



Оппортунистические инфекции: токсоплазмоз ЦНС

Спикер: Татьяна Васильевна Супруненко,

врач-инфекционист отделения 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)

Вопросы для рассмотрения

- Этиология, эпидемиология токсоплазмоза
- Патогенез токсоплазмоза
- Клинические проявления токсоплазмоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией
- Особенности церебрального токсоплазмоза
- Лечение и профилактика токсоплазмоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией

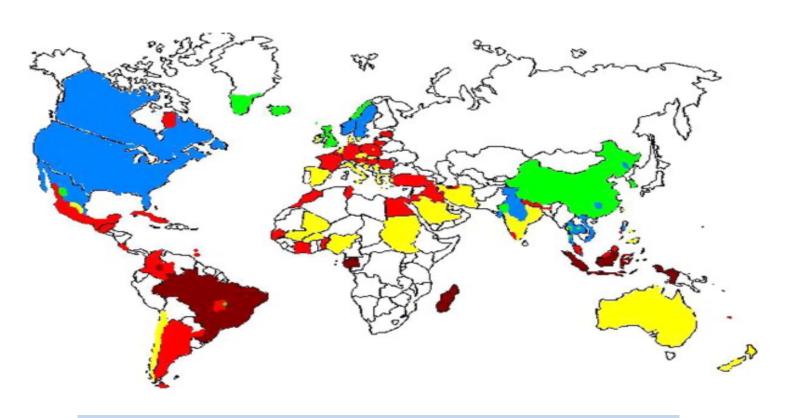
Токсоплазмоз

- Протозойное зоонозное заболевание, вызываемое паразитом Toxoplasma gondii
- Т.gondii единственная патогенная для человека токсоплазма – относится к отряду Coccidae, типу споровиков
- T.gondii внутриклеточный паразит, ее размножение происходит только в цитоплазме живой клетки

Распространенность

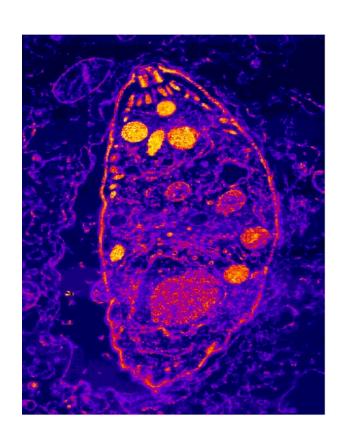
- В разных странах серопревалентность токсоплазменной инфекции существенно различается. В США она относительно низкая, а в некоторых областях Центральной Европы достигает 90% (Porter, 1992, Jones, 1996)
- На частоту заражения человека значительное влияние оказывают особенности национальной кухни, условия содержания кошек и социальнобытовые условия
- Распространение токсоплазменной инфекции в природе происходит более чем у 300 видов млекопитающих и 60 видов птиц

Распространенность токсоплазменной инфекции (2009 г)



>60 % 40-60 % 20-40 % 10-20 % <10 %

Токсоплазмоз



- Располагающийся
 внутриклеточно возбудитель
 имеет форму полумесяца,
 размеры от 2-4 мкм до 4-6 мкм
- При окраске по Романовскому

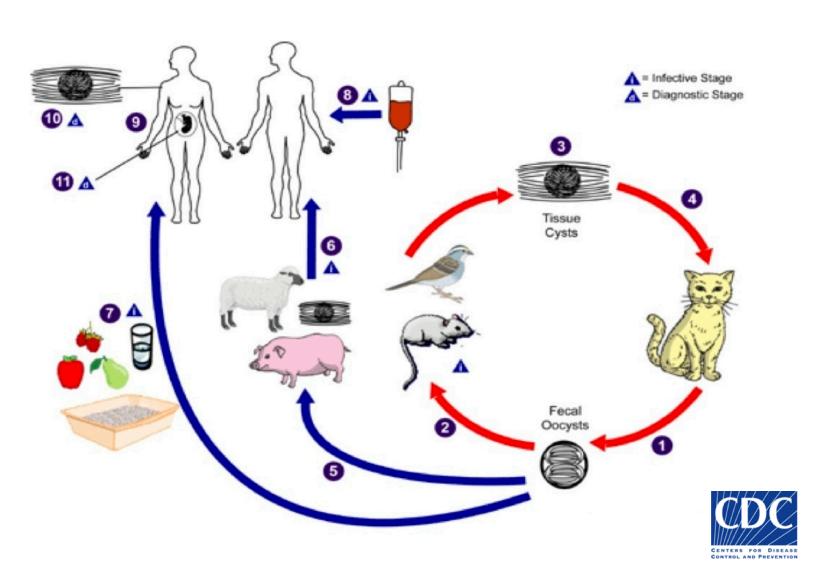
 Гимзе протоплазма
 окрашивается в голубой цвет,
 ядро в рубиново-красный

