

Поражение ЦНС у больных ВИЧ-  
инфекцией: принципы  
дифференциальной диагностики и  
лечебная тактика



«Туберкулез и ВИЧ-инфекция»  
29 ноября 2018 года  
г. Пермь

**Зими́на Вера Николаевна**

*Российский университет дружбы народов, Москва*

*Презентация подготовлена при поддержке компании АО Р-ФАРМ*



Спектр «рабочих» диагнозов, которые устанавливаются  
больным ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС в  
непрофильных стационарах:

- «ОНМК по ишемическому типу»,
- «менингоэнцефалит неясной этиологии»,
- «делирий»,
- «шизофрения»,
- «объемное образование головного мозга».

# Проблемы ведения неврологических больных с ВИЧ-инфекцией

- Недостаток знаний по проблеме вторичных заболеваний при ВИЧ у инфекционистов/терапевтов/неврологов/фтизиатров
- Отсутствие адекватной лабораторной диагностики
  - нет современной этиологической ПЦР диагностики
  - стереотаксическая биопсия практически недоступна



## Этиология поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией

Инфекции	Опухоли	Прочие
<ul style="list-style-type: none"><li>• ТБ</li><li>• Токсоплазмоз</li><li>• ЦМВ</li><li>• Криптококкоз</li><li>• Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)</li><li>• ВИЧ-энцефалит</li><li>• Нейросифилис</li><li>• Герпетический менингит</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Первичная лимфома ЦНС</li><li>• Опухоли головного мозга (астроцитомы и др.)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ОНМК</li><li>• Воздействие психотропных веществ</li><li>• Побочные эффекты АРВТ</li></ul>



# Вторичные заболевания с поражением ЦНС

Норма CD4+лимфоцитов: 600-1800

<b>Нет пороговой величины при любом CD4</b>	<b>ТБ менингоэнцефалит, герпес, некоторые опухоли, абсцессы головного мозга, ОНМК</b>
<b>Все остальные инфекции и состояния – только при выраженном иммунодефиците!</b>	
<200 кл./мкл	<b>ПМЛ</b>
<100 кл./мкл	<b>Токсоплазмоз, криптококкоз, ВИЧ-энцефалит</b>
<50 кл./мкл	<b>лимфома ГМ, ЦМВ</b>



**ИКБ №2, г. Москва, 124 пациента с поражением  
ЦНС при ВИЧи, Шахгильдян В.И и соавт., 2009 г.**

	Доля от числа больных с поражением ЦНС, %	
<b>Токсоплазмоз</b>	<b>30</b>	} 48,5%
<b>ТБ менингоэнцефалит</b>	<b>18,5</b>	
Криптококковый менингоэнцефалит	4,8	
ВИЧ-энцефалит	4,8	
Лимфома ГМ	2,4	
ЦМВ-вентрикулоэнцефалит	1,6	
Астроцитомы	1,6	
Нейросифилис	0,8	
Очаговые поражения ЦНС н/я этиологии	7,2	
<b>Менингиты/менингоэнцефалиты н/я этиологии</b>	<b>12,1</b>	

# Принципы диагностики поражений ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией



**RUDN**  
university

# Алгоритм диагностики очагового поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией в Южной Африке

*(Johannesburg, South Africa)*

Выявлены фокальные изменения ГМ

Исследование ЦСЖ на ОК и инфекции методом ПЦР в реальном времени

При (+) результате ПЦР – лечить соответствующую инфекцию

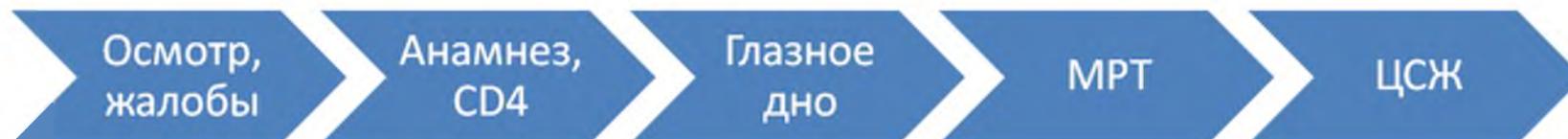
При обнаружении ОК – лечение в зависимости от типа опухоли

При невозможности исследования ЦСЖ – пробное лечение токсоплазмоза/оценить вероятность ТБ

