Дифференциальная диагностика и лечение поражений ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией

Шахгильдян В.И.

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

ПБ СПИД Роспотребнадзора

09.09.2011 г.

Частота поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией ИКБ№2 Москвы *(Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И. и др.2010)*

Годы	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Общ. число больных	502	695	779	877	1016	974	1070
Число бол-х на стадии СПИДа	114 (23%)	178 (25,5%)	254 (32,6%)	411 (47%)	410 (40,3%)	455 (46,7%)	435 (40,6%)
Пор-е ЦНС (% от общ. чис. бол-х)	24 (4,7%)	24 (3,4%)	36 (4,6%)	72 (8,2%)	68 (6,7%)	110 (11,3%)	124 (11,6%)

Спектр и частота поражений ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией ИКБ№2 Москвы с 2003 по 2009 гг.

(Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И. и др.2010)

Нозология/годы	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Церебрал. ТОХ	6 (25%)	10 (41,6%)	15 (41,6)	26 (36%)	25 (36%)	37 (33%)	37 (30%)
ЦМВ- энцефалит	1 (4%)	1 (4%)	-	2 (2,7%)	1 (1,5%)	1 (0,9%)	2 (1,6)
ТБ-менингоэнц-т	4(16,6%)	6 (25%)	7 (19%)	14 (19%)	22 (32%)	29 (26%)	23 (18,5%)
Криптококковый менингоэнцеф-т	-	1 (4%)	2 (5,5%)	6 (8,3%)	1 (1,5%)	5 (7,3%)	6 (4,8%)
Кандидозный менингоэнцеф-т	2 (8,3%)	1 (4%)	3 (8,3%)	1 (1,4%)	0	1(0,9%)	0
Лимфома ЦНС	1 (4%)	-	1 (2,7%)	2 (2,7%)	0	1 (0,9%)	3 (2,4%)

Нозология/год	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Астроцитома	-	-	-	3 (4%)	0	4 (3,6%)	0
ОНМК	2 (8,3%)	1 (4%)	-	1(1,4%)	1(1,5%)	0	1 (0,8%)
ПМЛ	1 (4%)	1 (4%)	-	-			
Нейросифилис (менингит)	1 (4%)	1 (4%)	-	-	0	4 (3,6%)	1(0,8%)
Сепсис, вторичный гнойный менингит	1 (4%)	1 (4%)	-	-	3 (4,4%)	2(1,8%)	21(16,9%)
ВИЧ-энцефалит					0	4 (3,6%)	6 (4,8%)
Менингит, м/энцефалит, энцефалит, очаговые поражения н/этиологии	5 (9,3%)	1 (4,2%)	2 (5,6%)	9 (12,5%)	15 (22%)	22 (20%)	24 (19,4%)

- С 2003 по 2009 гг. количество стационарных больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС в Москве выросло в 3 раза
- В течение 7 лет: 458 больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4В (СПИД) с поражением ЦНС, госпитализированных в ИКБ №2 г. Москвы.
- 2009: 1070 б-х, 435 на ст. 4В(СПИД), 124 сл. поражений ЦНС (11,6% от общего числа б-х):
- Токсоплазмоз: 37 (8,5% сл от числа б-х на ст.СПИДа, 30% от числа б-х с поражением ЦНС)
- Тб-менингоэнцефалит: 23 (5,3%; 18,5%)
- Крипток. менингит/менингоэнцеф.: 6 (1,4%; 4,8%)
- ВИЧ-энцефалит: 6 (1,4%; 4,8%)
- Лимфома ЦНС: 3 (0,7%; 2,4%)
- ЦМВ-энцефаловентрикулит: 2 (0,5%; 1,6%)
- Астроцитома: 2 (0,5%, 1,6%)
- Нейросифилис: 1 (0,2%; 0,8%)
- Очаговые поражения ЦНС н/этиол: 9 (2%; 7,2%)
- Менингит/менингоэнцефалит н/эт: 15 (3,4%; 12,1%)

Летальность от заболеваний ЦНС стационарных больных ВИЧ-инфекцией

(Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И. и др., 2010)

2003	37,5%
2004	31%
2005	41,6%
2006	46%
2007	53%
2008	43%
2009	38%

Поражения ЦНС при ВИЧ-инфекции

- Токсоплазмоз
- Герпетический энцефалит
- Цитомегаловирусный энцефалит
- Криптококковый менингит, менингоэнцефалит
- Туберкулезный менингит, туберкулома гол. м.
- Нейросифилис
- ВИЧ-энцефалит
- Первичная лимфома ЦНС
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

- Опухоли головного мозга (астроцитома и др)
- Менингит, менингоэнцефалит ВГ-6, ВГ-7 этиологии
- ОНМК
- Воздействие психотропных веществ
- Побочные эффекты АРТ
- Другие причины («Генерализованный васкулит по типу деструктивного панваскулита, тромбоваскулита, с преимущественным поражением сосудов головного мозга»)

Составляющие диагностики вторичных заболеваний

- Эпидемиологический анамнез
- Характер течения заболевания
- Клиническая картина
- Характер поражения органов
- Результаты инструментальных методов исследования (люмбальная пункция, МРТ г.м., ЭЭГ, офтальмоскопия)
- Результаты исследований на наличие возбудителя (микроскопия, посевы, ИФА выявление антигенов, ДНК возбудителя (ПЦР) в ликворе, крови)
- Результаты лечения

Клиническая характеристика поражений ЦНС различной этиологии

Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией *(Перегудова А.Б.. Шахгильдян В.И., 2008, 2010)*

В течение 1 – 2 мес.: выраженная общая слабость, адинамия, температура тела до 38 – 40 С, слабость в ногах, снижение памяти.

У 50% больных были головные боли.

В разгаре заболевания - клинические признаки тяжелого поражения центральной нервной системы, характер которых зависит от локализации патологического процесса.

У всех больных - сильная заторможенность, у половины - выраженная сонливость. У 65% пациентов - гемипарезы, у 50% - очаговые симптомы: парезы лицевого нерва, дизартрию, сенсорную афазию.