Токсоплазмоз



- Трофозоиты паразиты, свободно одиночно располагающиеся в тканях
- Псевдоцисты клетки зараженного организма, содержащие огромное количество быстро делящихся токсоплазм – тахизоитов
- Цисты группа медленно делящихся или покоящихся токсоплазм - брадизоитов

Жизненный цикл



Токсоплазмоз (патогенез)1



Токсоплазмоз (патогенез)2

- Процесс размножения токсоплазм прекращается с формированием иммунного ответа, играют роль:
 - α-интерферон
 - ИЛ-2
 - лимфоциты CD4
- Подвергаются лизису тахизоиты, псевдоцисты; остаются лишь цисты
- Формирование нестерильного иммунитета
- При угнетении Т- и В- лимфоцитов, макрофагов рецидив болезни

Токсоплазмоз

- Человек относительно резистентен к инфекции
- Инфицирование далеко не всегда означает болезнь
- Выделяют токсоплазмоз у иммунокомпетентных и у лиц с иммуносупрессией

Токсоплазмоз у иммунокомпетентных лиц

- Протекает в большинстве случаев бессимптомно и не диагностируется
- Около 10% имеют клинические проявления (сочетание лимфаденопатии с астеническими проявлениями), которые самолимитируются в течение 2-4 недель
- Инфекционный процесс при первичной инвазии иммунокомпетентного организма завершается формированием нестерильного иммунитета и сохранением положительных серологических реакций на многие годы, что требует правильной диагностики (наличие АТ означает инфицирование, но не является подтверждением заболевания)
- T.gondii тропна к ЦНС. Описаны проявления токсоплазменного нефрита, гепатита, пневмонии, энтероколита.

Токсоплазмоз у иммуносупрессивных лиц

- Причина: активация латентной инфекции, вызванной Toxoplasma gondii
- У пациентов с ВИЧ токсоплазмоз чаще всего протекает в форме энцефалита или хориоретинита
- Поражение других органов встречается редко и обнаруживается только на вскрытии
- **Частота:** в отсутствие профилактики развивается у 30% больных СПИДом с латентной инфекцией, вызванной Т. gondii (инфицированность подтверждается серологическим исследованием IgG к T. gondii)

Токсоплазменный энцефалит¹

Симптомы	%
Головная боль	55
Спутанность сознания	52
Лихорадка	47
Пароксизмы/ Судороги	29

Признаки	%
Измененная чувствительность	42
Гемипарез	39
Психомоторная заторможенность	38
Параличи черепных нервов	28

Токсоплазменный энцефалит²

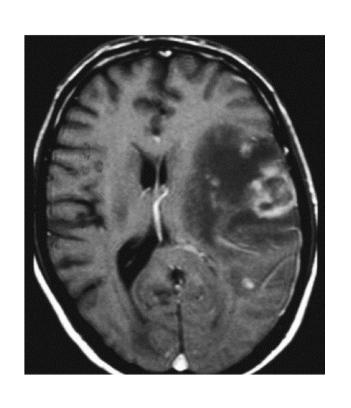
- При CD4 >100 кл/мкл встречается редко
- При CD4 >200 кл/мкл большая редкость
- 97% пациентов имеют IgG-антитела в крови
- IgG-титр не имеет диагностического значения
- Тест на IgM редко положительный
- ПЦР (кровь) очень нестабильна
- ПЦР (ликвор) чувствительность только 50%
- Ликвор: в большинстве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