При отсутствии эффекта от пробной терапии – биопсия



## Алгоритм принятия клинических решений при поражении ЦНС у ЛЖВ (идеальная модель)



# Принципы диагностики поражения ЦНС у больного ВИЧ-инфекцией

- Количество CD4+лимфоцитов;
- Выстроить дифференциально-диагностический ряд, временно отвергнув заболевания которые нехарактерны для уровня иммуносупрессии, имеющегося у больного (при отсутствии патогномоничных критериев);
- выделить ведущие клинические синдромы;
- оценить наличие интоксикации: «холодное» или «горячее» воспаление;
- оценить: поражение ЦНС является моноорганным или проявлением системного воспаления (при этом помнить о возможной коморбидности!)
  - *Глазное дно, острота зрения;*
  - *Рентгенограмма ОГК*
  - *УЗИ ОБП*

## Принципы диагностики поражения ЦНС у больного ВИЧ-инфекцией

- оценить характер неврологического поражения (неврологического дефицита).
  - поражение оболочек (менингеальный синдром);
  - поражение вещества мозга без поражения оболочек (признаки энцефалита, очаговая неврологическая симптоматика);
  - мнестико-интеллектуальные нарушения.

Что лидирует?

Удастся ли отдать предпочтение одному из  
вариантов?



У больного ВИЧ-инфекцией осмотр врача-инфекциониста, врача-фтизиатра должен обязательно включать в себя оценку:

- уровня сознания;
- состояния сознания (возбуждение, заторможенность);
- поведения пациента, ориентации в пространстве, времени и личности;
- менингеальных знаков;
- поражения черепно-мозговых нервов;
- очагового поражения ЦНС



## Принципы диагностики поражения ЦНС у больного ВИЧ-инфекцией

- Оценка клинических проявлений поражения ЦНС;
- Оценка внемозговых проявлений болезни;
- интерпретация данных исследования ЦСЖ;
- интерпретация данных нейровизуализации;



# LP

- По однократному исследованию ликвора диагноз можно поставить только при обнаружении возбудителя или достоверных маркеров в ликворе.
- Во всех остальных случаях необходимо наблюдение за ликворологическими данными в динамике.
- Для этого пункции проводятся с периодичностью 1 раз в 3-5 дней и по дополнительным клиническим показаниям.



## Принятие решения о назначении терапии больному ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС:

- при наличии достоверных критериев;
- на основании косвенных критериев (суррогатный инструмент диагностики);
- при неясном диагнозе – по жизненным показаниям смешанная терапия наиболее вероятных инфекционных, потенциально курабельных заболеваний:
  - ТБ (ПТТ)
  - церебральный токсоплазмоз (ко-тримоксазол)
  - криптококкоз (антифунгальные препараты)



## Наиболее характерные проявления различных заболеваний с поражением

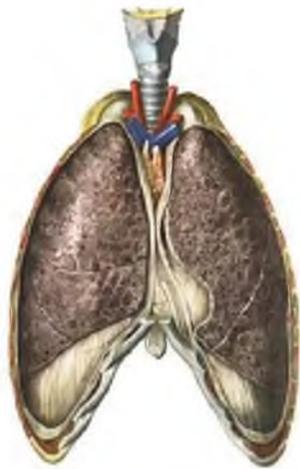
Критерий	ТБ	Криптококковый М	ЦМВ	ЦНС		Лимфома	ПМЛ	ВИЧ-энцефалит
				ЦТоксоплазмоз				
Головная боль	Умеренная Сильная	Сильная	Слабая Умеренная	Слабая Умеренная	Слабая Умеренная	Слабая Умеренная	Слабая Умеренная	Слабая Умеренная
CD4	Нет порога, чаще <100	<100	<50	<100 у 80%	<50	<200	<100 у 80%	
Начало	Подо - 60% О- 40%	Подо	Подо	Подо - 80% О- 20%	Подо	Подо	Подо	
Лихорадка	Всегда	Часто (90%)	Всегда	Часто (60%)	нет	нет	нет	
Поражение ЧМН	часто	редко	нет	часто	иногда	иногда	нет	
Очаговое поражение ГМ	часто	редко	редко	часто	часто	часто	да	
Менингеальный синдром	да	да	нет	у 15-20%	нет	нет	иногда	
Судорожный синдром	часто	редко	нет	часто	часто	иногда	иногда	
Мнестико-интеллектуальные расстройства	у 30%	Нарушение сознания у 75%	да	иногда	иногда	да	да	



