



Центр Знаний
knowledge.org.ua



Оппортунистические инфекции: токсоплазмоз ЦНС *Клинический случай*

Спикер: Светлана Николаевна Антоняк,

научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и ВИЧ/СПИДа Института
эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН
Украины

Вебинар проводится в рамках реализации проекта «Центр Знаний».

Реализует проект Украинский институт социальных исследований имени Александра Яременко в сотрудничестве с МБФ «СПИД Фонд Восток - Запад» (AIDS Foundation East-West – AFEW-Украина), в партнерстве с Украинским национальным тренинговым центром ВБО «Час життя плюс», при технической поддержке Представительства Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ)

Клиническая задача¹

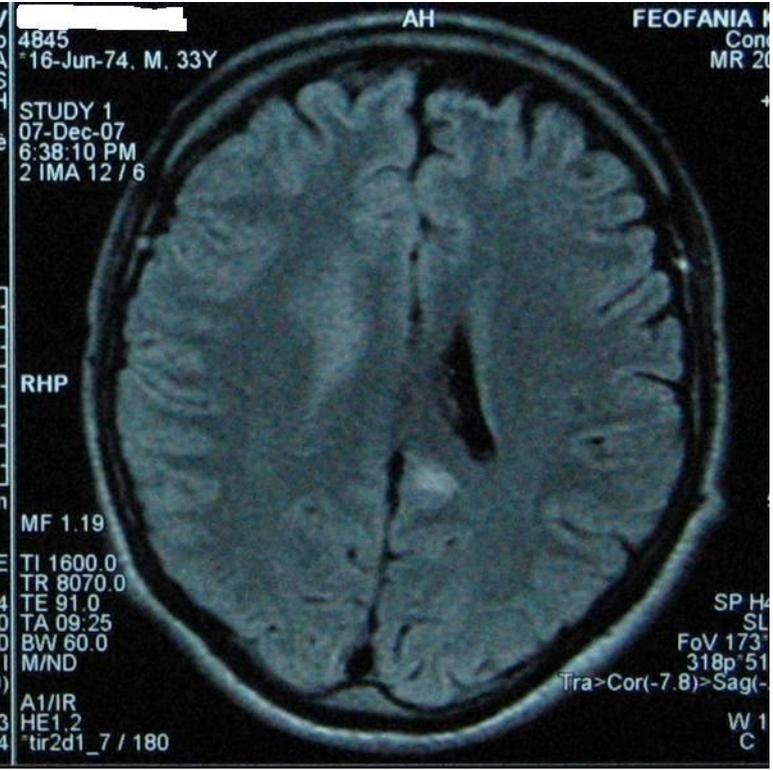
