентов Днепропетровского региона за период с 2010 по 2017 год. Наличие токсоплазмоза было подтверждено обнаружением ДНК *Toxoplasma gondii* в спинномозговой жидкости, а в умерших больных исследованием автопсийного материала. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ STATISTICA v.6.1® и SPSS. Для сравнения показателей в группах больных, умерших и выживших, определяли отношение шансов (odds ratio – OR) с доверительным интервалом (95 % CI).

Результаты исследований и их обсуждение. У 30 % ВИЧ-позитивных пациентов с заболеваниями ЦНС был диагностирован токсоплазмоз. Большинство больных были мужчины – 71 (52,6 %), средний возраст составил (37,79±0,64) лет. Количество летальных случаев – 29 (21,5 %). Группы пациентов, выживших или умерших, существенно не отличались по возрасту (37,47±0,72) против (38,93±1,46) лет ($p<0,05$) и гендерному составу (мужчин 53,8 % против 48,3 % женщин). Инфицирование половым путем имело место в 40,0 % случаев, через потребление инъекционных наркотиков (ПИН) – 34,8 %, путь инфицирования был неопределенный в 25,2 %. В умерших неопределенный путь инфицирования составил 51,7 % против 17,9 % ($p<0,001$) выживших пациентов. У 43 пациентов (31,9 %) с церебральным токсоплазмозом ВИЧ-статус был определен в тот же год или одновременно с развитием токсоплазмоза. Частота позднего выявления ВИЧ (менее года до манифестации токсоплазмоза ЦНС) в умерших больных была в 6,49 раза выше (95 % CI 2,64–15,95) по сравнению с выжившими. 76 (56,3 %) пациентов имели уровень CD4 меньше 50 клеток/мм³, в том числе среди умерших пациентов этот показатель был в 1,5 раза выше – 75,9 % против 50,9 % ($p<0,05$) у тех, кто выжил. Медиана CD4 в период развития неврологических заболеваний у больных с токсоплазмозом ЦНС составила 44,5 (IQR 21–100) клеток/мм³, из них у пациентов, которые умерли, – 33 (IQR 15–44) клеток/мм³ против 52 (IQR 25–106) клеток/мм³ у выживших ($p<0,05$). Медиана вирусной нагрузки (Lg VN) в период развития неврологических симптомов составила 4,96 (IQR 1,60–5,80) копий/мл, а у пациентов, которые умерли, равнялась 6,20 (IQR 6,05–6,31) копий/мл и значительно превышала аналогичный показатель у тех, кто был выписан с улучшением состояния – 4,89 (IQR 1,60–5,72) копий/мл ($p<0,05$). Среди клинических симптомов наиболее распространенными у пациентов с токсоплазмозом ЦНС были: головная боль – у 86 (63,7 %) пациентов, головокружение и нарушение координации – в 81 (60,0 %), судороги – у 43 (31,9 %), моно- и гемипарезы – в 57 (42,2 %), нарушение ЧМН – у 37 (27,4 %), дизартрия – у 27 (20,0 %), когнитивные нарушения – у 29 (21,5 %), нарушение сознания – у 14 (10,4 %), нарушение зрения – в 7 случаях (5,2 %). У 30 (22,2 %) пациентов имело место сочетание токсоплазмоза с другими заболеваниями ЦНС. Развитие ко-инфекции токсоплазмоза с туберкулезом у пациентов с летальным исходом болезни наблюдалось в 4,5 раза чаще (95 % CI 1,42–14,29), чем у выживших пациентов ($p<0,05$). Распространение вирусной инфекции Эпштейна–Барр среди умерших было в 4,21 раза больше (95 % CI 1,11–15,90) ($p<0,05$).

Выводы. Церебральный токсоплазмоз составляет 30,0 % всей ВИЧ-ассоциированной инфекционной патологии ЦНС у пациентов в Днепропетровском регионе; у 56,3 % пациентов токсоплазмоз диагностируется на фоне глубокой иммуносупрессии, у 21,5 % первичнодиагностированный токсоплазмоз заканчивается летально. Шансы летального исхода болезни не зависят от пола, возраста, но значительно возрастают при отсутствии АРТ, количества CD4 клеток/мм³ менее 50 и наличии ко-инфекций ЦНС, наиболее весомым из которых в плане риска является туберкулез ЦНС. Полученные результаты важны для прогнозирования течения болезни и выявления возможных рисков, для усовершенствования профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; церебральный токсоплазмоз; ко-инфекция; центральная нервная система (ЦНС).