## Внемозговые проявления заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС

Критерий	ТБ	Криптококковый М	ЦМВ	ЦТоксоплазмоз	Лимфома	ПМЛ	ВИЧ-энцефалит
Полиорганность поражения	практически всегда	20%	практически всегда	10%	нет	нет	нет
Внемозговые локализации	Легкие, лимфатические узлы	Легкие, лимфатические узлы	глаза, кишечник, пищевод, перифер.НС	нет	нет	нет	нет
Периферические л/узлы	<b>Часто</b> , локальные, шейные, подмышечные	ПГЛП	ПГЛП	ПГЛП	ПГЛП	ПГЛП	ПГЛП
Поражение легких	<b>Часто</b> ВГЛУ, диссеминация очаговая	<b>20%</b> Диссеминация очаговая, милиарная	<b>Иногда</b> Интерстициальная диссеминация	<b>Редко, описано</b>	нет	нет	нет
Наличие этиотропной терапии	+	+	+ (дорогостояще е, доступность ограничена)	+	± (комплексная помощь, доступность ограничена)	-	+ (АРВТ)

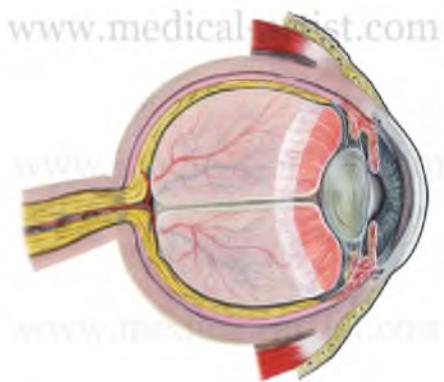
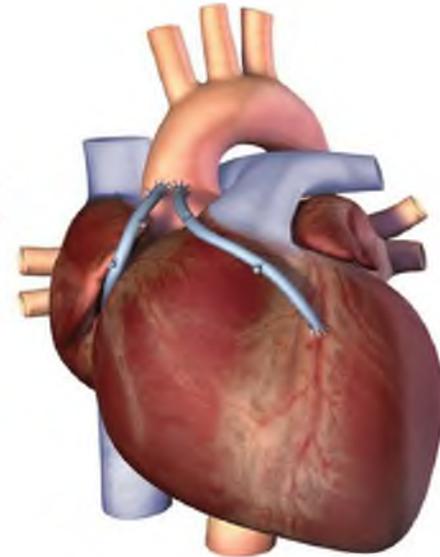
# Генерализованный токсоплазмоз 9,2% (19чел)



4,8  
%  
+

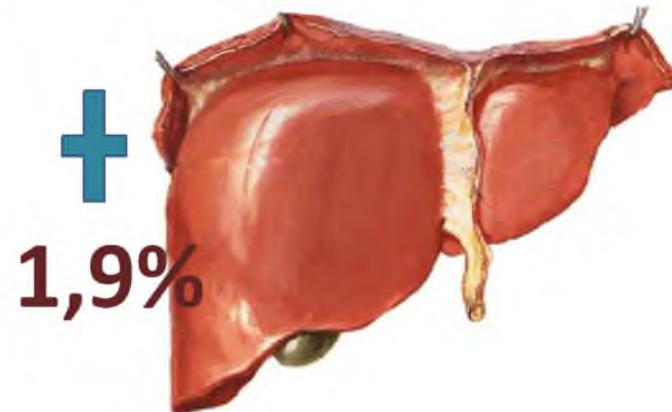


4,8  
%  
+



+

3,4%



+

1,9%



university

Цит. презентации Перегудовой А.Б., 2015 г.

## Характер ликвора

Критерий	ТБ МЭ	Криптококковый М	ЦМВ	ЦТоксоплазмоз	Лимфома	ПМЛ	ВИЧ-энцефалит
Давление	↑↑	↑↑↑↑	N	N	N	N	N
Цвет	Ксантохромная или желтая, опалесцирует	б/ц	б/ц	б/ц	б/ц	б/ц	б/ц
Цитоз (кол-во)	50-300	50-300	N у 50% У 50% до 100	N у 25% У 75% до 100	N	N	N Е 10% до 300
Цитоз (Л/Н)	60/40%	Л	N	Л	N	N	Л
Белок	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Глюкоза	↓	↓	N	N	N	N	N
Выявление возбудителя в ЦСЖ (Ч/С)	30/100%	85/100%	Более 10 000 копий/мл ЦМВ	35/100%	ВЭБ Более 10 000 копий/мл	JC-вирус 80/95%	РНК ВИЧ Более 1000 копий/мл