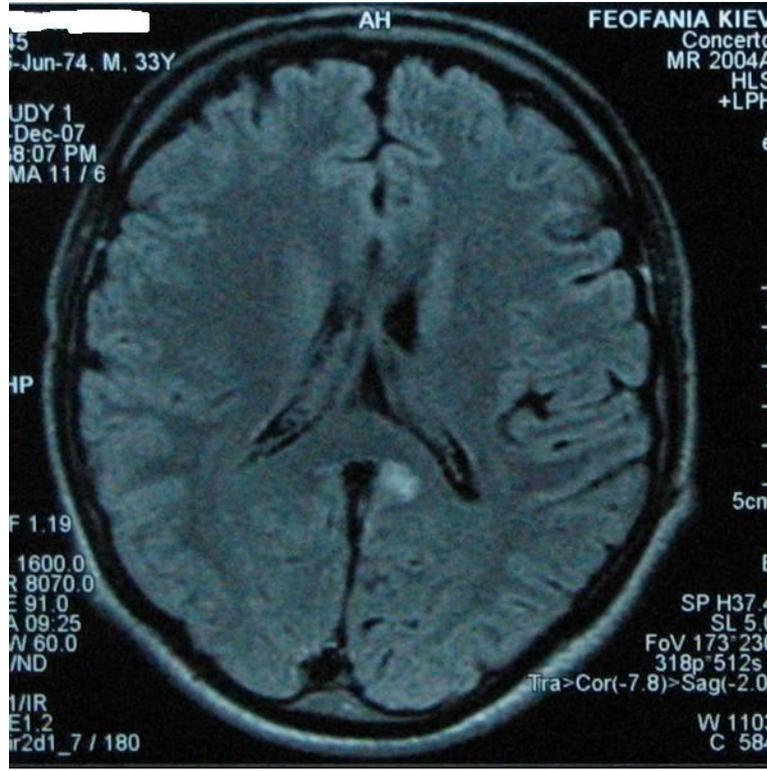
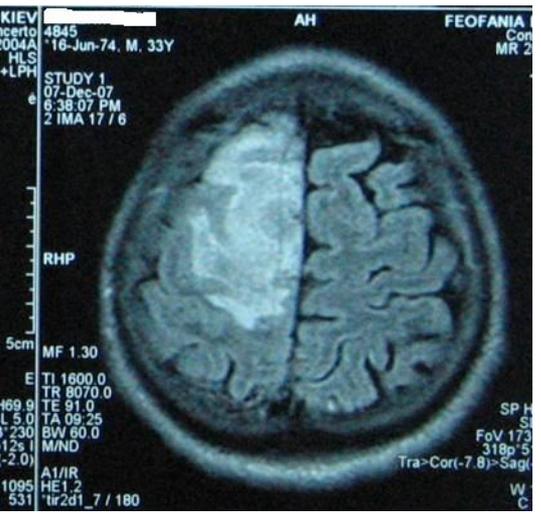
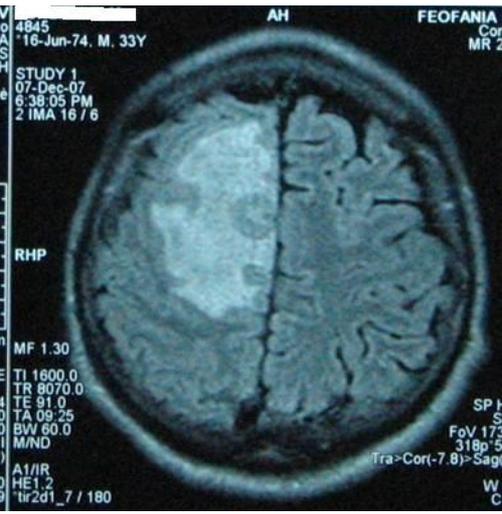
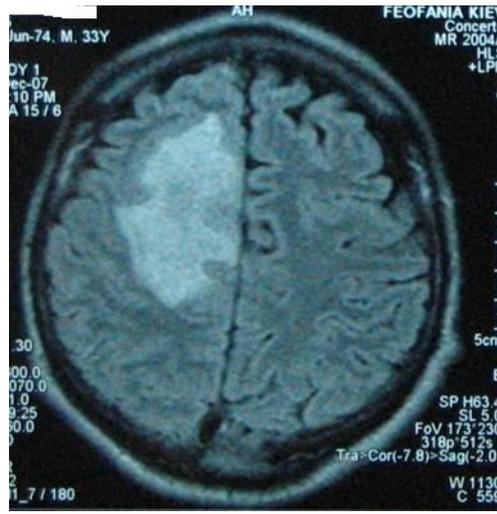
- Вас пригласили на консультацию в отделение нейрохирургии к пациенту: А., 33 лет, сегодня получен результат: выявлены АТ к ВИЧ
- 14 дней назад у пациента остро появились нарушения движений и слабость в левой руке и левой ноге
- С подозрением на ОНМК доставлен по «скорой помощи» в неврологическое отделение
- Жалобы: головная боль, тошнота, рвота, нарушение движений и слабость в левой руке и левой ноге
- Выполнено КТ и МРТ (с контрастом) головного мозга: объемное образование в теменной области справа; диагноз ОНМК не подтвержден, через 4 дня с подозрением на опухоль ЦНС переведен в отделение нейрохирургии

Клиническая задача²

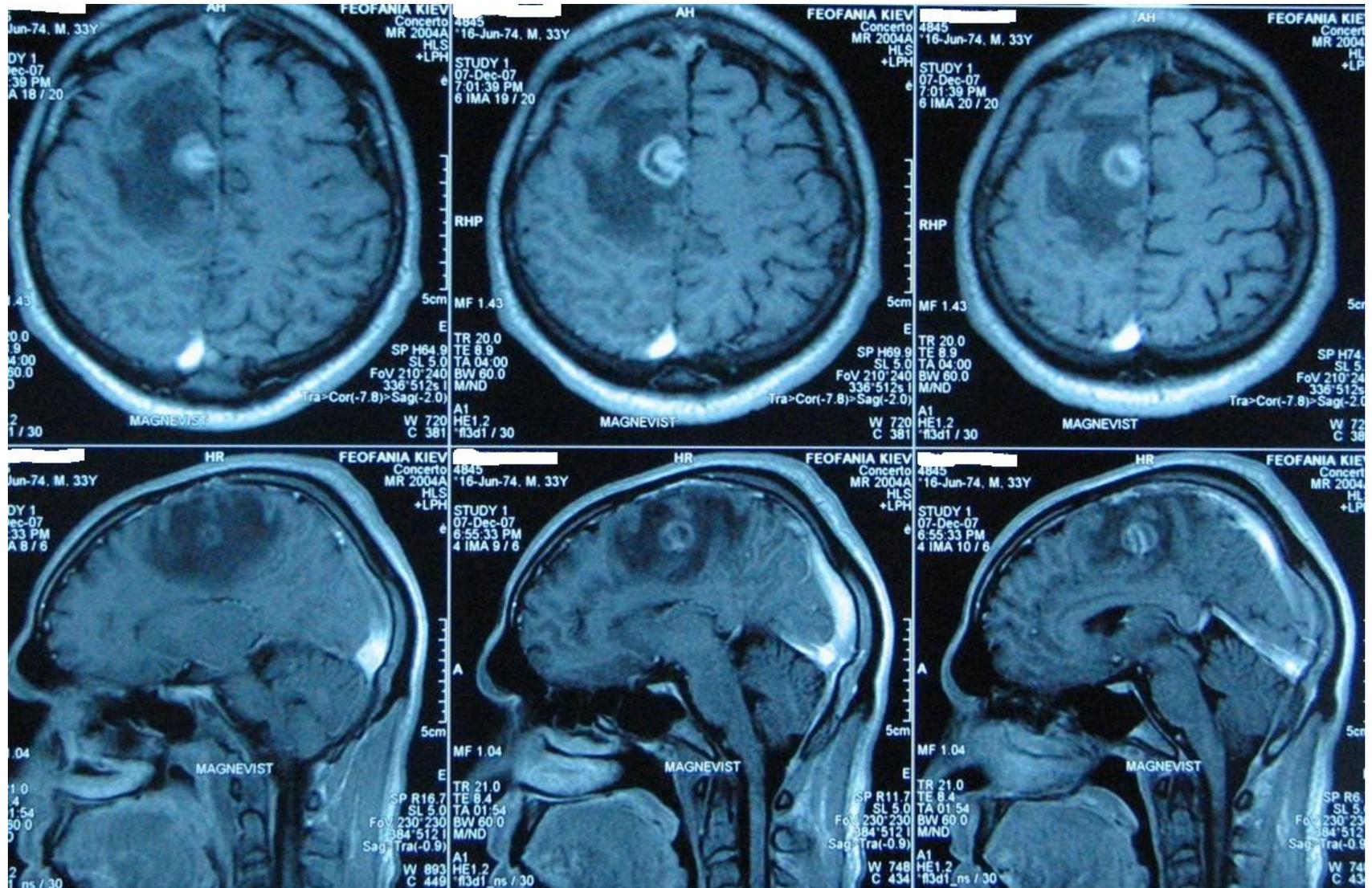
- В отделении нейрохирургии (на второй день после поступления; 6-е сутки болезни) – у пациента эпилептиформный приступ
- Проведено доп. обследование: рентгенография ОГК, КТ органов грудной полости; УЗИ ОБП; УЗИ щитовидной железы; ФЭГДС. Патологии не выявлено. Колоноскопия – долихосигма.
- Врачи считают выполнение стереотаксической биопсии головного мозга и оперативного вмешательства нецелесообразным, в связи с предполагаемой опухолью головного мозга рекомендуют родственникам пациента поиск доступа к «гамма-ножу» и направляют пациента на паллиативное лечение
- В связи с впервые в жизни выявленными АТ к ВИЧ (ранее на ВИЧ не обследовался) вызван инфекционист с целью консультации

МРТ головного мозга с в/в контрастированием

- Заключение: в правой теменной области, на фоне выраженного перифокального отека определяется очаг размерами 1,9 см × 1,8 см × 1,7 см, накапливающий контраст. В левой затылочной части – гиперинтенсивный очаг размерами 1 × 0,8 см. Срединные структуры не смещены.
- Заключение: объемное поражение правой теменной доли головного мозга, с наибольшей вероятностью Mst характера.



МРТ головного мозга



Вы осматриваете пациента

Жалобы на головную боль, нарушение движений и слабость в левой руке и левой ноге

Объективно:

- Общее состояние тяжелое, пациент заторможен
- Левосторонний гемипарез
- Т тела 37,2°C
- Масса тела 76 кг, рост 183 см (со слов родственников снижение веса на 20 кг за 6 месяцев)
- Ригидности мышц затылка – нет, симптом Кернига отрицательный
- На слизистой щек, мягкого неба – белые творожистые налеты
- На коже ягодицы справа - герпетические высыпания (пузырьки, корочки, без боли)

Что дальше?

- В связи с тяжестью состояния Вы переводите пациента в специализированное лечебное учреждение с целью обследования и лечения в условиях стационара
- Каков Ваш предварительный диагноз при госпитализации пациента?
- Дифференциальный диагноз?
- План обследования?
- План лечения

Инфекции головного мозга у пациентов с ВИЧ¹

Тип инфекции	Микроорганизм	Очаговое поражение	Энцефалит	Менингит
Протозойная	<i>Toxoplasma gondii</i>	X	X (редко)	
	<i>Trypanosoma cruzi</i>	X		
	Амеба (редко)	X	X	X
Вирусная	ЦМВ	X	X	X
	Вирус простого герпеса -1		X	
	Вирус простого герпеса -2		X	X
	<i>Varicella zoster</i> вирус	X	X	X
	Вирус JC (вызывает ПМЛ)	X	X (редко)	X (редко)
	EBV (ассоциируется с первичной лимфомой ЦНС)	X		

Инфекции головного мозга у пациентов с ВИЧ²

Тип инфекции	Микроорганизм	Очаговое поражение	Энцефалит	Менингит
Бактериальная	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	X		X
	<i>Treponema pallidum</i>	X		X
	Комплекс <i>Mycobacterium avium</i>	X		X
	<i>Listeria monocytogenes</i>		X	X
	<i>Salmonella</i> sp.			X
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			X
	<i>Nocardia</i> sp.	X		
	<i>Battonella</i> sp. (редко)	X		X
	(Смешанный гнойный абсцесс головного мозга)	X		

Инфекции головного мозга при ВИЧ-инфекции³

Тип инфекции	Микроорганизм	Очаговое поражение	Энцефалит	Менингит
Грибковая	<i>Cryptococcus neoformans</i>	X		X
	<i>Candida</i> sp.	X		X
	<i>Aspergillus</i> sp.	X		X
	<i>Coccidioides immitus</i>			X
	<i>Histoplasma capsulatum</i>			X
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (редко)		X	

Предварительный диагноз

ВИЧ-инфекция. Клиническая стадия IV.

Церебральный токсоплазмоз?

Герпетическая инфекция (herpes simplex с поражением кожи ягодиц.

Кандидоз слизистой рта.

План обследования

- CD4, вирусная нагрузка ВИЧ
- Общ. ан. крови, биох. ан. крови, глюкоза крови, общ. ан. Мочи, скрининг на сифилис (нетрепонемный тест с кардиолипидным антигеном – RPR)
- Антитела Ig G к *Tox. gondii* в крови
- СМП: цитоз, белок, глюкоза; бактериоскопия на КУБ, криптококки
- Посев ликвора на микрофлору, *Candida*, криптококк, МБТ
- ПЦР ликвора на *Tox.gondii* (?), JC (?), EBV (?), CMV (?)
- Осмотр глазного дна

Результаты лабораторных и инструментальных исследований

- Общ. ан. крови: Hb –146 г/л, лейкоциты – 7×10^9 /л; тромбоциты – 215×10^9 /л; СОЭ – 8 мм/час
- Биох. ан. крови: билирубин –16 мкмоль/л (N); АЛТ – 21МЕ/л (N); глюкоза – 4,8 ммоль/л; креатинин – 90 мкмоль/л (клиренс креатинина – 110,94 мл/мин.)
- Общ. ан. мочи – норма
- RPR – негатив.
- **CD4 – 5 кл./мкл (0,5%)**
- **Антитела Ig G к Tox. gondii в крови: >300 МЕ/мл (позитив.)**
- Осмотр глазного дна – без патологии

Подход к инфекциям ЦНС с очаговыми симптомами и признаками у пациентов с ВИЧ



Подверженность заболеваниям ЦНС и ОИ в зависимости от количества CD4

Заболевания ЦНС или ОИ	Периферическая кровь: число лимфоцитов CD4, кл/мкл		
	200-500	< 200	< 100
Нейросифилис	X	X	X
Туберкулез	X	X	X
ВИЧ-деменция		X	X
Криптококкоз, токсоплазмоз		X	X
Первичная лимфома ЦНС, ПМЛ*			X
ЦМВ энцефалит			X

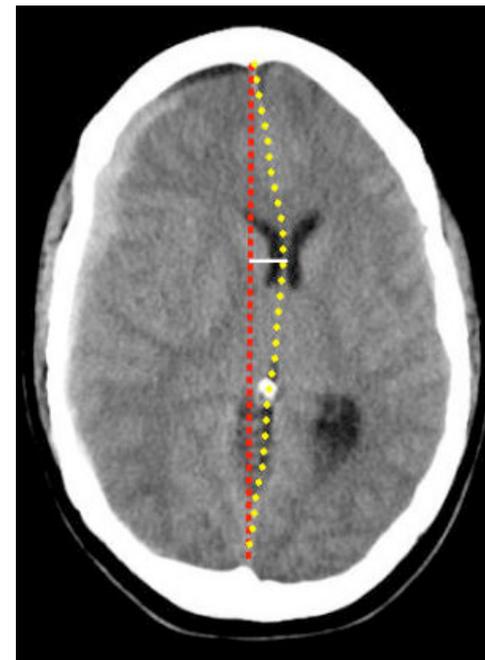
*ПМЛ = прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Проведена люмбальная пункция, исследование СМЖ

- Ликвор: цитоз – 4 (лимфоциты), белок – 0,33 г/л, глюкоза – 2,2 ммоль/л.
- Прямая микроскопия ликвора: криптококк, МБТ не обнаружены
- Посев ликвора на микрофлору, Candida, криптококк, МБТ – отр.
- Исследование ликвора методом ПЦР: Tox. Gondii, JC, EBV, цитомегаловирус – не обнаружены

Какие противопоказания к проведению ЛП?

- **Опухоль мозга**
 - Большое внутричерепное образование со сдвигом срединной линии
 - Обструкция тока СМЖ (напр., несообщающаяся гидроцефалия)
 - Выполнение осмотра глазного дна и неврологического осмотра
 - Искать отек диска зрительного нерва или признаки объемного образования
- **Нарушение кровоточивости или на фоне антикоагулянтной терапии**
 - Тромбоциты $< 50\ 000$
 - На варфарине
 - МНО $> 1,5$
- **Сопутствующий абсцесс кожи или воспаление подкожной клетчатки**

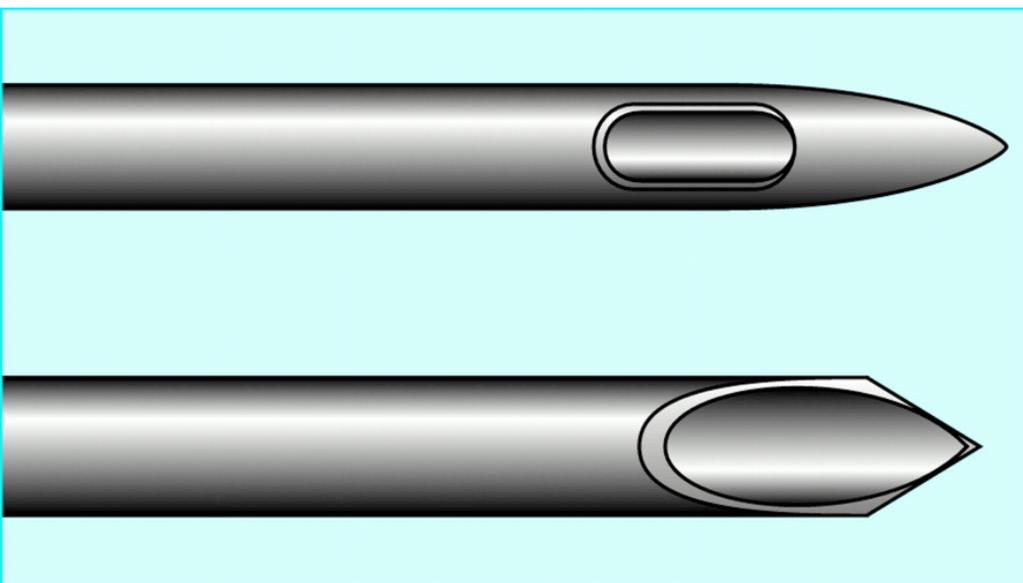


Каковы риски ЛП?

- Распространенные
 - Головная боль после ЛП (10 – 20%)
 - Боль в спине
 - Кратковременная корешковая симптоматика во время манипуляции
- Редкие
 - Кровотечение
 - Гематома в связи с компрессией нервных корешков
 - Инфекция
 - Предупреждается использованием стерильного инструментария и методов

Профилактика головной боли после ЛП

- Стандартная спинальная игла: Quincke
- «Атравматичная» спинальная игла Sprotte уменьшает показатель головной боли после ЛП на 12-25%



Sprotte «атравматичная»

Quincke

Перед манипуляцией ЛП

- Что говорить пациенту
 - Простая, распространенная и безопасная манипуляция – проводится в условиях клиники
 - Очень важна для правильного диагноза и лечения
 - Объем СМЖ восполнится за минуты или часы после манипуляции
 - Для уменьшения дискомфорта будет использоваться лидокаин
 - Возможные побочные эффекты такие...
 - Маловероятные осложнения...
 - Вопросы?
- Почти всех пациентов можно успокоить, поговорив с ними
 - Если все еще волнение присутствует, можно попробовать алпразолам 0,125 – 0,25 мг перед манипуляцией
- Иногда помогает привлечение члена семьи или друга пациента для поддержки

Вопросы

- Диагноз
- Лечение ОИ
- Показана ли АРТ? Когда? Какая схема?

Диагноз

- ВИЧ-инфекция. Клиническая стадия IV.
Церебральный токсоплазмоз.
Рецидивирующая герпетическая инфекция
(herpes simplex с поражением кожи ягодиц)
Кандидоз слизистой рта.

Токсоплазменный энцефалит¹

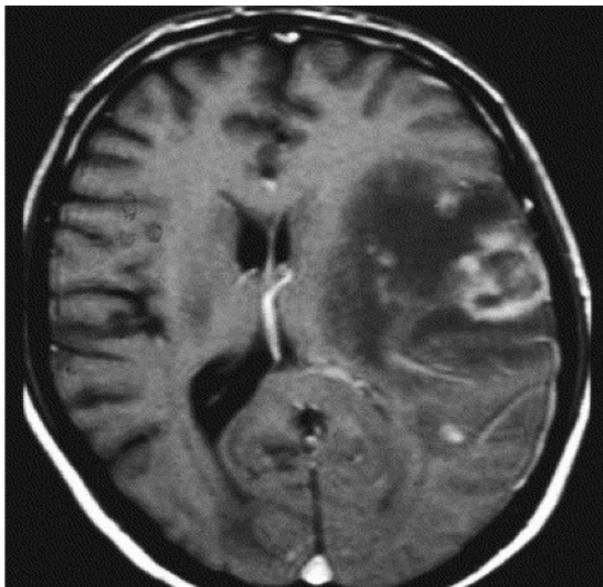
Клинические проявления:

- Начало острое или подострое (с нарастанием симптоматики в течение нескольких дней)
- Очаговые неврологические нарушения (парезы, дефекты речи, нарушения чувствительности)
- Лихорадочный психосиндром
- Судорожные припадки (нередко первое проявление)
- Головная боль на фоне фебрильной или субфебрильной t° тела
- Нетипично: менингеальный синдром
- Редко: хориоретинит (вместе с энцефалитом или изолированно)

Токсоплазменный энцефалит²

- При CD4 >100 кл/мкл встречается редко (при первичном диагнозе, рецидивы встречаются)
- При CD4 >200 кл/мкл - большая редкость (при первичном диагнозе, рецидивы встречаются и при CD4 >350 кл/мкл)
- 97% пациентов имеют IgG-антитела в крови
- IgG-титр не имеет диагностического значения
- Тест на IgM редко положительный
- ПЦР (кровь) – очень нестабильна
- ПЦР (ликвор) – чувствительность только 50%, специфичность – 100%
- Ликвор: в большинстве случаев умеренный плеоцитоз и несколько увеличен уровень общего белка

Нейровизуализация и ответ на лечение: токсоплазменный энцефалит



- Чувствительность МРТ (с контрастированием) выше, чем КТ особенно для мелких образований
- На МРТ (с контрастированием): очаг или очаги в форме круга, кольца с перифокальным отеком, масс эффектом и мелкими сателлитными поражениями – нередкая и типичная картина токсоплазменного энцефалита
- Не всегда возможно отличить очаг токсоплазмоза от туберкулеза, лимфомы, МТС
- Диагноз можно подтвердить гистологическим исследованием биоптата головного мозга (**биопсия проводится очень редко**)
- Как правило, **лечение позволяет быстро добиться значительного улучшения**

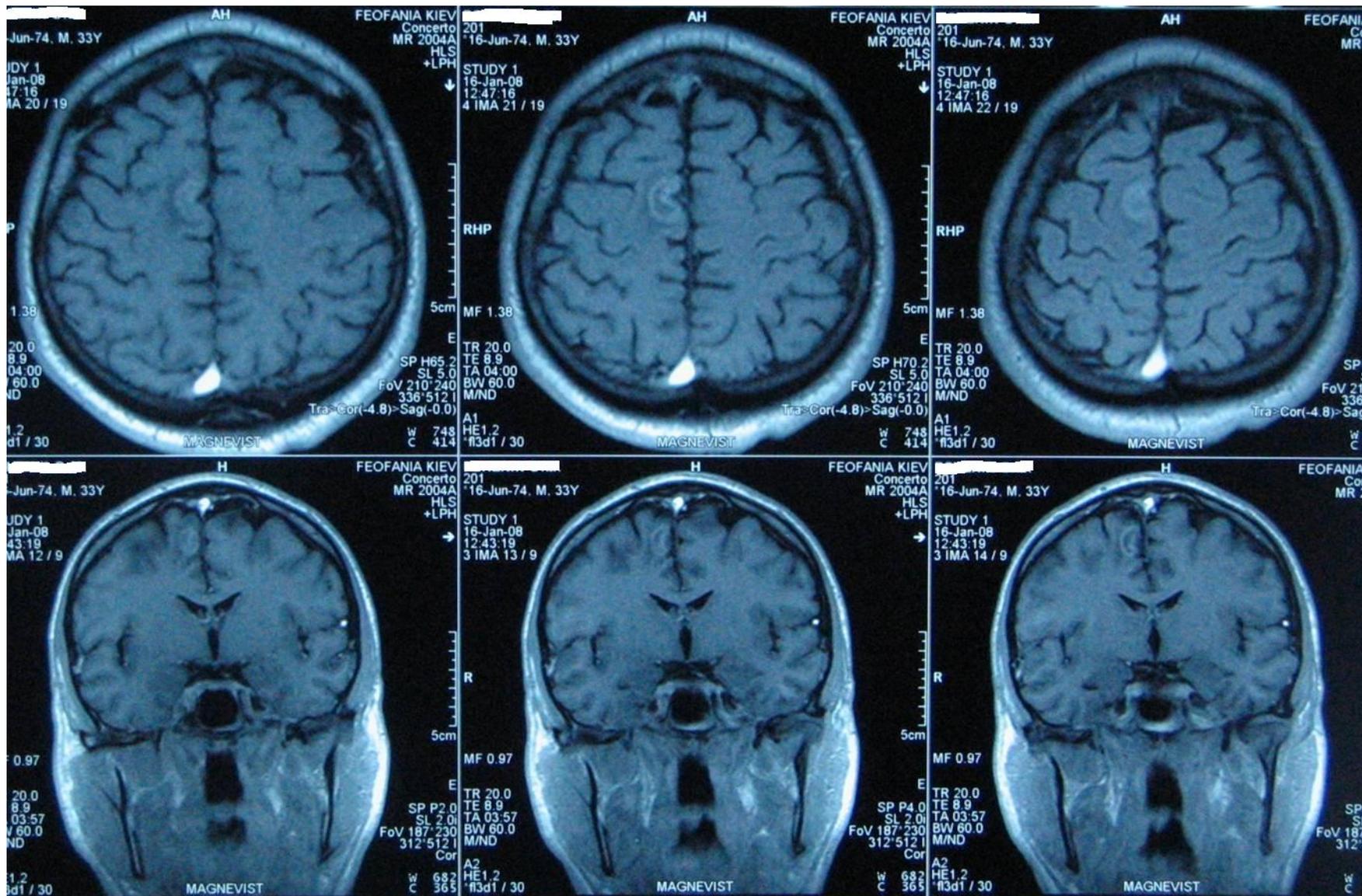
Пациенту начата интенсивная фаза терапии с использованием комбинации с фиксированной дозой (FDC): пириметамин 25 мг/сульфадоксин 500 мг

- 1 таб. содержит FDC: пириметамин 25 мг + сульфадоксин 500 мг
- Интенсивная фаза терапии:
 - 2 таб. FDC x 4 раза в сутки в 1-ый день (200 мг/сут. по пириметамину),
 - затем 1 таб. FDC x 3 раза в сутки (75 мг по пириметамину) + клиндамицин 1 амп. 600 мг в/в x 4 раза в сутки (каждые 6 часов) + лейковорин 1 таб. 15 мг ежедневно

Динамика объективного статуса и контроль МРТ при терапии токсоплазмоза ЦНС

- Через два дня терапии состояние больного улучшилось значительно: сознание ясное, головная боль уменьшилась, движения в левой руке и ноге лучше, встает с постели и ходит по палате
- Через 4 недели интенсивной фазы лечения: очаг в правой теменной области $1,8 \times 1,6 \times 1,2$ см, с резким уменьшением перифокального отека; слева в затылочной области до 0.5 см

MPT головы (4 недели интенсивной фазы) – улучшение



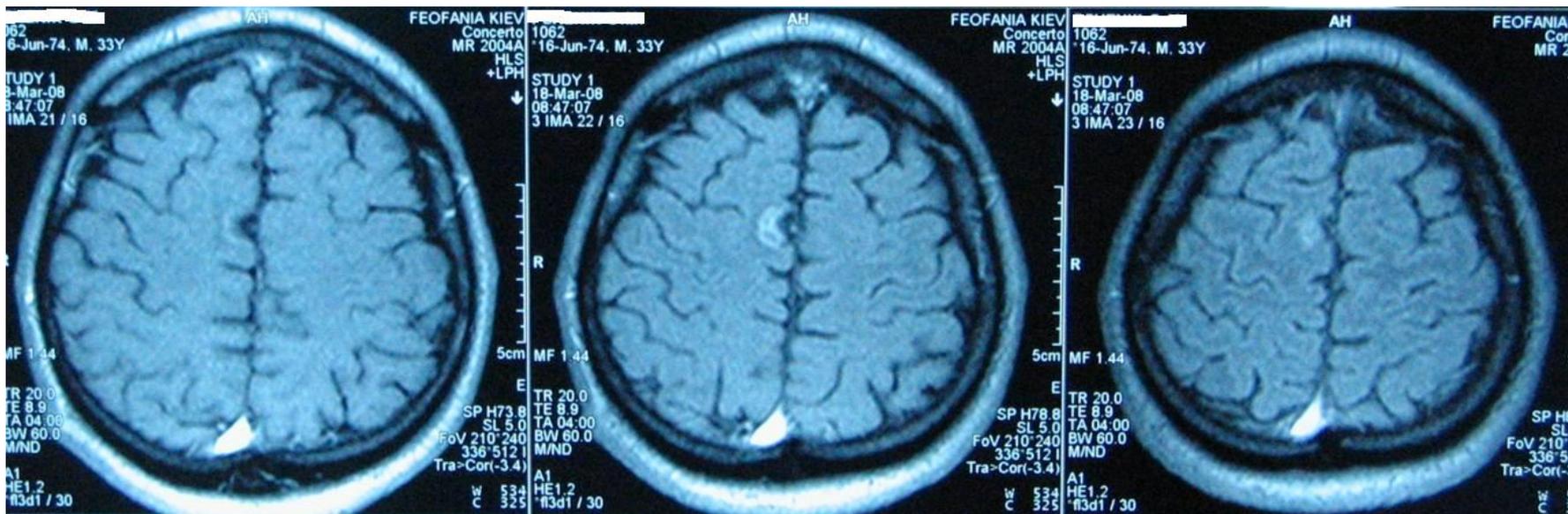
Лечение

- Какова длительность интенсивной фазы терапии токсоплазмоза? – не менее 4 недель
- Через 6 недель лечения (при мониторинге 1 раз в неделю) Hb -- 100 г/л, доза фансидара снижена до 50 мг по пириметамину
- Затем 25 мг/сутки (по пириметамину) – поддерживающая терапия
- Когда начата АРТ?
- На 5-ой неделе интенсивной фазы лечения назначена **АРТ: TDF/FTC/EFV** (возможна другая схема АРТ 1 ряда)
- Можно ли было назначить АРТ раньше? – **ДА**

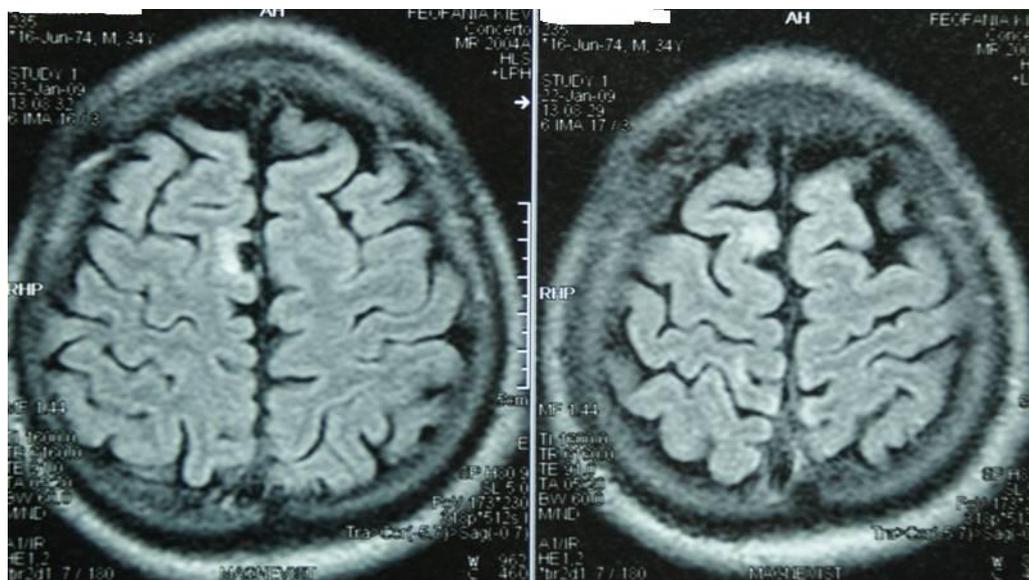
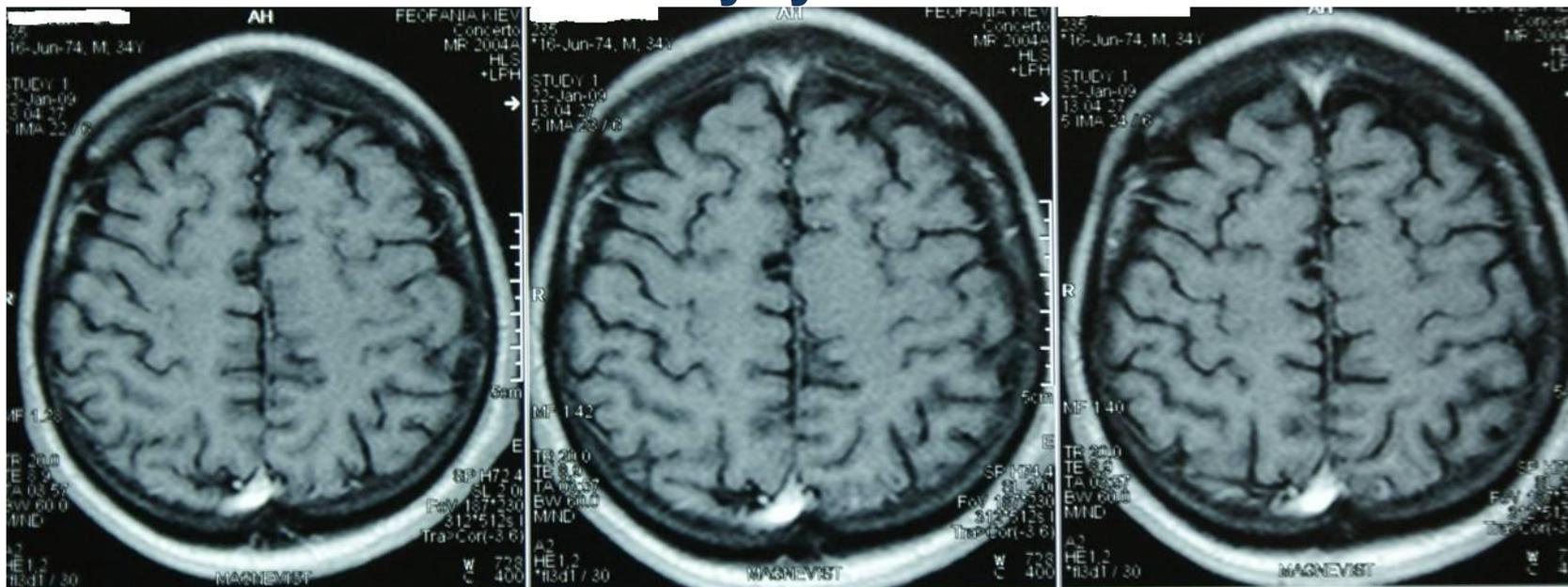
АРТ и токсоплазмоз ЦНС

- Начните АРТ как можно скорее в интенсивную фазу лечения токсоплазмоза ЦНС
 - Несколько случаев ВСВИС
 - Чаще всего НЕ вариант ВСВИС «парадоксальное обострение», а «снятие маски»

МРТ головы (3 месяца лечения токсоплазмоза) – улучшение



МРТ головы (13 месяцев лечения токсоплазмоза) – улучшение



Что дальше?

МРТ головы (13 месяцев лечения токсоплазмоза)

- очаг в правой теменной области 0,7 × 0,6 см (кальцинирован).

Пациент чувствует себя удовлетворительно.

- Через год лечения: CD4 – 132 кл/мкл (6%)
- Через 1,5 года лечения: CD4 – 187 кл/мкл (8%)
- Через 2 года лечения: CD4 – 228 кл/мкл (10%)
- Через 2,5 года лечения: CD4 – 256 кл/мкл (12,7%)

Вопросы:

- Продолжать ли поддерживающую терапию токсоплазмоза? – Да
- Когда ее прекратить? по достижении и удержании CD4 > 200 клеток/мкл > 6 месяцев (если МРТ без патологии)

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

Видеозапись вебинара
можно посмотреть на нашем сайте:



Центр Знаний
knowledge.org.ua