Токсоплазменный энцефалит³

Клинические проявления:

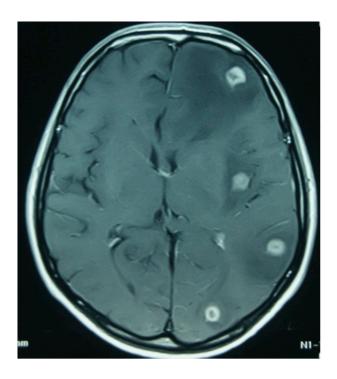
- Начало острое или подострое (с нарастанием симптоматики в течение нескольких дней)
- Очаговые неврологические нарушения (парезы, дефекты речи, нарушения чувствительности)
- Лихорадочный психосиндром
- Судорожные припадки (нередко первое проявление)
- Головная боль на фоне фебрильной или субфебрильной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

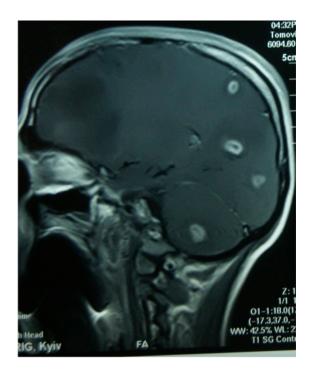
Нейровизуализация: токсоплазменный энцефалит¹



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

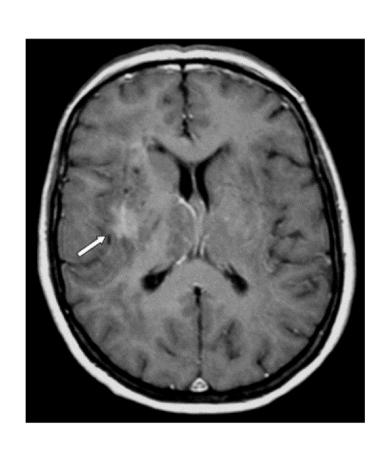
Нейровизуализация: токсоплазменный энцефалит²





На MPT (с контрастированием): множественные очаги в базальных ганглиях (76-88%), корково-субкортикальном слое, реже коре, поражение может захватывать заднюю яму (G.Osborn, 2013). Кровоизлияния наблюдаются редко. Размеры очагов от 1 см и менее до 3-х см и более

Нейровизуализация: токсоплазменный энцефалит³



Кольцевая структура
 может отсутствовать
 при очень малом
 количестве клеток CD4

Нейровизуализация: токсоплазменный энцефалит⁴



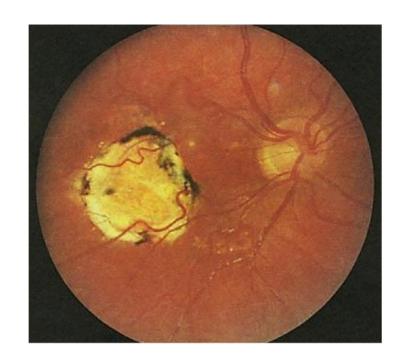
Радиологические признаки согласуются с патологоанатомическими характеристиками: центральная зона снижения ппотности соответствует аваскулярному коагуляционному некрозу; кольцо, накапливающее контрастное вещество, соответствует зоне интенсивной воспалительной реакции, а по периферии расположена зона отека

Токсоплазменный хориоретинит

- Проявляется одно- или чаще двусторонним некротическим хориоретинитом диффузным или в виде единичных либо множественных очагов, сопровождающимся отслойкой сетчатки и выраженной воспалительной инфильтрацией передней камеры глаза и стекловидного тела
- Поражение глаз может предшествовать или протекать одновременно с поражением ЦНС
- Диагноз ставится по клинической картине. Серологические реакции (AT IgG к T. gondii как вспомогательный метод диагностики (инфицирования)