RUDN  
university

Большая схожесть проявлений

Большая схожесть проявлений

## МРТ-признаки поражения ЦНС при различных заболеваниях

ТБ МЭ	Изменения менингеальных оболочек, обструктивная гидроцефалия, могут быть единичный или множественные очаги повышенного МР-сигнала различной локализации умеренно выраженный перифокальный отек.
Криптококковый МЭ	Нормальная картина или повышенное внутричерепное давление. Возможно утолщение мозговых оболочек. Отек/+ткань: расширение желудочков/обструктивная гидроцефалия.
ЦМВ энцефалит	Вентрикулоэнцефалит: локализация: перивентрикулярно, ствол головного мозга. Очаги: сливаются. Картина вариабельная
ЦТоксоплазмоз	Множественные 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 ГМ	Локализация: перивентрикулярно, любая. Очаги: один или несколько обычно многочисленны. Важно выявление опухолевидного очага неправильной формы. Отек/+ткань: присутствуют.
ПМЛ	Локализация: белое вещество, подкорковые структуры. Поражение носит многоочаговый характер. Количество очагов различно. Неконтрастируемые очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга без признаков отека
ВИЧ-энцефалит	диффузные изменения в белом веществе. Очаги: диффузные. Атрофические изменения. Отек/+ткань: отсутствуют



# Лечение туберкулезного менингоэнцефалита

## Туберкулезный менингоэнцефалит у больных ВИЧ-инфекцией –самое грозное осложнение течения заболевания

- Частота встречаемости среди больных ВИЧ/ТБ - 20,2% в когорте больных с ВИЧ-и/ТБ (Пермь) за период 2014-2015 г (n=178)
- Прогноз: летальность 70-90%



# Лечебная тактика при ТБ менингоэнцефалите у ЛЖВ

- Специфическая АБТ согласно выбранному режиму.
- АРВТ (стоит ли назначать и когда?)

Этиотропная терапия

- Постельный режим не менее двух месяцев
- Поддержание водно-солевого баланса
- Контроль отека головного мозга
- Контроль судорожной активности
- Антиоксиданты (витамины группы В, аскорбиновая кислота)
- Улучшение мозгового кровообращения (кавинтон, трентал, пирацетам)
- ГКС-терапия (ее место?)

Патогенетическая  
Симптоматическая  
терапия

**Проникновение ПТП через ГЭБ**



**RUDN**  
university

# ПТП и гематоэнцефалический барьер

Хорошее проникновение +++	Среднее проникновение ++	Низкое проникновение +
<ul style="list-style-type: none"><li>• Изониазид</li><li>• Пиразинамид</li><li>• Этионамид/протионамид</li><li>• Линезолид</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Рифампицин</li><li>• Левофлоксацин</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Аминогликозиды</li><li>• Этамбутол</li><li>• Циклосерин/теризидон</li><li>• ПАСК</li><li>• Бедаквилин</li></ul>

PMID: 20709598, 2010 г

- Левофлоксацин проникают через гематоэнцефалический барьер, достигая терапевтических концентраций.
- Нет данных о степени церебрального проникновения моксифлоксацина.

## Выбор режима ПТТ у больных с ТБ ЦНС и ЛЧ МБТ

- Изониазид+++
- Пиразинамид+++
- Рифампицин ++
- Этионамид/протионамид+++



# Выбор режима ПТТ у больных с ТБ ЦНС и МЛУ МБТ

- Линезолид+++
- Левофлоксацин++
- Пиразинамид+++
- Этионамид/протионамид+++
  - Капреомицин+
  - *Рассмотреть изониазид в высоких дозах+++*



# ПТП у больных с ТБ ЦНС

1. Адекватные дозы согласно весу
2. Преимущественно парентеральный путь введения ПТП
3. Строго контролируемая терапия



## Мониторинг за изменениями в ликворе на фоне лечения

- После подтверждения диагноза туберкулезного менингита прослеживается эффективность назначенной терапии по оценке санации ликвора.
- LP проводить 2 раза в неделю – 2 недели
- затем 1 раз в неделю – 2 недели
- затем 1 раз в 2 недели
- затем ежемесячно до санации ликвора.



# ТБ ЦНС когда начинать АРВТ?

- Больным ВИЧ-инфекцией с туберкулёзным поражением ЦНС рекомендовано отложить АРВТ до стойкого купирования явлений отека головного мозга.

*Уровень доказательности С*



**RUDN**  
university



Общероссийская общественная организация

**«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ФТИЗИАТРОВ»**

---

**Федеральные клинические  
рекомендации по профилактике,  
диагностике и лечению туберкулёза у  
больных ВИЧ-инфекцией**

Москва  
2016

**Проникновение АРВП через ГЭБ  
Выбор схемы АРВТ у больного с ТБ ЦНС**



# Стратегия выбора третьего АРВП для пациентов получающих противотуберкулезную терапию



**ВИЧ-и/ТБ –  
краткосрочная  
перспектива  
(период лечения  
ТБ)**

**Эффективность**

**Безопасность**

**«Дружелюбность к ПТП»**

**Хорошее проникновение  
через ГЭБ**

## АРВТ стратегия:

нужен эффективный препарат  
с хорошим профилем безопасности  
и минимальными потенциальными  
лекарственными взаимодействиями  
с ПТП

# RAL у пациентов с ТБ

Клинические  
исследования

Исследование	Вывод
<b>Кравченко А.В. Российское исследование NCT01059422</b>	Доказанная эффективность RAL (400 мг x 2p/d) у пациентов с ТБ, получавших рифабутин через 48:  РНК ВИЧ <50 копий/мл у 75%,  РНК ВИЧ <400 копий/мл – у 91,7% больных
	Применение одновременно APBT и ПТТ у 92,9% пациентов обусловило положительную динамику рентгенологической картины в легких. У 71,4% - полное рассасывание инфильтрации легочной ткани
	Одновременное использование ПТТ, включавшей рифабутин, и схемы APBT (RAL + ЗТС/ABC) было безопасным
	<b>Применение RAL у взрослых пациентов с ТБ+ВИЧ на фоне лечения ТБ (рифабутином) может быть рекомендовано для лечения этой категории больных</b>

## Антиретровирусные препараты и препараты группы рифамицина: потенциальные взаимодействия

	Рифабутин	Рифампицин	Рифапентин
Атазанавир	Желтый	Красный	Желтый
Дарунавир	Желтый	Красный	Желтый
Лопинавир	Желтый	Красный	Желтый
Эфавиренз	Желтый	Желтый	Желтый
Этравирин	Желтый	Красный	Красный
Невирапин	Желтый	Красный	Желтый
Рилпивирин	Красный	Красный	Красный
Ралтегравир	Зеленый	Желтый	Зеленый
Долутеграви	Зеленый	Желтый	Желтый
Противопоказано	Красный		
С осторожностью	Желтый		
Лекарственных взаимодействий нет	Зеленый		

Ралтегравир не ингибирует и не индуцирует изоферменты системы цитохрома Р-450 и не изменяет фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся ферментами этой системы

## Проникновение АРВ препаратов в ЦНС

	Гораздо выше среднего 4	Выше среднего 3	Среднее 2	Ниже среднего 1
НИОТ	Зидовудин	Абакавир Эмтрицитабин	Диданозин Ламивудин Ставудин	Тенофовир Зальцитабин
ННИОТ	Невирапин	Эфавиренз Делавирдин	Этравирин	
ИП	Индинавир/ р	Дарунавир/р Фосампренавир/ р <b>Лопинавир/р</b> Индинавир	Атазанавир Атазанавир/р фосампренави р	Нелфинавир Ритонавир Саквинавир Саквинавир/р Типранавир/р
Ингибиторы слияния/фузии		Маравирок		Энфувиртид
Ингибиторы интегразы	Долутегравир	Ралтегравир		

**NB!!!**  
 Для эффективного подавления репликации ВИЧ в центральной нервной системе сумма баллов всех препаратов схемы АРВТ должна быть более 7

Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании АО «Р-Фарм».

АО «Р-Фарм» не рекомендует применять препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению. В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминаемые в данной презентации, могут различаться.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

#### **Информация о раскрытии финансовой заинтересованности.**

Настоящим лектор подтверждает, что он оказывает услуги в области научной и образовательной деятельности (включая, среди прочего, подготовку обзоров научной литературы, обучающих и информационных материалов, участие в клинических исследованиях и экспертных советах и пр.) АО «Р-Фарм».

Данная презентация поддерживается компанией АО «Р-Фарм»



Благодарю за внимание!



<http://coinfection.net>