Генерализованные тонико-клонические судороги, либо изолированные судороги верх. или нижн. конечностей - 6% б-х.

В большинстве случаев нарушения в психическом статусе: снижение памяти, не критичность к своему состоянию, реже – дезориентация в месте и времени, слуховые или зрительные галлюцинации.

Церебральный токсоплазмоз

- Преобладание симптомов **очагового энцефалита** (поражение полушарий, мозжечка или ствола) (80%): гемипарез, афазия, дезориентация, судороги и **эпилептоидные припадки (30%), головная боль (50%)** и др.
- + **энцефалопатия (психические р-ва (50%)**.
- **+ интоксикация**.

- Число лимфоцитов CD4 <100 мкл$^{-1}$ – более чем у 80% больных.

Данные состава ликвора у больных ТОХ

(Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И. и др.,2008)

55% сл. - не было отмечено повышение количества клеток,
35% - умеренный цитоз с кол-м лейкоцитов до 50 кл/мкл.,
10% - выраженный цитоз (50 - 180 лейк в мкл.)
преимущественно с лимфоцитарным составом.

75% сл. - умеренное или значительное (до 2,0 г/л)
повышение содержания белка в ликворе и
«+» реакция Панди.

Снижения уровня глюкозы в ликворе нет.

25% сл.-патологические изменения в ликворе отсутствовали

Эмпирическая терапия (ex juvantibus)

Положительный ответ на эмпирическое лечение (через 7 дней более чем у 85% больных). ЯМР повторить через 2 недели от начала терапии *(Дж. Бартлетт , 2010)*

Эмпирическое лечение церебрального токсоплазмоза – отсутствие быстрого клинического ответа в 10 – 40% случаях. *(Montoya J. et al., 2000; Cohen B. et al., 1999).*

У 25% больных, не ответивших на этиотропную терапию, токсоплазмоз был доказан путем биопсии головного мозга *(Mathews C. et al., 1995).*

Анализ причин летальных исходов при токсоплазмозе головного мозга

(Перегудова А.Б.. Шахгильдян В.И., 2008, 2010)

50% случаев - поздняя постановка этиотропного диагноза и отсутствие адекватного лечения вследствие несвоевременного обращения больных за медицинской помощью;

11% - рецидивы токсоплазмоза в первые дни после поступления в стационар;

39% - умерли на фоне проводимого этиотропного лечения. Причиной неудачного лечения в половине случаев была тяжелая патология ЦНС, легких, кишечника, надпочечников при сочетании церебрального токсоплазмоза с манифестной ЦМВИ, туберкулезом, пневмоцистной пневмонией, астроцитомой головного мозга при очень низких параметрах иммунитета.

- Летальность при токсоплазмозе - 37,5%.

Первичная лимфома головного мозга

Частота: до применения АРТ: 2–10% сл.,
(в 1000 раз чаще, чем среди населения в целом)

Клинические особенности. **Течение: подострое**
Неврологические нарушения зависят от локализации лимфомы
Очаговые симптомы (парезы), эпиприступы (15%)
Расстройства психики (изменение личностных характеристик (60%) и поведения, нарушение концентрации внимания)
Отсутствие лихорадки, кл. признаков инфекционного заболевания

Развитие: 2 – 8 недели. CD4 < 100 (20%) – 50 (80%) кл/мкл.

***Исследование ликвора*.**
Нормальный состав: 30 – 50% больных.
Повышение белка.
Содержание клеток: 0 – 100 (лимфоциты).
Обнаружение ДНК ВЭБ (ПЦР). Специфичность?

ТБ-менингит, менигоэнцефалит

- Часто является проявлением милиарного ТБ (одновременно очаговая диссеминация в легких)
- **CD4 < 350 - 200 кл/мкл**

- Неспецифические продромальные симптомы (головная боль, тошнота, рвота, вялость), повышение t т., менингиальные знаки,
- 20% - очаговые симптомы – поражение III, VI, VII, XII пар), моно-, геми-, парапарезы, потеря сознания, судороги
- Обязательная люмбальная пункция

- *Исследование ликвора*.

Нормальный состав – 5 - 10% больных

Белок: нормальные показатели в 40% случаях.

Содержание клеток: 5 - 2000 (в 60-70% -лимфоциты)

Часто отсутствие выраженного плеоцитоза на ранних стадиях развития менингита, в дальнейшем нейтрофильный плеоцитоз.

- **Снижение содержания глюкозы в ликворе**

Криптококковый менингит

Частота: **8 - 12% у больных на стадии СПИДа.**
CD4 < 100 кл/мкл. Может быть как проявление ВСВИ

Клинические особенности. Течение: острое, подострое или хроническое.
Лихорадка, головная боль (50%), тошнота, рвота, чувство тревоги (75%), нарушение сознания – до 75%
Менее часто – снижение зрительных функций, фотофобия,
Редко - симптомы поражения черепных нервов, эпилептические припадки (10%);
Только одна треть больных имеет ригидность затылочных мышц
Часто сочетается с орофарингеальным кандидозом 31%; ТБ легких 24%

Возможно быстрое развитие комы. Быстрое нарастание симптоматики < 2 нед. Сочетание с поражением легких.

Исследование ликвора**.** Нормальный состав – 20% больных.
Белок: 1.0 – 2.0 г/л и выше. Содержание клеток: 0 – 100 (смешанный плеоцитоз).
Снижение глюкозы.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

ПМЛ – демиелинизирующее заболевание ЦНС.
Этиология - активация JC-вируса у пациентов с иммунодефицитом.
Поражение олигодендроцитов - разрушение миелиновых оболочек – многоочаговая демиелинизация.
Поражение белого вещества полушарий головного мозга

Частота: 1 - 2% среди больных СПИДом.
CD4+: 50-100 кл/мкл, но у 7-25% пациентов > 200 кл/мкл.

«После ТОХ г.м. ПМЛ – 2-я по значимости ОИ, поражающая ЦНС»
(Antinori, 2001, К.Хофман, Ю.Рокштро, 2010)

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

- **Течение подострое.**
- **Когнитивные нарушения различной степени выраженности (от нарушения концентрации внимания до деменции (относительно поздно)**
- **Очаговые симптомы: гемипарезы, нарушения речи, выпадение полей зрения, корковая слепота (как следствие поражения зрительных центров в коре головного мозга), снижение координации движений до тяжелой инвалидности. Эпиприступы возможны**
- **Отсутствие лихорадки, головных болей, нарушения чувствительности**

***Исследование ликвора*. Нормальный состав или изменения, связанные с ВИЧ-инфекцией (у 40-50% ВИЧ-инфицированных больных в ликворе – повышение белка).**

Цитоз – не характерен для ПМЛ

ВПГ–энцефалит (менингоэнцефалит) у больных ВИЧ-инфекцией

- **Клиническое течение: часто атипично и вариабельно.**

Начало заболевания: **подострое, реже острое (гриппоподобное)**
Длительное течение заболевания.
Частое отсутствие повышения t

Медленная прогрессия неврологической симптоматики (слабость, сонливость), эпиприступы (локальные или большие); очаговые нарушения, связанные с поражением височно-теменных долей; дефекты ЧМН, парезы, параличи,
расстройства психической сферы,
менингиальные знаки;
нарушения сознания (спутанность, ступор, сопор, кома),

Ликвор – незначительные изменения (умеренное повышение белка (0.3 – 2.5 г/л), **лимфоцитарный плеоцитоз** (20 – 300 кл.)
ЭЭГ (чувствительность 80 - 85%, специфичность 30 – 35%)

ЦМВ-энцефаловентрикулит у больных ВИЧ-инфекцией

(Шахгильдян В.И., Беляева В.В., 1998, 2000, 2010)

- Выраженные изменения в психическом статусе (97.1%), в т.ч. в 50% случаях необратимые мнестико-интеллектуальные нарушения – деменция.

- Снижение психической и двигательной активности
- Ослабление памяти, конфабуляции (ложные воспоминания)
- Нарушение ориентировки в месте и времени
- Прогрессирующие затруднения в интеллектуальной деятельности

Головокружение, нистагм, головная боль

ЦМВ-энцефаловентрикулит у больных ВИЧ-инфекцией

(Шахгильдян В.И., Беляева В.В., 1998, 2000)

Исход:

- **Утрата навыков и элементарных умений, нарушение критических способностей вплоть до развития анозогнозии (непонимание собственного дефекта болезни), сенсорной афазии (понимание речи как окружающих лиц, так и своей), лобной апраксии (нарушение программы сложных действий), развитие акинетического состояния, полное отсутствие контроля за функциями тазовых органов.**

- **СМЖ:** умеренное или значительное (до 2 – 3 г/л) повышение содержания белка в ликворе и положительная реакция Панди (3+ - 4+).

ВИЧ-энцефалит

- **Х**ронический энцефалит с прогрессирующей или стабильной энцефалопатией, обусловленной поражением ЦНС ВИЧ с выраженной ответной воспалительной реакцией.
- **Частота:** до применения АРТ деменция развивалась у 7% больных на стадии СПИДа, в настоящее время – 2-3% больных. Распространенность растет по мере увеличения продолжительности жизни больных.
- **Москва:** 3,6 – 4,8% сл. по данным аутопсийных исследований).

- **Клиническая картина**
  - ✔ Первые признаки: апатия, снижение концентрации внимания, ослабление памяти, замедление мышления, рассеянность, замкнутость. Двигательные нарушения: нарушения походки и координации движений кистей рук.
  - ✔ Поздние стадии: грубые нарушения памяти и интеллекта, выраженная деградация психомоторных функций, мутизм.

Джон Бартлетт, «Клинические аспекты ВИЧ-инфекции», 2007 г.

ВИЧ-энцефалит (продолжение)

- **Неврологические симптомы:**
  - ✔ **Ранние стадии:** нистагм, быстрые движения конечностей, генерализованная гиперрефлексия.
  - ✔ **Поздние стадии:** тремор, клонусы, симптомы поражения лобных долей.

- **Развитие: недели – месяцы.**
- **CD4 < 100 кл/мкл (редко < 200 кл/мкл)**

Джон Бартлетт, «Клинические аспекты ВИЧ-инфекции», 2007 г.

ВИЧ-энцефалит

***Исследование ликвора*.**

Нормальный состав – 30 – 50% больных.

Белок: повышен у 60% больных.

Содержание клеток : повышено в 5-10% случаях (лимфоциты).

Повышено содержание В-2 микроглобулина (> 3 мг/л).

Высокая концентрация РНК ВИЧ в ликворе (ПЦР).

Другие диагностические тесты.

Нейропсихологические тесты показывают наличие подкорковой деменции.

Типичная картина на КТ.

Высокая концентрация РНК ВИЧ в крови.

Диагностика: анамнез, физикальное исследование и скрининг с использованием «Диагностической шкалы ВИЧ-деменции» .

HAND: ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства

- **Асимптоматические нейрокогнитивные расстройства (ANI)**

  Когнитивные нарушения, которые не влияют на каждодневное поведение

- **ВИЧ-ассоциированные средние нейрокогнитивные расстройства (MND)**

  Окружающие люди замечает, что у пациента нарушается работоспособность на работе и дома, а также социальное поведение

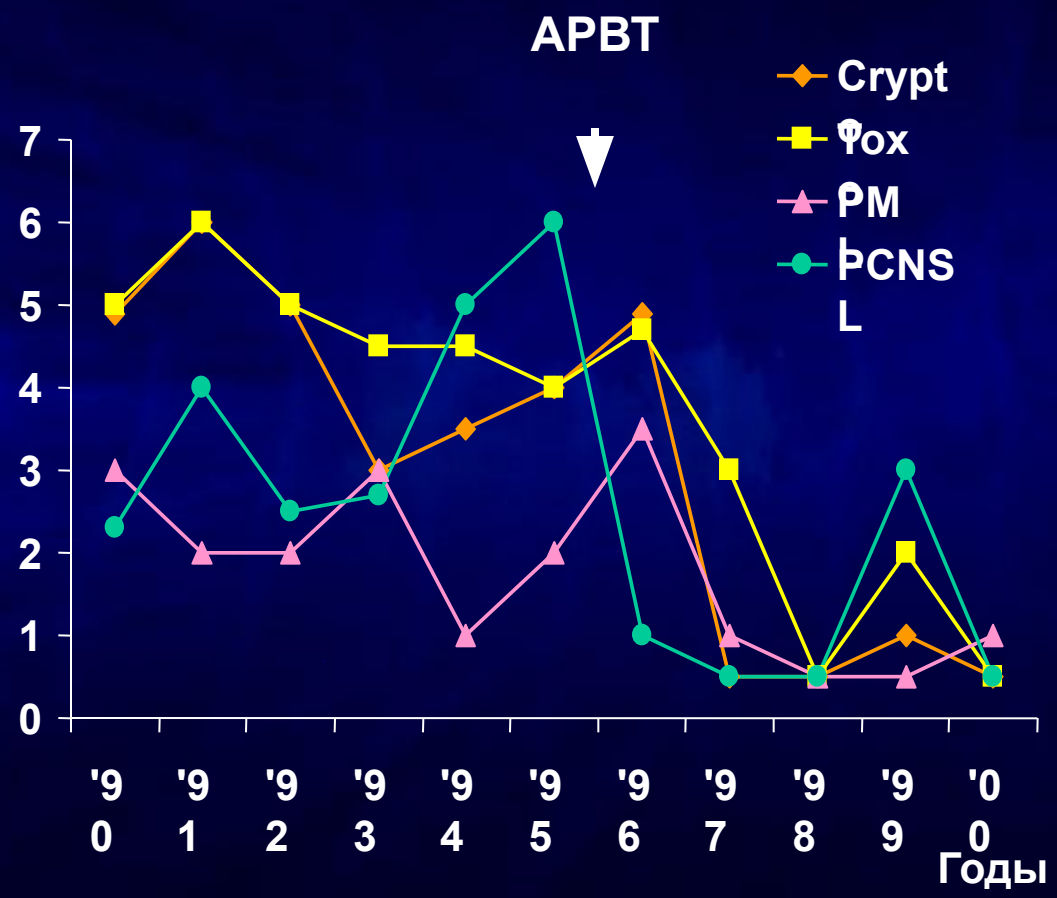
- **ВИЧ-ассоциированная деменция (HAD)**

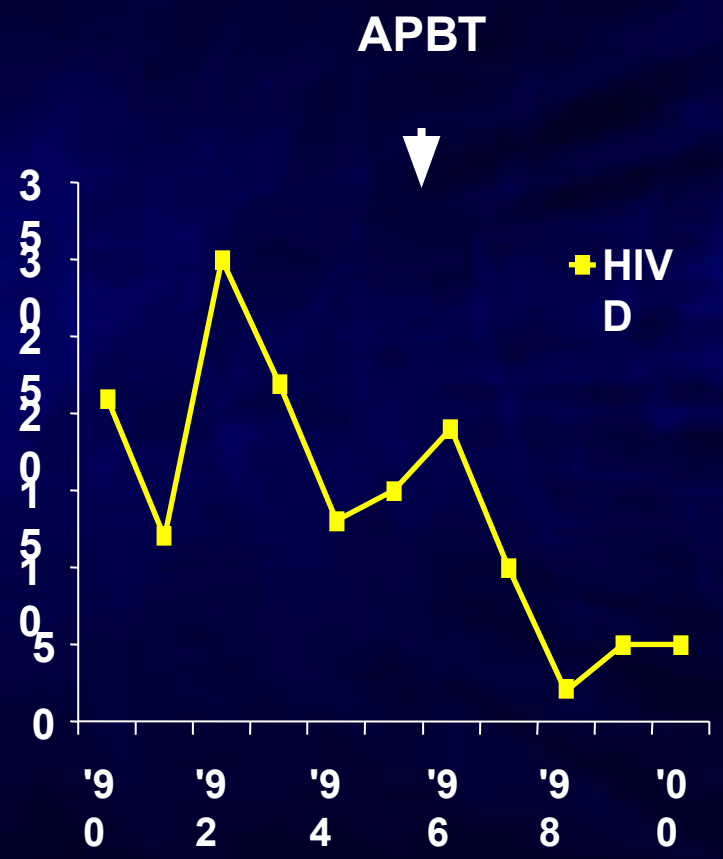
  Функциональные и/или профессиональные изменения, которые серьезно изменяют поведение, процесс познавания и моторику

Antinori A, et al. Neurology 2007;69:1789-1799

Снижение частоты неврологических осложнений в период широкого применения АРВТ

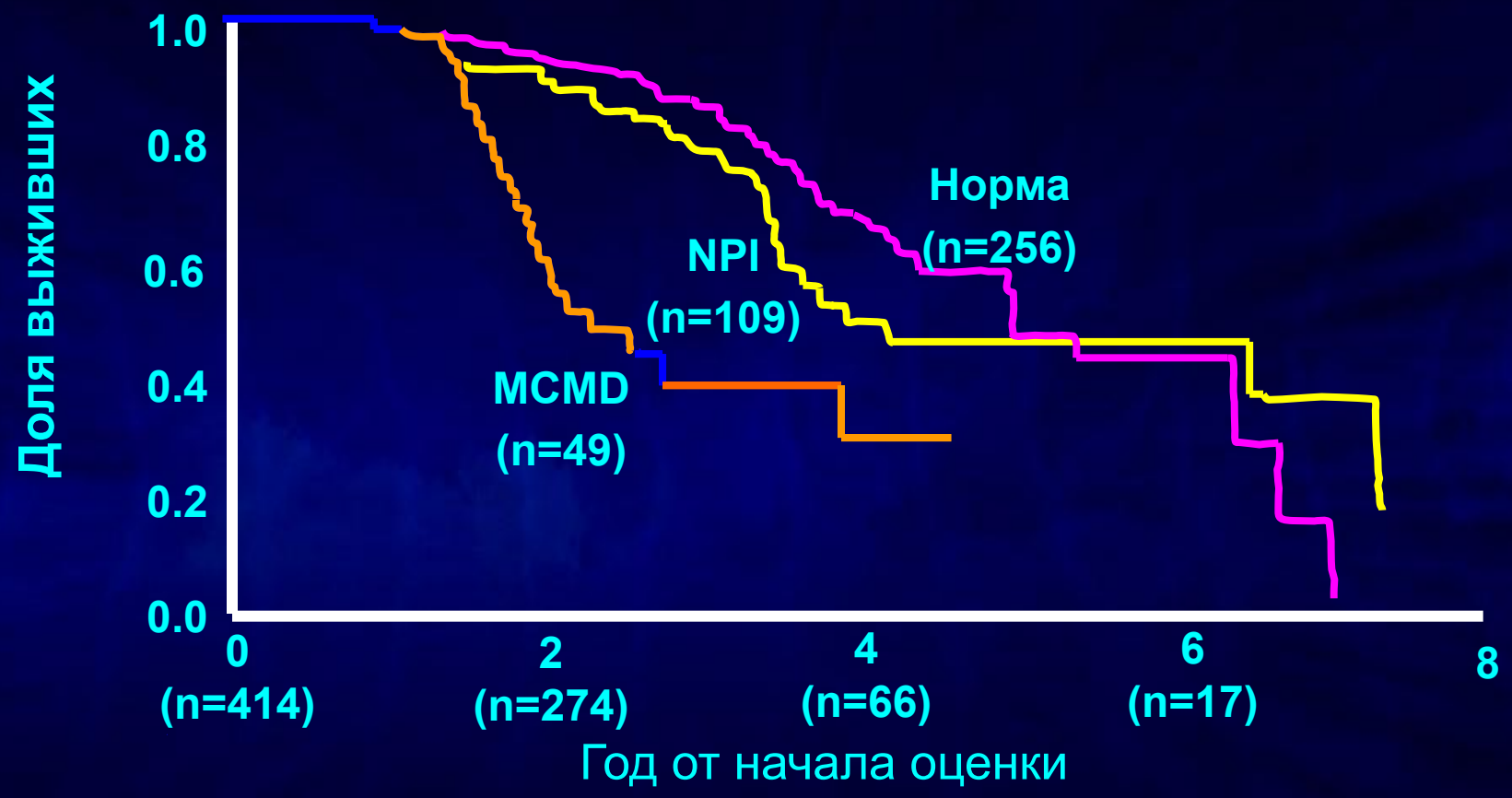
Частота (на 1000 человек-год)





Sacktor N, et al. J. Neurovirology. 2002; 8(S2):115-121

Развитие когнитивных расстройств может быть ассоциировано с более низкой выживаемостью среди пациентов, инфицированных ВИЧ



Повышение риска смертности для пациентов с небольшими когнитивными моторными нарушениями (MCMD) достоверно выше двух других групп (RR, 2.2; 95% CI, 1.2-3.8; P < .01)

NPI – нейропсихологические нарушения, бессимптомные

Ellis R, et al. Archives of Neurology.1997; 54: 416-424.

Цереброспинальная жидкость – отдельный вирусологический компартмент для ВИЧ-1

- Образцы ЦСЖ и плазмы собирали у ВИЧ+ пациентов с неврол. признаками/симптомами или с системной не-Ходжкинской лимфомой1 . Генотипический/виртуальный фенотипический анализ выполнен для выявления ВИЧ. РЕЗУЛЬТАТ:
- Концентрация АРВ препаратов в ЦСЖ варьирует, но всегда ниже, чем в плазме
  - ✔ Многие АРВ препараты не определяются в ЦСЖ
- Уровень РНК ВИЧ в ЦСЖ и плазме ассоциируется с:
  - ✔ Количеством препарата в ЦСЖ
  - ✔ Количеством препарата в плазме
- Заключение
- Предполагаемая гипотеза: ЦСЖ и плазма являются независимыми вирусологическими компартментами для ВИЧ

CROI 2009

- В ранней стадии ВИЧ, вирус в ЦСЖ и плазме имеет филогенетическое сходство[2]
- В поздней стадии ВИЧ-инфекции, вирус в ЦСЖ и плазме филогенетически различен[3]
  - ✔ “ЦНС – отдельный компартмент для ВИЧ, который влияет на эволюцию вируса”

1. Antinori A, et al. Clin Infect Dis. 2005;41:1787-1793; 2. Schnell G, *et al. 16th CROI,* Montreal 2009, #158; 3. Pasutti W, *et al. 16th CROI,* Montreal 2009, #159

Инструментальное обследование (МРТ)

МРТ головного мозга

ТОХ г.м. ***М*****ножественные очаги повышенного МР-сигнала различной локализации (часто базальные ядра, граница между серым и белым веществом). Очаги округлой формы с размытыми контурами, с перифокальным отеком - кольцевидные очаги. Отек/+ткань: часто.**

Лимфома г. м.: локализация: перивентрикулярно, любая. Очаги: один или несколько обычно многочисленны. Важно выявление опухолевидного очага неправильной формы. Отек/+ткань: присутствуют.

ЦМВ-вентрикулоэнцефалит: локализация: перивентрикулярно, ствол головного мозга. Очаги: сливаются. Картина вариабельная.

ВПГ-энцефалит: кортикальные некрозы в веществе передних отделов г. м. (лобно-височные, височные доли)

ВИЧ-энцефалит: **диффузные изменения в белом веществе. Очаги: диффузные. Атрофические изменения. Отек/+ткань: отсутствуют**

Криптококковый менингит: **обычно нормальная картина или повышенное внутричерепное давление. Возможно утолщение мозговых оболочек. Отек/+ткань: расширение желудочков/обструктивная гидроцефалия.**

Многоочаг. лейкоэнцефалопатия (PML): локализация: белое вещество, подкорковые структуры. Поражение носит многоочаговый характер. Количество очагов различно. Неконтрастируемые очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга без признаков отека;

Отек/+ткань: отсутствуют.

Церебральный ТОХ : МРТ головного мозга

- Множественные очаги повышенного МР-сигнала различной локализации (чаще базальные ганглии, граница серого и белого вещества). Очаги округлой формы с размытыми контурами, с перифокальным отеком
- При использовании внутривенного контрастирования, очаги накапливали контраст по периферии.

У10 - 43% ВИЧ-инфицированных больных токсоплазмозом – единичный очаг.

У 40 – 50% ВИЧ-инфицированных больных с лимфомой ЦНС – множественные очаги.

МРТ/КТ не всегда дифференцируют объемные поражения ЦНС

Токсоплазмоз	Пер. лимфома ЦНС
• 1 - 2 см • Обычно множественные • Контрастное усиление по краю очагов чаще при локализации в коре и/или в таламусе и базальных ганглиях • 90% toxo Ab +	• Обычно большие, >3 см • Единичные или множественные глубоко в белом веществе часто вдоль стенки желудочков • Комплексное контрастное усиление • 15% toxo Ab +

Выявление специфических лабораторных маркеров с целью этиологической расшифровки поражений ЦНС

Этиологическая диагностика церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией

(Шахгильдян В.И, Сафонова А.П., Перегудова А.Б., 2010)

Наличие ДНК *T.gondii* в ликворе (ПЦР)
(специфичность – 100%, чувствительность 30-40%)

Наличие в крови антител класса IgG к *T. gondii* в средних и высоких титрах
(69% - у больных ТОХ, 9% - при отсутствии заболевания)
(в 5,3% сл. при отсутствии антител имел место ТОХ)

Наличие антител класса IgM к *T. gondii* в крови (6 - 8% сл.)

Наличие в ликворе IgG антител (16% сл.)

Обнаружение *T. gondii* в биоптатах легких, лимфоузлов, головного мозга (**стереотаксическая биопсия мозга** (микроскопия, ПЦР)

Первичная лимфома головного мозга

Обнаружение ДНК ВЭБ (ПЦР)
Чувствительность: 50 – 80% Специфичность: 94%
(CID, 2002; 34:103)

Специфичность качественного определения ДНК ВЭБ в Ликворе низкая, рекомендуется количественное определение возбудителя:
пороговое значение 10 000 коп/мл
(J Clin Virol, 2008, 42:433)

(Джон Бартлетт, «Клинические аспекты ВИЧ-инфекции», 2010 г).

ЛПЗ у больных ВИЧ-инфекцией

- Диагностика неходжкинских лимфом: биопсия лимфатических узлов, стернальная пункция, КТ органов брюшной полости

- Лимфома головного мозга:

- неврологическая симптоматика,
- данные МРТ г.м. (крупные очагов неправильной формы с выраженным перифокальным отеком),
- отсутствие четкого клинического улучшения через 2 недели и положительного эффекта по результатам контрольной МРТ через 4 недели от начала эмпирической терапии токсоплазмоза,
- отрицательные результатов обследования на наличие антител класса IgG к T.gondii,
- отсутствие или слабая степень выраженности симптомов интоксикации.
- Наличие ДНК ВЭБ в ликворе в высокой концентрации.
- Быстрый захват таллия опухолью при однофотонной эмиссионной томографии.
- **Цитология + гибридизация: < 5%.**

Стандартные лабораторные методы диагностики ТБ

- Проба Манту у больных ВИЧ-инфекцией с количеством CD4-лимфоцитов < 200 кл/мкл в большинстве случаев отрицательная

(Проводить пр. Манту с 5 ТЕ, считать положительной туберклин. пробу > 5 мм).

- Первичная микроскопия окрашенного по Цилю-Нильсену мазка мокроты больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом чувствительность теста: не более 20 - 30% (на поздних стадиях ВИЧ-инфекции – редкие случаи выявления микобактерий).

(Использование ЛМ, получение индуцированной мокроты, многократные исследования)

- Посевы мокроты, БАЛЖ на *M. tuberculosis*

При туберкулезе легких «положительный» результат в 45 - 65% случаев (на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при ТБ-легких: 6 - 9%)

(Burman WJ et al., Clin.Inf. Des., 2000).

Проводится в специализированных лабораториях, длительный срок выполнения).

Результаты исследования БАЛЖ и биоптатов бронхов на наличие ДНК МБТ у больных ВИЧ-инфекцией *Шахгильдян В.И., Литвинова Н.Г. , Морозова С.В., Шипулина О.Ю., 2006*

- **Диагностическая фибробронхоскопия – 744 больных ВИЧ-инфекцией, ср. воз. 33.1 г., ст. СПИДа: 514 (69%) CD4-лимфоциты < 200 кл/мкл : 61%**

- **Больные туберкулезом легких: 255**

  ДНК МБТ в лаважной жидкости: 182 (71%)
  ДНК МБТ в биоптате бронхов: 156 (61%)

- **Диагностическая чувствительность наличия ДНК** *M. tuberculosis* **в БАЛЖ - 71%, специфичность – 88.5%.**

- **Диагностическая чувствительность наличия ДНК** *M. tuberculosis* **в биоптате бронха – 61.2%, специфичность – 98%.**

Абсолютное большинство (98%) ВИЧ-инфицированных пациентов, имевших ДНК МКБ как в БАЛЖ, так и в биоптатах бронхов, страдали туберкулезом легких. Туберкулез легких был диагностирован лишь у 14,1% больных, не имевших ДНК МКБ ни в БАЛЖ, ни в биоптатах бронхов.

Наличие ДНК МБТ в плевральной жидкости, ликворе, крови

Туберкулезный менингит

Выявление возбудителя при микроскопии маска (20% случаев).

Выявление ДНК МБТ в ликворе (часто).

Выявление ДНК МБТ в иных биоматериалах

Другие диагностические тесты.

R-графия легких – наличие активного ТВ (50% случаев).

Окончательный диагноз : положительный результат при посеве ликвора на культуру. Обнаружение ДНК МБТ в ликворе.

Криптококковая инфекция (Cryptococcus neoformans)

- **Криптококковый менингит**

- посев ликвора - выявление возбудителя (чувствительность > 95%),
- выявление антигена Cr. neoformans в ликворе (чувствительность > 95%),
- посев крови - выявление возбудителя (чувствительность 50-70%),
- скрининговый тест на наличие антигена Cr. neoformans в крови (чувствительность > 95%).

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

- Исследование СМЖ на JC-вирус методом ПЦР обладает чувствительностью 80% и специфичностью 95%.

- ***Другие диагностические тесты.***
- **Стереотаксическая биопсия – выявление антител для SV40.**
- **Характерные включения в олигодендроциты;**
- **Аномальные астроциты**

К. Хоффман, Ю. Рокштро, 2010

Джон Бартлетт, «Клин аспекты ВИЧ-инфекции», 2010

Серологические методы диагностики

(РСК, РП, РПГА, РНГА, РИФ, РНИФ, ИФА, ИБ)

- Выявление специфических антител классов IgM и IgG имеет низкое значение для подтверждения клинического диагноза оппортунистического заболевания

  (низкие диагностические специфичность и чувствительность серологических маркеров).

- Серологические тесты часто несут информацию не о наличии заболевания, а лишь о факте инфицированности пациента тем или иным патологическим агентом.

Роль ПЦР в диагностике манифестной ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных больных

(Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю. и др., 1999, 2003, 2004, 2005, 2007)

- **Наличие высокой концентрации ДНК ЦМВ в крови подтверждает диагноз манифестной ЦМВИ**

- **В цельной крови: > 3 $\log_{10}$ ДНК ЦМВ в 10x5 лейкоцитов (Real-time PCR)**

«АмплиСенс® CMV-Скрин-Титр–FRT», ФГУН ЦНИИЭ.

или

2 $\log_{10}$ ДНК ЦМВ + ДНК ЦМВ в биоптате органа (ликворе, плевральной жидкости)

- **В плазме крови: > 10 000 копий ДНК ЦМВ в мл плазмы (> 4.0 $\log_{10}$ ДНК ЦМВ) (количественный метод)**

Количественное определение ДНК возбудителей вторичных заболеваний в различных биологических материалах у больных ВИЧ-инфекцией (Шахгильдян В.И., Сафонова А.П. и др., 2010):

ДНК ЦМВ в ликворе (коп/мл)
100, 100, 400, 700, 20 900, 100, 25 100, 300, 129 200, 200, 100, 17 700, 100, 1400 (?), 3500 (?), 400,100, 100, 300.

- У больных ВИЧ-инфекцией, страдающих энцефалитом, наличие ДНК ЦМВ в спинномозговой жидкости в концентрации
  > 10 000 коп/мл указывает на цитомегаловирусную природу поражения головного мозга.

Джон Бартлетт, «Клинические аспекты ВИЧ-инфекции», 2010 г

- ✔ ПЦР на цитомегаловирус в СМЖ обладает чувствительностью >80% и специфичностью 90%.
- ✔ Выделить культуру ЦМВ из СМЖ обычно не удается.

- Иммуногистохимическое исследование: серийные срезы пораженных участков обрабатывали моноклональными антителами к ЦМВ (monoclonal Mouse anti-cytomegalovirus «Dako»), при котором в головном мозге, в легких и надпочечниках выявлено интенсивное (6-7 баллов по Allred) специфическое окрашивание трудных для идентификации при микроскопии гигантских клеток и тканевых структур, что свидетельствовало о присутствии антигена ЦМВ, при отрицательных результатах на другие патогенны.

Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И. и др., 2010

Герпетические энцефалиты

Выявления наличия в ликворе

ДНК ВПГ

ДНК ВВЗ (количественный вариант?)

ДНК ВГ-6 типа

ДНК ВГ-7 типа

Этиотропная терапия поражений ЦНС

Антиретровирусная терапия

- Назначать, как можно быстрее после начала этиотропной терапии вторичного заболевания и стабилизации состояния больного.
- При наличии патологии ЦНС предпочтение следует отдавать АРВ-препаратам с высоким показателем проникновения в ЦНС:

Калетра, ретровир, абакавир, невирапин, эмтрицитабин и др.

Лечение токсоплазмоза

- **Индукционная терапия.**

Пириметамин 100 мг первые сутки, 50 – 100 мг 1 р/сут +
+ фолиновая кислота 10 мг/сут + сульфадиазин 4 - 8 г/сут.
или
«Фансидар»: 200 мг (8 таб.) первый день, далее 75 мг/сут +
+ «Лейковорин» 25 мг в/в через день (для профилактики развития выраженной тромбоцитопении и геморрагического синдрома).
или
Бисептол-480 4 табл. х 2 р/сут или (4 амп. х 2 р/сут в/в кап.)
Длительность терапии: 6 недель и более.

- **Поддерживающая терапия.**

Пириметамин 25 - 50 мг/д + фолиновая кислота 10 – 25 мг/сут +
+ сульфадиазин 1-5 г/сут.

- **Вторичная профилактика (CD4+ < 100 кл/мкл).**

Бисептол-480 в дозе по 2 таблетки один раз в день.

Лечение первичной лимфомы ЦНС

- АРВТ – решающий фактор
- Метотресат в/в 3 г/м2 каждые 14 сут + лейковорин (монотерапия)
- Лучевая терапия (фракционированно, суммарная доза 40 Гр)
- Метотрексат + лучевая терапия
- Ганцикловир, интерлейкин-2 ??
- При повышении в/ч давления - глюкокортикостероиды (дексаметазон 8 мг 3 р/сут) с быстрым снижением дозы после исчезновения отека

Лечение туберкулеза

- **рифампицин 600 мг/сут (10 мг/кг/сут) +**
- **изониазид 300 мг/сут (5 мг/кг/сут) +**
- **пиразинамид 20-30 мг/кг/сут (max доза пр-та 2.5 г/сут)**
- **этамбутол 15 - 25 мг/кг/сут или стрептомицин 1г/сут**

Как правило, курс интенсивной химиотерапии
3 - 4 мес. и более.
Включает изониазид,рифампицин, пиразинамид и этамбутол или стрептомицин.
Продолжают лечение 2 – 3 препаратами.

Длительность терапии: 9 мес. или не менее 6 мес. После последнего обнаружения МБТ в посеве.
Без рифампицина или изониазида длительность лечения не менее 18 мес. или не менее 12 мес. после последнего обнаружения МБТ в посеве.

Лечение проводится в специализированном отделении/стационаре

Криптококковый менингит: лечение (Джон Бартлетт, 2010 г)

- Схема выбора:
  - ✔ Амфотерицин В 0,7 мг/кг/сут в/в + 5 – флуцитозин 25 мг/кг 4 р. в сутки в/в 14 дней («фаза индукции»), затем флуконазол 400 мг/сутки 8 недель или пока не станет стерильной СМЖ («фаза консолидации»), с переходом на длительный прием 200 мг/сутки («фаза супрессии»).
  - ✔ Отмена флуконазола на АРТ при стабилизации CD4 > 100-200/мкл в течение 6 месяцев при условии завершения начального курса лечения и отсутствии симптомов заболевания
- Альтернативные схемы (фазы индукции и консолидации):
  - ✔ Амфотерицин В 0,7 – 1,0 мг/кг/сутки в/в (без флуцитозина) в течение 2 недель, затем флуконазол 400 мг/сут 8-10 недель
  - ✔ Флуконазол 400-800 мг/сут внутрь + Флуцитозин 100 мг/кг/сут внутрь 6 – 10 недель
  - ✔ Амбизом 4 мг/кг/сут в/в 2 недели, затем флуконазол 400 мг/сут 8-10 недель
  - ✔ Фаза консолидации: итраконазол 200 мг внутрь 2 раза в сутки

Лечение прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии

- **Специфического лечения ПМЛ не существует**
- **Малая эффективность применения фоскарнета, интерферонов, иммуностимуляторов, глюкокортикостероидов**
- **Возможен эффект цидофовира и камптотецина (цитостатик)**
- **Ингибиторы 5-НТ2а-рецепторов и/или блокаторы серотониновых рецепторов**
- **Абсолютный приоритет в лечении ПМЛ – АРВТ**

Предпочтение следует отдавать АРВ-препаратам с высоким показателем проникновения в ЦНС:
Калетра, ретровир, абакавир, невирапин, эмтрицитабин и др.

ВПГ-энцефалит

- **Лечение:**
  - ✔ **Схема первого ряда:** ацикловир, 10-15 мг/кг в/в каждые 8 ч в течение 14-21 сут., **ИЛИ**
  - ✔ **Схема второго ряда:** фоскарнет (при подозрении на устойчивость к ацикловиру), 40 мг/кг в/в каждые 8-12 ч в течение 14 сут.

Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа
Клинический протокол ВОЗ для Европейского региона, 2006

Лечение манифестной ЦМВ-инфекции

Лечебный (индукционный) курс:

Ганцикловир (Цимевен): 5 мг/кг 2 раза в сутки с 12 часовым интервалом (10/мг/кг/сут)
(ретинит - 21 день, пневмония, колит - до 28 дней, поражение ЦНС - до 42 дней и более до улучшения клинического состояния)

Поддерживающий курс: Валганцикловир (Вальцит) 900 мг 1 р/сут

Противовирусный эффект ганцикловира обусловлен подавлением синтеза ДНК ЦМВ путем конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы и нарушения удлинения цепи ДНК.

Лечение ВИЧ-энцефалита

- **Максимально быстрое назначение АРВТ**

Предпочтение следует отдавать АРВ-препаратам с высоким показателем проникновения в ЦНС:

Калетра, ретровир, абакавир, невирапин, эмтрицитабин и др.

АРВТ, показатель проникновения в ЦНС

В 2010 г.классификация S. Letendre 2006-2008 г. была пересмотрена. Классификация 2010 имеет 4 категории (от 1 до 4).
В системе оценки 2008 года, диапазон позитивного обнаружения ВИЧ в СМЖ имел коэффициент прониковения ≥2, диапазон для системы оценки 2010 года будет ≥7

CNS penetration-effectiveness (CPE) ranks 2010

	4 (best)	3	2	1 (poor)
NRTIs	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Tenofovir Zalcitabine
NNRTIs	Nevirapine	Delavirdine Efavirenz	Etravirine	
PIs	Indinavir-r	Darunavir-r Fosamprenavir-r Indinavir Lopinavir-r	Atazanavir Atazanavir-r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir-r Tipranavir-r
Entry/fusion inhibitors		Maraviroc		Enfuvirtide
Integrase inhibitors		Raltegravir		

Letendre et al. CROI 2010, abstract 172

Проблемы организации стационарного лечения больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС (своевременная диагностика, этиотропное лечение)

- Клинические знания «замкнуты» внутри Центра СПИД.
- Врачи-инфекционисты КИЗов, стационарных отделений, а также фтизиатры, неврологи, пульмонологи, и др. специалисты не имеют четких представлений об особенностях клинического течения, стандартах диагностики, тактике лечения вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией.

Спектр диагнозов в различных стационарах при поступлении больного ВИЧ-инфекцией с церебральным Токсоплазмозом (Перегудова А.Б, Шахгильдян В.И., 2008):

«ОНМК по ишемическому типу»,

«менингоэнцефалит неясной этиологии»,

«делирий»,

«шизофрения»,

«объемное образование головного мозга».

Необходимо обучение врачей стационаров, куда могут поступить больные ВИЧ-инфекцией.

Знание + оснащение + наличие этиотропгых препаратов