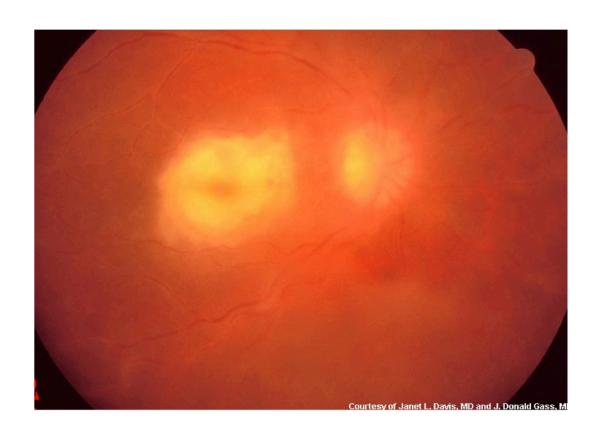
Токсоплазменный хориоретинит¹

- Характерным для токсоплазмозного ретинита является начало заболевания с поражения внутренних слоев сетчатки и выбросом экссудата в стекловидное тело в виде «шляпки гриба». Это отличает его от других форм некротизирующего ретинита
- Затем воспалительный процесс захватывает более глубокие отделы сетчатки и сосудистой оболочки



• При разрешении воспаления в этом месте образуются атрофические очаги с грубым отложением пигмента

Токсоплазменный хориоретинит²



Диагностика токсоплазмоза

- Чувствительность МРТ выше, чем КТ особенно для мелких образований
- С помощью методов лучевой диагностики не всегда возможно отличить очаг токсоплазмоза от туберкулеза, лимфомы, MTS
- В диагностике помогает выявление IgG к возбудителю (серологические реакции на антитела к Т. gondii положительны более чем в 95% случаев), что подтверждает инфицирование
- ПЦР на Т. gondii в СМЖ обладает чувствительностью 50% и специфичностью 100%
- Диагноз можно подтвердить гистологическим исследованием биоптата головного мозга (биопсия проводится очень редко)
- Как правило, **лечение позволяет быстро добиться значительного улучшения**

Лечение церебрального токсоплазмоза¹

Пириметамин	200 мг	1 раз	внутрь	однократно	
затем					
Пириметамин	25-50 мг	3 раза в сутки	внутрь	6-8 недель	
плюс					
Фолинат кальция	15 мг	1 раз в сутки	внутрь	6-8 недель	
плюс					
Сульфадиазин	1г	каждые 6 ч	внутрь	6-8 недель	

Сульфадиазин в этой схеме можно заменить на:

- √ Клиндамицин, 600 мг в/в или внутрь каждые 6 ч в течение 6 недель, затем 300-450 мг внутрь 4 раза в сутки пожизненно, или
- ✓ Азитромицин, 1200 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 6 недель, затем 600 мг внутрь 1 раз в сутки пожизненно, или
- ✓ Кларитромицин, 1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 6 недель, затем 500 мг внутрь 2 раза в сутки пожизненно, или
- ✓ Атоваквон, 750 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 6 недель, затем 750 мг внутрь 2 раза в сутки пожизненно

Лечение церебрального токсоплазмоза²

Длительность интенсивной терапии – 6 недель, минимально 4 недели				
Терапия выбора	Пириметамин + Сульфадиазин	Пириметамин 2 x 2 таб. по 25 мг (3 дня – по 100 мг/сут), затем 2-3 x 1 таб. по 25 мг (50-75 мг/сут) + Сульфадиазин 4 x 2-3 таб. по 500 мг (4-6 г/сут) + Лейковорин 1 таб. 15 мг (ежедневно или трижды в неделю)		
Терапия выбора	Пириметамин + Клиндамицин	Пириметамин 2 x 2 таб. по 25 мг (3 дня – по 100 мг/сут), затем 2-3 x 1 таб. по 25 мг (50-75 мг/сут) + Клиндамицин 4 x 1 амп. 600 мг в/в или 4 x 1 таб. 600 мг + Лейковорин 1 таб. 15 мг (ежедневно или трижды в неделю)		
Альтернатива	Пириметамин + Атоваквон	Пириметамин 2 x 2 таб. по 25 мг (3 дня – по 100 мг/сут), затем 2-3 x 1 таб. по 25 мг (50-75 мг/сут) + Атоваквон - суспензия 2 x 10 мл (2 x 1500 мг) + Лейковорин 3 x 1 таб. 15 мг (в неделю)		

