

УДК 616.831.9-002-02:616.98:578.828.6+616.98:578.828.6[-06:616.831.9-002

© Н.А. Гуменюк, Н.С. Гойдык, В.С. Гойдык, А.И. Гоженко, 2010.

## ЭТИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МЕНИНГИТОВ И МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОВ У БОЛЬНЫХ СО СПИДОМ

Н.А. Гуменюк, Н.С. Гойдык, В.С. Гойдык, А.И. Гоженко

ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта»,  
(директор д.м.н., проф. А. И. Гоженко);  
Одесский Областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, г. Одесса

### ETIOLOGY AND PECULIARITIES OF THE MENINGITIS AND MENINGOENCEPHALITIS AT THE PATIENT WITH AIDS

N. Gumenyuk, N. Goydyk, V. Goydyk, A. Gogenko

#### SUMMARY

In the article analyzed a structure of disease of the meningitis and meningoencephalitis at the patient with AIDS. It was taking into account sex, age, etiology of disease, level decreasing of the immunity, clinical data. The authors draw a conclusion about absence expression clinical symptomatic in the early period of the disease, distinguished age's group which more subject to disease, made hypothesis about bacterial nature meningitis with no known etiology.

### ЕТИОЛОГІЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МЕНІНГІТІВ І МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТІВ У ХВОРИХ ЗІ СНІДОМ

Н.А. Гуменюк, Н.С. Гойдык, В.С. Гойдык, А.И. Гоженко

#### РЕЗЮМЕ

В статті проведено аналіз структури захворюваності на менінгіти та менінгоенцефаліти у пацієнтів зі СНІДом. Враховувались стать, вік, етіологія захворювання, рівень зниження імунітету, клінічні дані. Авторами було зроблено висновок про відсутність виразної симптоматики в ранній період захворювання, виділено вікову групу, найбільш сприйнятливую до захворювання, висловлене припущення про бактеріальну природу менінгітів з невстановленою етіологією.

**Ключевые слова:** СПИД, менингит, менингоэнцефалит, иммуносупрессия, этиология заболевания.

Современная медицинская наука обладает широким арсеналом химиотерапевтических средств для эффективного лечения инфекционных заболеваний. К сожалению, у этого факта есть отрицательные стороны: неконтролируемое применение мощных антибактериальных препаратов приводит к развитию полирезистентных штаммов микроорганизмов, кроме того, чем более выраженным действием обладает препарат, тем, как правило, больше количество побочных эффектов, им вызываемых [5]. Очевидна необходимость наиболее точно определять соответствие планируемой терапии характеру возбудителя, что особенно актуально в условиях ограниченных диагностических возможностей. Еще более важной становится эта проблема при лечении ВИЧ-положительных пациентов, зачастую страдающих одновременно несколькими заболеваниями на фоне резко угнетенного иммунитета [2].

Значительное место среди этих заболеваний занимают неврологические нарушения, вызванные как прямым повреждающим действием вируса, так и следствием развития оппортунистических инфекций,

причем структура и особенности течения этих инфекций различна в разных регионах [4, 7]. В особенности это касается менингитов и менингоэнцефалитов, которые могут значительно усугубить течение ВИЧ-инфекции и прогноз для жизни и здоровья пациента [6].

Этиология менингитов и менингоэнцефалитов достаточно разнообразна и включает в себя бактерии, вирусы, грибы, простейших, а диагностика зачастую затруднена из-за отсутствия либо малой выраженности патогномичных симптомов и четких лабораторных критериев [3, 7].

Среди характерных особенностей этих заболеваний у ВИЧ-положительных пациентов в стадии СПИДа следует назвать то, что возбудителями являются микроорганизмы, не вызывающие, за редким исключением, каких-либо патологических состояний у лиц с нормальным иммунитетом, в том числе токсоплазма, криптококк, цитомегаловирус, микобактерия туберкулеза [8]. Терапевтическая тактика в таких случаях имеет ряд особенностей, знание которых необходимо для адекватной и успешной помощи больному.

Также следует отметить, что некоторые менингиты, например, кандидозный, могут протекать как в виде гнойного, так и в виде серозного, что может усложнить проведение дифференциальной диагностики и должно учитываться при выборе метода лечения [9].

Целью нашей работы стало изучение этиологических и клинических особенностей менингитов и менингоэнцефалитов на примере ВИЧ-инфицированных больных в стадии СПИДа, находившихся на лечении в стационарном отделении Одесского областного Центра по профилактике и борьбе со СПИДом.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были проанализированы 95 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в стационарном отделении Одесского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом в период с 2006 по 2008 гг., у которых был диагностирован менингит либо менингоэнцефалит. Из них было выписано 54 чел. (56,8 %), 41 чел. (43,2 %) умер. Мужчин среди пациентов было 63 чел. (66,3 %), женщин – 32 чел. (33,7 %).

Объем обследований включал тщательную оценку анамнеза заболевания, объективное клиническое и неврологическое обследование, биохимические исследования крови и ликвора, иммунологическое обследование (уровень CD<sub>4</sub> Т-лимфоцитов, качественная и количественная оценка антител к оппортунистическим инфекциям). У 43 пациентов выполнено визуализационное исследование головного мозга (КТ и/или МРТ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе историй болезни установлено, что только малая часть пациентов обращалась за медицинской помощью в ранние сроки от начала заболевания – 10 человек из 95 обследованных (10,5 %). В основном это было связано с незначительной выраженностью симптомов заболевания, а также в некоторой степени со сниженной критичностью больных к своему состоянию. В целом можно сказать, что вялое, медленно развивающееся начало является достаточно характерным признаком инфекционного поражения ЦНС на фоне иммунодефицита (таб.1).

Таблица 1.

Сроки появления симптомов заболевания до госпитализации в стационар

Возбудитель	Срок от начала заболевания				
	до 2-х нед.	от 2-х нед. до 1 мес.	от 1 мес. до 2-х мес.	от 2-х. до 6-ти мес.	от 6-ти мес. до 1-го года
токсоплазма	2	3	3	10	1
криптококк	3	8	5	2	0
туберкулез	0	2	4	5	1
ЦМВ	1	0	0	3	1
неуточненный	4	16	10	6	5
всего	10	29	22	26	8

Как мы видим, у большей части пациентов были достаточно длительные сроки развития заболевания, только у 39 чел. (41 %) выраженная клиника развилась в срок меньше 1 месяца.

Также в ходе исследования нами была проанализирована возрастная структура пациентов. При этом наибольшее количество больных зафиксировано среди пациентов возрастной группы от 31 до 40 лет – 52 человека (54,7 %), а вместе с возрастной группой от 21 до 30 лет – 72 человека (75,8 %), то есть подавляющее большинство пациентов составили люди наиболее трудоспособного возраста (таб.2).

При анализе нами также было выявлено, что соотношение выписанные больные/умершие сдвигается в сторону увеличения удельного веса летальных исходов вначале в возрастной категории от 41 до

50 лет и затем в категории старше 50 лет. Следовательно, возраст пациентов, превышающий 40 лет, следует рассматривать в данном случае как фактор, ухудшающий прогноз. Этиология заболевания была установлена в 54 случаях из 95, что составило 56,8 %, и в большей степени было обусловлено отсутствием возможностей для полноценного бактериологического обследования.

Как мы видим, идентифицированы те случаи, когда заболевание вызвано специфическим возбудителем и в которых диагноз возможно было установить способом, не подразумевающим под собой углубленного изучения ликвора (таб. 3).

В таком случае можно думать, что большинство менингитов и менингоэнцефалитов неустановленной этиологии относятся к бактериальным, а, следова-

тельно, стартовая терапия при эмпирическом лечении менингитов должна быть, как и в случае с боль-

ными без иммунодефицита, антибактериальной и охватывать как можно более широкий спектр.

Таблица 2

Возрастная структура больных с менингитами и менингоэнцефалитами

Возраст	выписанные		умершие	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
До 20 лет	0	1	0	0
21-30	5	8	5	2
31-40	22	6	15	9
41-50	6	2	5	4
Старше 50	4	0	1	0
всего	37	17	26	15

Таблица 3

Этиологическая структура менингитов и менингоэнцефалитов

Возбудитель	всего	выписанные		умершие	
		мужчины	женщины	мужчины	женщины
токсоплазма	19	8	6	2	3
криптококк	18	9	1	5	3
туберкулез	12	4	0	5	3
ЦМВ	5	3	1	1	0
неуточненный	41	13	9	13	6
всего	95	37	17	26	15

Следующие исследования были направлены на изучение иммунологического статуса пациентов на момент развития заболевания. В результате было установлено, что наибольшее число случаев, как и следовало предполагать, изучив данные других авто-

ров [1], приходится на уровень CD<sub>4</sub> ниже 50 клеток в 1 микролитре, а группа пациентов с уровнем CD<sub>4</sub> до 150 клеток в микролитре включительно составила 77 человек, то есть 81 % (таб. 4) от общего числа проанализированных случаев.

Таблица 4

Иммунный статус у ВИЧ-инфицированных пациентов с менингитами / менингоэнцефалитами

Возбудитель	CD <sub>4</sub> , кл/мкл					
	<50	51-100	101-150	151-200	201-350	>350
токсоплазма	10	4	1	3	1	0
криптококк	6	8	3	1	0	0
туберкулез	3	6	2	0	1	0
ЦМВ	1	4	0	0	0	0
неуточненный	17	3	9	5	3	4
всего	37	25	15	9	5	4

Данные, приведенные в таблице 4, косвенно подтверждают наше предположение о том, что основ-

ная масса менингитов и менингоэнцефалитов с неуточненной этиологией приходится на бактериаль-

ные, так как и при достаточно высоком уровне иммунитета сохраняется их относительно высокая встречаемость. Для специфических же менингитов выявление при уровне  $CD_4 > 200$  клеток в микролитре нехарактерно и может представлять спорадические случаи.

Из менингитов и менингоэнцефалитов, этиология которых была установлена, токсоплазмоз как причина заболевания зарегистрирован у 19 больных, из них 14 пациентов выписаны с улучшением, 5 умерли, то есть течение заболевания можно назвать относительно благоприятным.

Токсоплазмоз – паразитарное заболевание из группы зоонозов, бессимптомное носительство которого, по данным разных авторов, встречается у 30-60 % лиц в популяции, при этом клинически развернутые формы заболевания встречаются лишь у лиц с нарушенным иммунитетом. Токсоплазменный энцефалит считается самой частой причиной неврологических нарушений, в том числе остро возникших, у пациентов с глубокой иммуносупрессией.

Однако в нашем случае почти половина пациентов, 11 человек, при опросе указали на длительное развитие заболевания (от 2 и более месяцев до 1 года). Это может объясняться малой выраженностью симптомов на начальном этапе и связанной с этим поздней обращаемостью пациентов и/или низкой настороженностью курирующих их врачей. У всех больных был умеренно выраженный интоксикационный синдром и отрицательный менингеальный симптомокомплекс.

При этом у всех больных энцефалит протекал с очаговыми (гемипарезы, гемиплегии, краниальные невропатии, сенсорные и мозжечковые расстройства, сужение полей зрения, афазия) симптомами. Специфические антитела к токсоплазмам, классов IgG и IgM в сыворотке крови, обнаруживались у всех больных в достаточно высоких концентрациях (10-20 кратное повышение по сравнению с нормой).

При КТ и МРТ исследовании головного мозга были выявлены характерные для данного заболевания множественные узелковые или кольцевидные очаги с периферическим отеком, чаще расположенные в области базальных ганглиев и больших полушарий в кортикомедулярном стыке.

У 18 больных был диагностирован криптококковый менингоэнцефалит (КМ). Криптококк среди грибковых возбудителей оппортунистических инфекций наиболее часто вызывает поражение ЦНС, протекая в основном в виде подострой либо хронической инфекции, однако прогноз при данном заболевании всегда серьезен. Так, среди исследованных нами случаев 10 пациентов выписаны с улучшением, 8 умерли, что служит доказательством достаточно агрессивного течения заболевания, возможно, связанного с участвовавшей устойчивостью к флуконазолу, который по-прежнему является препаратом выбора для

лечения грибковых инфекций. При сборе анамнеза установлено, что у большей части больных инфекция манифестировала в срок до 1 месяца.

У всех пациентов уровень  $CD_4$  - лимфоцитов был ниже 200 кл/мл, у большей части, 14 чел. (77,8 %), уровень  $CD_4$  - лимфоцитов был ниже 100 кл/мл. Положительный менингеальный симптомокомплекс отмечался у 100 % больных с КМ. В ликворограмме определялось нормальное содержание белка, пониженное или нормальное содержание сахара, увеличение цитоза (от 16 до 187 клеток в мкл) преимущественно за счет лимфоцитов, у всех в ликворе обнаружены криптококки. Постепенный характер течения заболевания, сходство клинической симптоматики, лимфоцитарный плеоцитоз в СМЖ определяют необходимость проведения дифференциального диагноза криптококкового и туберкулезного менингита.

Диагноз туберкулезного менингита (менингоэнцефалита) был установлен 12 больным, 8 из которых умерли. Клинические проявления ТМ выражались лихорадкой, менингеальными симптомами, очаговой неврологической симптоматикой, головными болями и нарушениями сознания у всей группы; они были идентичны таковым при менингитах нетуберкулезной этиологии. Из 12 пациентов у 11 уровень  $CD_4$  - лимфоцитов был ниже 200 кл/мл.

В ликворограмме определялось повышенное содержание белка, пониженное – сахара, увеличение цитоза (от 12 до 136 кл) преимущественно за счет лимфоцитов. В 11 случаях была установлено наличие туберкулезного процесса в легких либо в лимфоузлах. У 1 больного не установлено какой-либо другой локализации туберкулезного процесса, диагноз уточнен на основании положительного эффекта на эмпирическую противотуберкулезную терапию четырьмя (изониазид, рифампицин, этамбутол и пиразинамид) противотуберкулезными препаратами.

Как и описанные ранее токсоплазменное, криптококковое и туберкулезное поражение головного мозга, цитомегаловирусные менингит и менингоэнцефалит являются одним из проявлений поздней стадии ВИЧ-инфекции. Обычно заражение вирусом происходит в детском возрасте, после чего вирус сохраняется в организме человека в латентной форме, активизируясь только при глубоком поражении иммунной системы.

Характерным для менингита является подострое течение с постепенным нарастанием симптомов. Вначале могут отмечаться частая смена настроения, не критичность к своему состоянию, нарушения памяти, внимания, сна, переходящие затем в более грубую симптоматику: усиливается головная боль, повышается и стойко держится температура тела, нарастает сонливость, изменения личности могут напоминать СПИД-дементный синдром. Менингоэнцефалит прогрессирует более быстро, при этом выражен-

ные менингеальные симптомы может сопровождать парез лицевого нерва.

Среди пациентов цитомегаловирусный энцефалит (ЦМ) был у 5 пациентов, 1 из них умер, 4 выписаны с улучшением. У 2 пациентов также был выявлен хориоретинит, патогномичный для данного заболевания, что облегчило проведение дифференциальной диагностики и выбор тактики ведения больных. Длительность симптомов заболевания ввиду малого размера группы не является достаточно информативной, однако большая часть все-таки отмечает довольно медленное прогрессирование процесса.

У всех больных был резко выраженный интоксикационный синдром, при этом - отрицательный либо сомнительный менингеальный симптомокомплекс. Специфические антитела классов IgG и IgM в сыворотке крови обнаруживались у всех больных, их концентрация превышала норму в 8 – 100 раз.

Менингит и менингоэнцефалит всегда был и остается тяжелым заболеванием даже у лиц с нормальным иммунным статусом. При наличии у больного полиморфного ВИЧ – ассоциированного поражения нервной системы клинические проявления могут быть нетипичными ни для того ни для другого заболевания и вызывать значительные затруднения.

#### ВЫВОДЫ

1. Менингиты и менингоэнцефалиты у ВИЧ-инфицированных пациентов с глубокой иммуносупрессией развиваются в течение длительного времени с отсутствием ярко выраженной симптоматики, что требует высокой настороженности.

2. Наиболее часто заболевание выявляется в группе больных от 31 до 40 лет, при этом, чем старше пациент, тем хуже прогноз.

3. Менингит и менингоэнцефалит неуточненной этиологии следует рассматривать в первую очередь как бактериальные и проводить соответствующее лечение.

4. При лечении пациентов с установленным криптококковым менингитом можно рекомендовать использовать амфотерицин, дающий более стойкий положительный эффект.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бартлет Джон, Галлант Джоэл. Клинический подход к лечению ВИЧ – инфекции. – Балтимор, 2003. – 394 с.
2. Белозеров Е. С., Буланьков Ю.И. ВИЧ – инфекция. – Элиста: АПП «Джонгар», 2006. – 224 с.
3. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В. и др. – М.: Медицина, 2000. – 489 с.
4. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. НейроСПИД как одна из актуальнейших проблем современной практической неврологии / Практикующему неврологу. – 2006. - № 5 (9). – с. 14-16.
5. Избранные вопросы терапии инфекционных больных / под ред. Лобзина Ю.В. – СПб.: Фолиант, 2005. – 909 с.
6. Лобзин Ю. В., Жданов К.В. ВИЧ-инфекция // Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Лобзина Ю.В., Казанцева А.П. – СПб.: Комета, 1996. – с. 563-586.
7. Минаева С.В. ВИЧ-инфекция / Под ред. Шкарина В.В. – Н.Новгород: НГМА, 2006. – 190 с.
8. Сервецкий К. Л., Усыченко Н. Ю., Напханюк В. К., Гоженко А. И. ВИЧ – инфекция (эпидемиология, патогенез, клиника). – Одесса, 1999. – 121 с.
9. Яковлев Н. А., Жулёв Н.М., Слюсарь Т.А НейроСПИД. Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции/СПИДе: учебное пособие. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 278 с.