

Медицинский Университет Астана

ВТОРИЧНЫЕ НЕЙРОИНФЕКЦИИ

Выполнила: Кайырбаева Ш. 5120М

Проверила: Сарсенбаева У.С

Астана 2015

Нейроинфекции

- ▶ Нейроинфекции — это группа инфекционных заболеваний, поражающих нервную систему. Возбудителями этих болезней могут быть многие микроорганизмы: вирусы, бактерии, грибки и простейшие.
- ▶ Классификация
 - ▶ первичные — когда микроорганизм изначально поражает нервную систему (к ним относятся большинство вирусных воспалений мозга и его оболочек);
 - ▶ вторичные — когда микроорганизм проникает в нервную систему из другого очага инфекции (чаще всего такими очагами служат гнойные воспаления уха и придаточных пазух носа).

Вторичный нейроСПИД

- ▶ **Вторичный нейроСПИД — это поражения НС, обусловленные оппортунистическими инфекциями и опухолями НС, которые развиваются у больных СПИДом в условиях иммунодефицита.**
- ▶ **Оппортунистическими инфекциями называют инфекции, вызываемые условно-патогенными микробами, заражение которыми у здорового человека не сопровождается патологическими явлениями (т.е. протекает инapparантно), а при угнетении иммунной системы вызывает заболевание.**
- ▶ **До 80 % очаговых неврологических расстройств обусловлены в основном тремя причинами: токсоплазмозом, первичной лимфомой и прогрессирующей мультифокальной энцефалопатией.**

Классификация

- ▶ ***Вторичный нейроСПИД, обусловленный развившимся иммунодефицитом, но вследствие активации оппортунистических инфекций.***
- ▶ 1. Прогрессирующая многофокусная лейкоэнцефалопатия с нарастающей деменцией и подкорковыми гиперкинезами (паповавирус).
- ▶ 2. Менингиты, менингоэнцефалиты (токсоплазмозные, грибковые, криптококковые, герпетические, цитомегаловирусные, протозойные, туберкулезные).
- ▶ 3. Абсцессы мозга (криптококкомы, туберкулемы, токсоплазмоз и др.).
- ▶ 4. Церебральные васкулиты с инфарктами мозга (токсоплазмоз, герпес, туберкулез).
- ▶ 5. Менингомиелиты (герпетический ВПГ-2, ЦМВ, zoster virus).
- ▶ 6. Полирадикулонейропатия.
- ▶ 7. Новообразования ЦНС:
 - ▶ — лимфомы мозга (первичные и вторичные);
 - ▶ — саркома Капоши;
 - ▶ — недифференцированные опухоли.

- ▶ **Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) с подкорковыми гиперкинезами и нарастающей деменцией**
- ▶ Это демиелинизирующее заболевание НС, вызываемое преимущественно паповавирусом JC, реактивирующимся при иммуносупрессии, развивается у 10 % пациентов со СПИДом:
- ▶ — быстро прогрессирует и приводит к смерти в течение 6–9 месяцев;
- ▶ — СМЖ: умеренный плеоцитоз, повышенное содержание белка и уровня гамма-глобулина. Выявление в клетках СМЖ JC-вируса;
- ▶ — ЭЭГ фиксирует периодические стереотипные билатерально-синхронные высокоамплитудные разряды электрической активности (возможно появление комплексов Радемекера, впервые описанных при ПСПЭ);
- ▶ — на КТ, МРТ множественные очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга, фестончатые проявления из-за вовлечения дугообразных волокон белого вещества, следующих под серое вещество.

- ▶ **Клиническими симптомами прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) являются:**
- ▶ — головная боль;
- ▶ — расстройство психического статуса (деменция);
- ▶ — речевые нарушения;
- ▶ — нарушение координации (атаксия);
- ▶ — гиперкинезы;
- ▶ — чувствительные нарушения;
- ▶ — судорожные и бессудорожные припадки;
- ▶ — нарушение двигательных функций (гемипарезы);
- ▶ — симптомы поражения черепных нервов.

Токсоплазмозный энцефалит чаще всего является основной причиной локальных внутримозговых поражений при СПИДе, вызываемых возбудителями оппортунистических инфекций, и едва ли не единственным видом патологии ЦНС при СПИДе. Развивается при снижении количества CD4 клеток до 100 и менее в 1 мм³.

Токсоплазмозный энцефалит (ТЭ) протекает с очаговыми (гемипарезы, гемиплегии, краниальные невропатии, сенсорные и мозжечковые расстройства, сужение полей зрения, афазия, резкие головные боли, судороги) или диффузными поражениями (слабость, когнитивные нарушения, дезориентация, острый психоз, летаргия, спутанность сознания, кома). Частым поводом для обращения к неврологу служат локальные и генерализованные судороги, поскольку общеинфекционная симптоматика и менингеальные знаки отсутствуют. Поражению ЦНС предшествует или одновременно развивается поражение органа зрения (очаговый некротизирующий хориоретинит, иногда сочетающийся с васкулитом и папиллитом), протекающее у больных СПИДом без явной воспалительной реакции. При офтальмологическом исследовании выявляются одно- или двусторонние очаговые или диффузные некрозы (белые или желтовато-белые бляшки).

Диагностика ТЭ:

- выявление ДНК возбудителя в крови и ликворе с помощью ПЦР;
- при КТ и МРТ головного мозга характерны множественные узелковые или кольцевидные очаги с периферическим отеком, обычно расположенные в области базальных ганглиев и больших полушарий в кортикомедуллярном стыке

- ▶ **Криптококковый менингит (менингоэнцефалит)**
- ▶ Клиническая картина в основном определяется не спецификой возбудителя, а интенсивностью и распространенностью патологического процесса. Неврологические симптомы выявляются довольно поздно. Им предшествуют, как правило, неспецифические симптомы в виде утомляемости, потери массы тела, повышения температуры до 37,5–38 °С, причем такая температура может держаться длительно, снижаясь и повышаясь без определенной закономерности. Позже присоединяются общемозговые симптомы (нарастающая головная боль, тошнота, рвота, ослабление памяти, ригидность затылочных мышц, симптом Кернига), отек дисков зрительных нервов.
- ▶ При более тяжелом клиническом варианте (менингоэнцефалите) на поздних стадиях заболевания возможно появление судорожных припадков, психических расстройств, нарушение сознания и симптомы поражения черепных нервов: снижение остроты зрения, диплопия, анизокория, птоз, первичная атрофия зрительного нерва, паралич лицевого нерва. Более редким поражением при криптококкозе ЦНС является развитие локальной гранулемы в мозговой ткани — криптококкомы, для которой весьма характерны локальные очаговые изменения.

- ▶ **Диагностика.** СМЖ: давление в норме или слегка повышенное, умеренное повышение содержания белка (не более 200 в 1 мкл), понижение концентрации глюкозы; умеренный плеоцитоз, преимущественно лимфоцитарный, не более 200 в 1 мм³.
- ▶ Экспресс-метод (постановка диагноза в течение 1-2 часов) — микроскопия СМЖ с помощью «тушевых» препаратов в осадке СМЖ, смешанной с каплей индийской туши, когда в случае криптококкового менингита обнаруживаются дрожжевые инкапсулированные клетки (абсолютный признак).
- ▶ Более надежным, хотя и более длительным (2-3 недели) является культуральный метод диагностики СМЖ.
- ▶ При серологических методах исследования выявляют криптококковые антитела в СМЖ в реакции латекс-агглютинации, обладающей высокой специфичностью (75-99 %). Обычные методы интраскопии не идентифицируют криптококковый менингит, но на МРТ на уровне базальных ганглиев, ствола мозга визуализируются следующие по ходу перфорирующих артерий зоны патологической пониженной плотности или измененного сигнала (подобно ликвору).

▶ ***Герпетический энцефалит***

- ▶ Это одна из самых тяжелых форм инфекционного вторичного поражения нервной системы (вторичный нейроСПИД).
- ▶ Клиническая картина может дебютировать остро в виде 3 ведущих ее проявлений:
 - ▶ 1) менингоэнцефалитическая форма (очаговая или диффузная);
 - ▶ 2) энцефалитическая с возникновением неврологических синдромов (панэнцефалитического, псевдотуморозного, стволового);
 - ▶ 3) энцефаломиелитическая (оптикомиелит, менингомиелит).
- ▶ **Диагностика.** СМЖ: умеренный, преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз, повышенное содержание белка, свежие эритроциты. На ЭЭГ — выраженные изменения биоэлектрической активности мозга: на фоне дизритмии пароксизмально возникают медленноволновые гиперсинхронные разряды, сочетающиеся с очаговыми комплексами «пик — медленная волна». Высокие титры IgG, IgM к вирусу простого герпеса в крови и ликворе (ИФА). КТ, МРТ: характерно выявление гиперинтенсивных сигналов на T2-ВИ в проекции медиальных отделов височных долей и нижних лобных извилин.

Цитомегаломенингоэнцефалитовирусный энцефалит

Имеет подострое длительное течение. Клинические симптомы в дебюте могут носить «транзиторный» характер: частые смены настроения, не критичность к своему состоянию, нарушение сна, периодические головные боли, забывчивость. В период манифестных проявлений появляются дезориентация, зрительные галлюцинации, грубые очаговые симптомы, а также утрата сознания. Менингоэнцефалит протекает более агрессивно, с острым началом, интенсивными головными болями, умеренно выраженными менингеальными знаками, односторонним парезом лицевого нерва, горизонтальным нистагмом. Быстро нарушается сознание и развивается кома. Может быть серия эпилептических припадков. С момента начала заболевания до летального исхода проходит не более 1 месяца.

Этиологическую роль ЦМВ в поражении НС можно предположить на основании наличия в крови ДНК ЦМВ в высокой концентрации, хориоретинита, поражений других органов с характерной морфологической картиной, обусловленной активизацией ЦМВ. Из поражений других органов ЦМВИ могут быть миокардит, пневмонит, нефрит, гепатит. Применительно к этому вирусу (учитывая его склонность к генерализации процесса) и используются диагнозы — энцефалопневмонит, энцефаломиокардит, энцефалонефрит.

- ▶ **Диагностика.** ДНК ЦМВИ в крови в различных титрах (метод ПЦР); ЦМВ в моче — «изоляция» (выделение) вируса в клеточной культуре; специфические антитела классов IgG и IgM в сыворотке крови (ИФА); цитомегалоклетки (ЦМК — гигантские клетки с внутриядерными включениями) в биопсийном и аутопсийном материалах. Наиболее достоверным критерием активной ЦМВИ является наличие в крови ДНК ЦМВ в высокой или средней концентрации либо в низкой концентрации, но при сочетании с длительной (более 3 месяцев) персистенцией антиЦМВ класса IgM и изоляцией ЦМВ из мочи. Тромбоцитопения ($< 150 \times 10^9$), сопровождающаяся значительным снижением функциональной активности кровяных пластинок, возможно, является одним из наиболее ранних признаков активации ЦМВИ.

- ▶ **Васкулиты и нарушения мозгового кровообращения**
- ▶ При вторичных церебральных васкулитах особенно значима роль вирусов *herpes simplex*, цитомегаловируса в этиологии васкулитов. Некротический васкулит в проекции медиальных отделов височных долей непосредственно вызывается вирусом простого герпеса и проявляется клинической картиной менингovasкулита. Описаны случаи развития паренхиматозных и субарахноидальных кровоизлияний в мозг в результате разрыва микотических аневризм, а также кровоизлияния в опухоль мозга — саркому Капоши. К редким васкулитам относятся гранулематозные ангииты, вторичные, часто связанные с лимфомой. Прослеживаются достаточно четкие корреляции в сочетаниях тромбоцитопении и церебральной геморрагии, небактериального эндокардита и ишемического инсульта.

- ▶ **Ганглиониты (ганглионевриты, ганглиорадикулиты)**
- ▶ **При ВИЧ-инфекции характерным является развитие язвенно-некротических, буллезно-гангренозных, гангренозно-геморрагических вариантов опоясывающего герпеса. Язвенно-некротическая форма опоясывающего герпеса является СПИД-индикаторным заболеванием. На месте обширных высыпаний формируются келлоидные или атрофические рубцы. Частым осложнением были постгерпетические ганглионевриты, ганглиорадикулиты. Заболевание может протекать с выраженными симптомами интоксикации, иметь длительное течение или рецидивирующий характер. Для больных СПИДом характерны также рецидивы инфекции. Часты поражения ганглия тройничного нерва, когда высыпания локализуются по ходу ветвей тройничного нерва — на слизистых оболочках глаз, носа, коже лица. Особенно опасно появление высыпаний на роговице, что сопровождается явлениями кератита с последующим образованием рубцов и нарушением зрения. При поражении коленчатого узла лицевого нерва высыпания появляются на ушной раковине и в наружном слуховом проходе, что иногда сопровождается плегией лицевой мускулатуры (синдром Рамсея — Ханта).**

▶ **Миелиты**

- ▶ **ЦМВ–миелит.** Поражение спинного мозга носит диффузный характер с преимущественной локализацией патологического процесса на уровне верхних шейных сегментов спинного мозга, верхних грудных сегментов, сегментов эпиконуса и конуса. В начале заболевания появляются парестезии в пальцах рук или ног с ощущением прохождения волны («тока») от конечностей к позвоночнику (синдром Лермитта), боли в поясничной области, по ходу позвоночника. В дальнейшем в соответствии с уровнем поражения спинного мозга возникают спастические напряжения или нижний спастический парапарез, пирамидные знаки, значительное снижение всех видов чувствительности, в первую очередь в ногах, выраженные расстройства функции тазовых органов, чаще по центральному и реже — по периферическому типу.

- ▶ **Лимфомы мозга**
- ▶ Опухолевые поражения нервной системы представлены прежде всего злокачественной лимфомой (онкогенное действие ВИЧ), значительно реже — саркомой Капоши (следствие иммуносупрессии). В литературе есть указание на возможность выявления болезни Ходжкина, лимфомы Беркитта. Описана злокачественная глиома, гистологически определяемая как астроцитомы или глиобластома. Злокачественная лимфома (синонимы — неходжкинская лимфома, лимфосаркома) относится к опухолям из кроветворной ткани. Не исключена возможность, что при диагностике подобных состояний необходимо провести тестирование исследование крови на ВИЧ.
- ▶ Первичные поражения локализуются в паренхиме мозга, базальных ганглиях, таламусе, перивентрикулярно, в мозжечке. Лимфомы мозга всегда сопровождаются синдромом церебральной компрессии и протекают крайне злокачественно.
- ▶ **Диагностика.** На глазном дне — застойные диски зрительных нервов. При КТ и МРТ головного мозга обнаруживается объемное образование с перифокальным отеком, проявляющимся гиперинтенсивным сигналом на T2-ВИ и смещением срединных структур мозга.

- ▶ **Лечение нейроСПИДа**
- ▶ Тактика лечения нейроСПИДа вытекает из лечения самого СПИДа и особенностей поражений НС.
- ▶ При первичном нейроСПИДе назначение специфической ВААРТ может оказать значимый эффект, замедлив прогрессирование заболевания, и временно стабилизировать состояние больного. И все же на первом этапе симптоматическая терапия является определяющей. В частности, при лечении проявлений ВИЧ-энцефалопатии можно использовать мягкие ноотропы типа цераксона (цитиколин), ноофена, адаптола, тиоцетама. При лечении ишемических инсультов (как проявления менинговаскулярной формы нейроСПИДа) следует с осторожностью относиться к применению преимущественно антиагрегантов типа курантила, аспирина, цитохрома С, больших доз аскорбиновой кислоты, аскорутина. Лучше использовать мягкие антикоагулянты. При полинейропатиях рекомендуем мильгамму, цитиколин, нуклео-ЦМВ. Установлено, что обычный трентал уменьшает содержание ФНО-альфа в тканях мозга, предупреждая повреждения нейронов, и оказывает достаточно хороший эффект при инсультах.

- ▶ Для лечения вторичного нейроСПИДа помимо ВААРТ необходимо назначение специфической терапии поражений нервной системы, вызываемых оппортунистическими инфекциями.
- ▶ При токсоплазменных энцефалитах применяются пириметамин (25–150 мг/сут.) и сульфадиазин (2–4 мг/сут. в 4 приема) либо клиндамицин, или азитромицин 1200 мг однократно в течение 6 недель, затем 600 мг в сутки пожизненно; либо кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 недель, затем 500 мг в сутки однократно пожизненно; ровамицин — 600 мг 1 раз в день в течение 6 недель, затем 300 мг 1 раз в сутки пожизненно.
- ▶ При криптококковых менингитах — амфотерицин В 0,5–1,0 мг/кг/сут. в течение 2 недель одновременно с фторцитозином 0,5 мг/кг/сут. в/в, затем — переход на дифлюкан по 400 мг/сут. в течение 10–12 недель; либо дифлюкан по 800–1200 мг/сут.; либо интраконазол (низорал) по 200–400 мг/сут.
- ▶ При ЦМВ-энцефалитах — ацикловир (зовиракс) 10–12,5 мг/кг в/в капельно медленно в течение 60 мин через 8 часов — 10–14 суток. Вальтрекс внутрь 3000 мг в сутки в 3 приема. Цимивен 5 мг/кг веса в/в — 10–14 дней. Затем — поддерживающая терапия 25–30 мг/кг в неделю. В/в введение специфического иммуноглобулина (цитотека) 2–4 мг/кг.

- ▶ Показана симптоматическая терапия (кортикостероиды, противосудорожные, дезинтоксикационные средства).
- ▶ Необходимо избегать назначения иммуностимуляторов типа тимогена, тимолина, Т-активина.
- ▶ Мы убеждены и наш опыт подтверждает, что возникновение любых ранних признаков поражения НС при ВИЧ-инфекции и СПИДе должно быть абсолютным показанием для начала проведения специфической антиретровирусной терапии, несмотря на нормальное содержание CD4+ лимфоцитов в периферической крови.

Использованная литература

- ▶ 1. *Беляева В.В., Шахгильдян В.И., Кравченко А.В. и др. Деменция как следствие цитомегаловирусного энцефалита у больных СПИДом // Журн. неврологии и психиатрии. — 1994. — № 4.*
- ▶ 2. *Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. Диагностика и лечение поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных лиц при первичном и вторичном нейроСПИДе: Метод. рекомендации. — Донецк, 2001.*
- ▶ 3. *Особенности поражения нервной системы у ВИЧ-инфицированных лиц и при СПИДе (первичный и вторичный нейроСПИД) / С.К. Евтушенко, И.Н. Деревянко, Н.П. Гражданов, И.Н. Кошкарева, Н.В. Калимбет // Український медичний альманах. — 2000.*
- ▶ 4. *Макаров А.Ю., Чикова Р.С., Улюкин И.М. Нарушения мозгового кровообращения при ВИЧ-инфекции // Нейроиммунология. — 2004.*