Лечение церебрального токсоплазмоза³

Поддерживающая терапия				
Терапия выбора	Как интенсивная терапия	Как интенсивная терапия, но наполовину уменьшить дозировку Прекратить при CD4 > 200 клеток/мкл > 6 месяцев (если MPT без патологии)		
Альтернатива	ТМП/СМК Доза интенсивной терапии как при РСР – 15 мг/кг/сут, разделить на 3-4 приема	ТМП/СМК 2 х 1 таб. 160 мг/800 мг или 3 х 2 таб. 80 мг/400 мг Прекратить при CD4 > 200 клеток/мкл > 6 месяцев (если MPT без патологии)		

Использование фансидара для лечения церебрального токсоплазмоза

- 1 таб. фансидара содержит комбинацию с фиксированной дозой (FDC): пириметамин 25 мг и сулфадоксин 500 мг
- Интенсивная терапия
 - фансидар 4 x 2 таб. 1-ый день, затем 2-3 x 1 таб.
 фансидара + клиндамицин 4 x 1 амп. 600 мг в/в или 4 x 1 таб. 600 мг + лейковорин 1 таб. 15 мг ежедневно (интенсивная фаза 6-8 недель)
- Поддерживающая терапия
 - Как в интенсивную фазу, но наполовину уменьшить дозировку
- Прекратить при CD4 > 200 клеток/мкл > 6 месяцев (если MPT без патологии)

Пробное лечение токсоплазменного энцефалита

- Избегайте стероидов при пробном лечении
 - Использование кортикостероидов может вызвать временное клиническое или рентгенологическое улучшение, которое можно неправильно расценить как успех лечения
- Если через 2 недели интенсивного лечения токсоплазмоза улучшения не наблюдается, диагноз токсоплазмоза ЦНС маловероятен, диф. диагностика с
 - Туберкулез ЦНС
 - Рассмотрите возможность назначения противотуберкулезной терапии (провести полный курс, нет пробного лечения ТБ)
 - ПЛЦНС
 - ЛП для исследования ликвора на наличие ДНК ВЭБ
 - Другое? Рассмотрите возможность назначения биопсии головного мозга

АРТ и токсоплазмоз ЦНС

- Начните АРТ как можно скорее, на фоне интенсивной фазы лечения
 - Несколько случаев ВСВИС
 - Не «парадоксальные»
- Отмените вторичную профилактику после «восстановления иммунитета»
 - Количество лимфоцитов CD4 >200 клеток/
 мкл на протяжении 6-ти месяцев

ВСВИС и токсоплазменный энцефалит

- Martin-Blondel и соавт. (JNNP 2011;82:691)
 - 3/65 случаев «демаскирования» ТЭ за 9 лет
 - Лечили от ПЦП
 - Через 18, 43, 48 дней после назначения АРТ
 - Количество CD4: 101 кл./мкл; 191 кл./мкл и 122 кл./мкл
 - У всех ВН ВИЧ в плазме снизилась на ≥ 2 log
 - Все получали первичную профилактику ТЭ
 - Только пиреметамин в одном случае
 - Пиреметамин/атовакон в двух
 - Пролонгированный курс лечения

Первичная профилактика токсоплазмоза

Показания: CD4 <100 клеток/мкл

Основная схема:

• ТМП/СМК (80 мг/400 мг) две таблетки ежедневно

Альтернативные схемы:

- ТМП/СМК (80 мг/400 мг) одна таблетка ежедневно
- дапсон 50 мг в день + пириметамин 50 мг раз в неделю + лейковорин 30 мг раз в неделю

Ключевые положения

- Токсоплазмоз протозойное зоонозное заболевание, вызываемое паразитом Toxoplasma gondii
- Токсоплазменный энцефалит остается одной из важных оппортунистических инфекций ЦНС у пациентов с ВИЧ
- Всегда развивается в результате реактивации латентной инфекции Toxoplasma gondii
- Своевременная диагностика и назначение этиотропного лечения, как правило, позволяет добиться значительного улучшения
- Лечение токсоплазменного энцефалита сложное: требуется назначение комбинации препаратов, длительность лечения, иногда пожизненная поддерживающая терапия

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

Видеозапись вебинара можно посмотреть на нашем сайте:

