

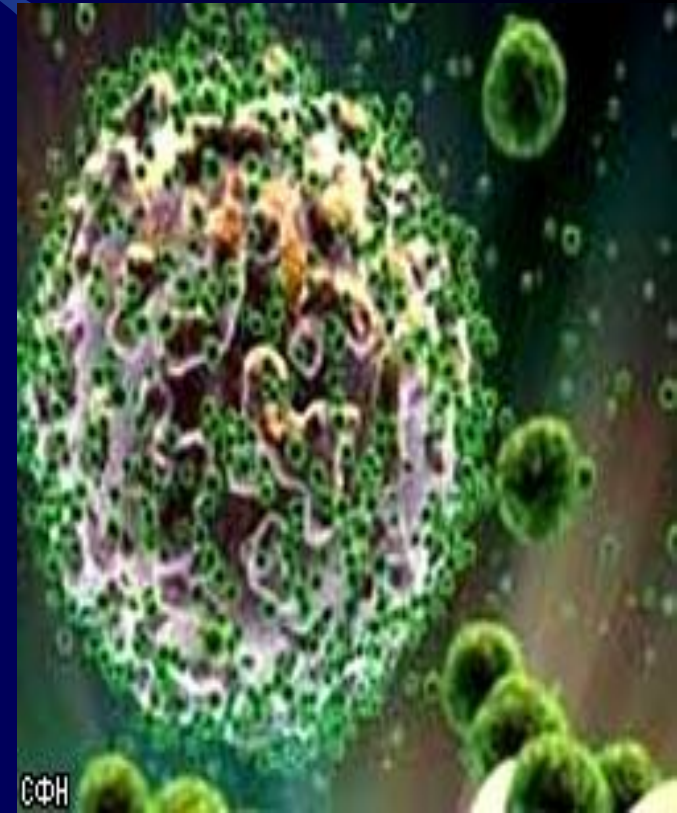
Неврологические аспекты ВИЧ-инфекции (нейроСПИД)

Сегодня

- По экспертным оценкам объединенной программы ООН по СПИДу и Всемирной организации здравоохранения в мире в настоящее время насчитывается более **40** **МИЛЛИОНОВ** ВИЧ-положительных, то есть людей, живущих с ВИЧ-инфекцией.

Открытие вируса

- Возбудителями СПИДа являются лимфотропные вирусы человека, открытые французским вирусологом **Люком Монтанье** и сотрудниками его лаборатории в 1983 г. и, почти одновременно с ними, - группой американских ученых под руководством **Роберта Галло**. Этот возбудитель по современной классификации относится к семейству ретровирусов,



Обнаружение СПИД и ВИЧ-инфекции.

- Впервые ВИЧ-инфекция в финальной стадии, позднее получившая название «Acquired Immunodeficiency Syndrome» (AIDS) – «Синдром приобретенного иммунного дефицита» (СПИД), была выявлена у нескольких мужчин – гомосексуалистов и описана в «Еженедельном вестнике заболеваемости и смертности» (от 05.06.81 г.), издаваемом Центрами по контролю за болезнями (CDC, США, Атланта).
- Несколько зарегистрированных случаев пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши у молодых лиц навели исследователей на мысль о наличии у них поражения иммунной системы, вызванного ранее неизвестным агентом.
- Длительное время высказывались предположения о том, что причиной иммунодефицита могут быть факторы, связанные с половым поведением мужчин – гомосексуалистов, которые преобладали в первых группах больных СПИД, выявленных в США.

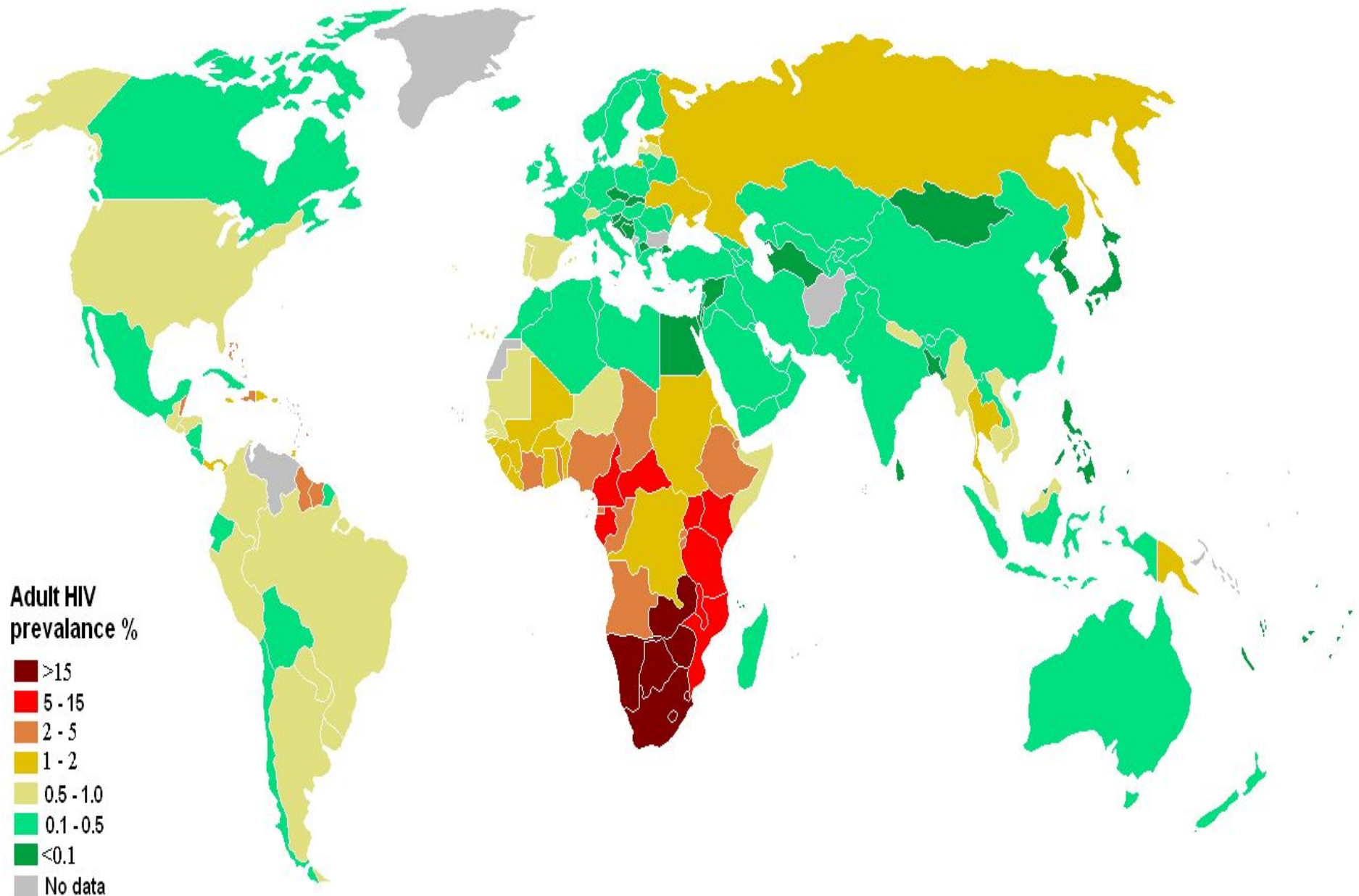
Первая статистика случаев СПИД в США

- Появилась в сентябре 1982 г. а в том же журнале с 1979 Увеличение количества случаев (1979 г. – 7,
- 1980 г. – 46, 1981 г. – 207, первая половина 1982 г. – 249) свидетельствовало об эпидемическом характере заболевания, а высокая летальность (41 %) среди этих больных – о возрастающем социальном и экономическом значении заболевания.
- В декабре 1982 г. "Еженедельник..." сообщил о случаях СПИД, связанных с переливанием крови, что позволило сделать предположение о возможности "здорового" носительства (донором) инфекционного агента. В январе 1983 г. были описаны два случая развития СПИД у двух женщин, состоявших в половой связи с больными СПИД, на основании чего возникли догадки о возможной гетеросексуальной передаче болезни.

Первые сведения о СПИД в Европе

- Относятся к 1983 г., к концу которого там было зарегистрировано 253 случая. Больше всего случаев СПИД в Европе обнаружено к тому времени во Франции – 307, в ФРГ зарегистрировано 162 случая, в Англии – 140, в Бельгии – 81, в остальных – менее 50, причем не было выявлено ни одного случая в странах Восточной Европы.
- Европе СПИД часто обнаруживали у африканцев, а также у людей, живших в Африке (преимущественно в Заире и граничащих с ним странах) или имевших половую связь с африканцем, и не только у наркоманов, гомосексуалистов и больных гемофилией.

Ситуация в мире

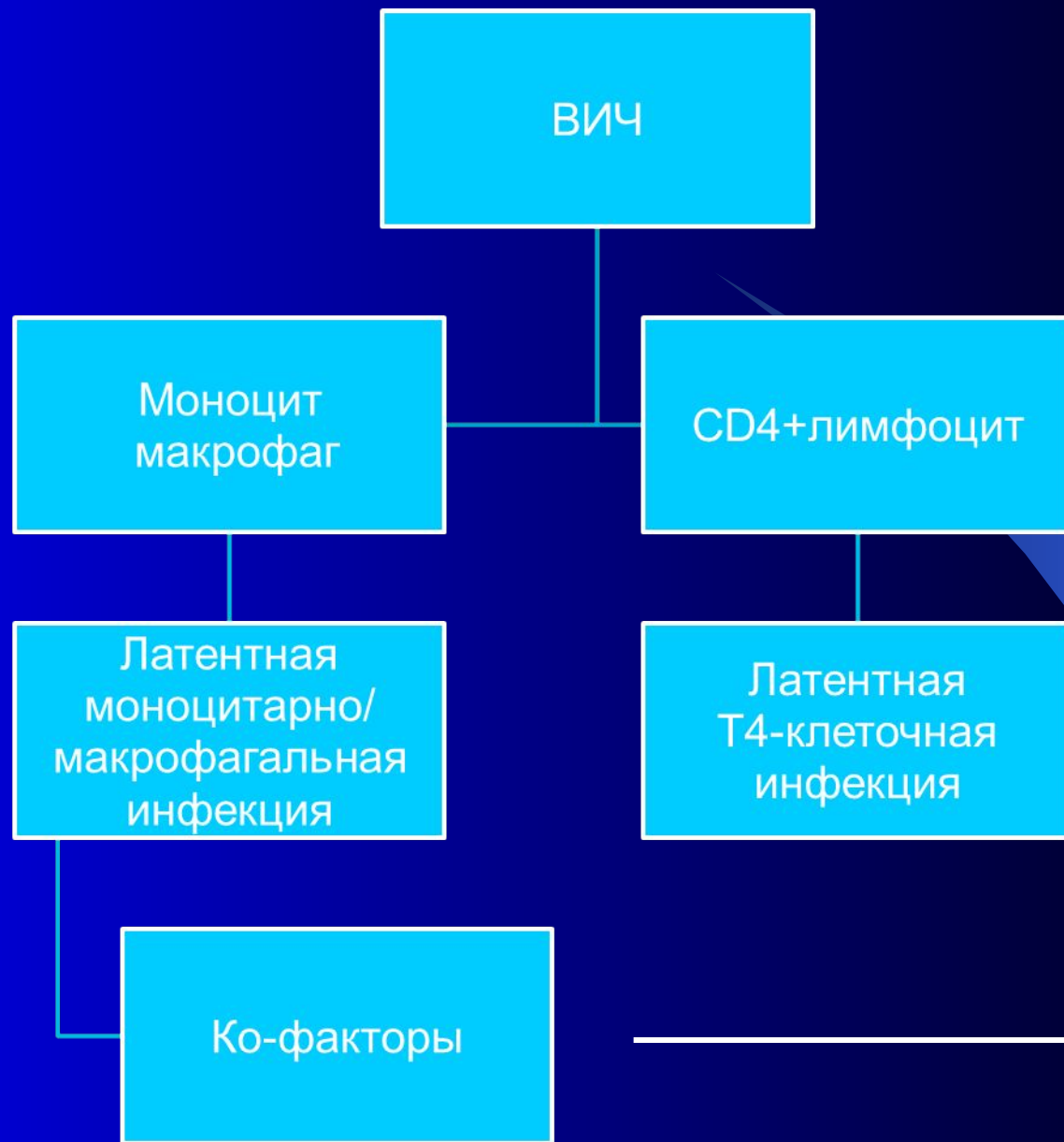


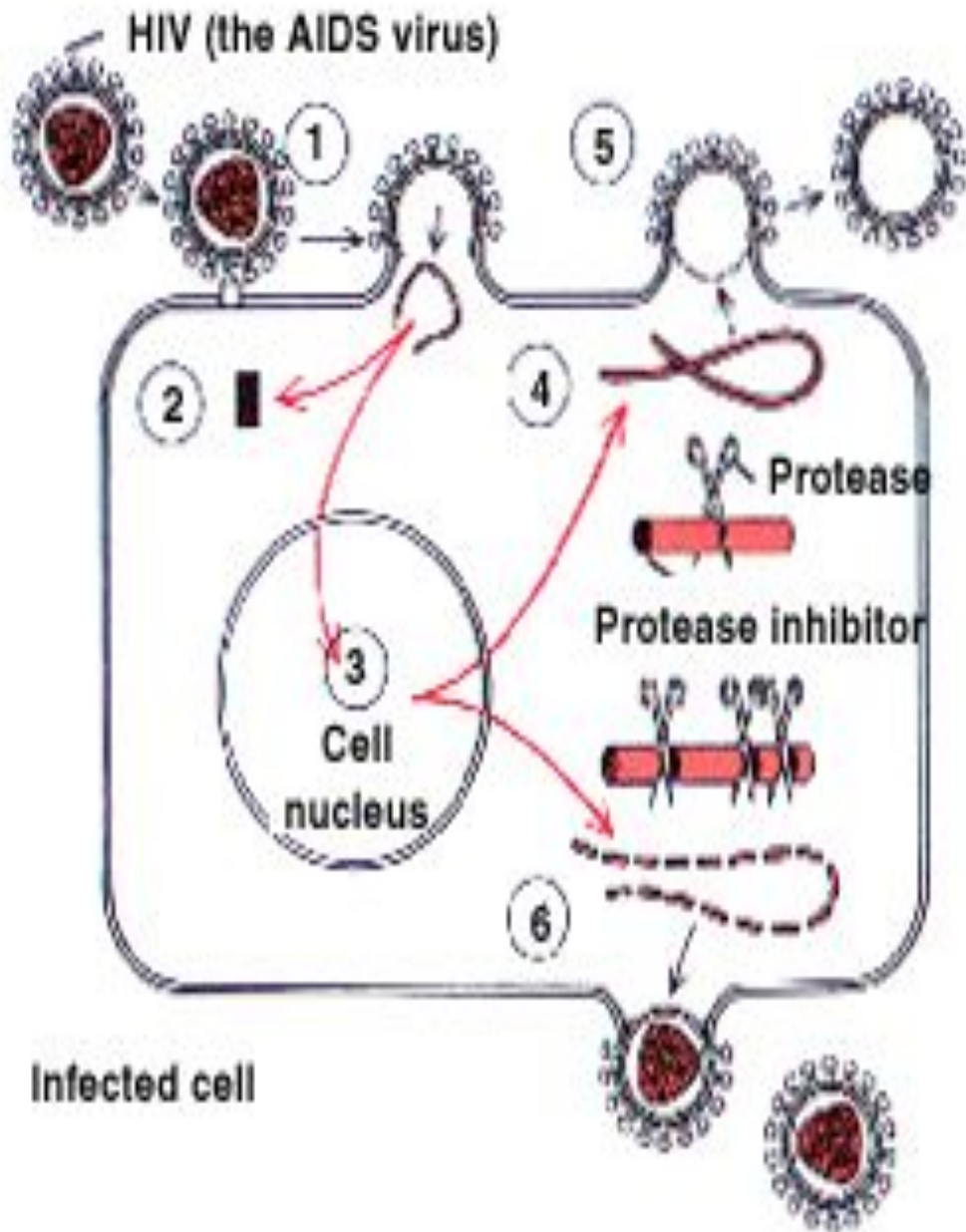
Наибольшее число зарегистрировано в следующих субъектах Федерации

- 1 место- Москва и Московская область,
- 2 место- Свердловская область,
- 3 место- Самара,
- 4 место- Санкт-Петербург,
- 5 место- Иркутская область.

Патогенез ВИЧ-инфекции







1. Связывание ВИЧ с рецептором CD4
2. РНК ВИЧ переписывается на ДНК с помощью обратной транскриптазы с превращением в ДНК-провирус
3. Интеграция провируса с помощью интегразы в ядро CD4-клетки, синтез геномной РНК для новых вирионов
4. Трансляция вирусных белков и расщепление протеазой вирусных полипептидов
5. Сборка новых вирионов
6. Выход новых вирионов из клетки-мишени

Ко-факторы ВИЧ-инфекции:

I. Фаза интегрирования

- травмы гениталий
- болезни, передающиеся половым путем
- вирусная инфекция (простой герпес, цитомегаловирусная инфекция и др.)

II. Манифестация острой фазы (у 15-25% ВИЧ-инфицированных)

- вирусная инфекция группы Herpes

III. Фаза перехода из латентной в активную

- генетические факторы (ассоциация с HLA)
- возраст
- ультрафиолетовые лучи и др. факторы

Репликация
вируса

Продуктивная
макрофагальная
инфекция

Продуктивная
Т4-клеточная
инфекция

Поликлональная
активация
В-клеток

Снижение
функции
CD8-клеток

Инфицирование
мозга

Вторичный
иммунодефицит

Нейро-психо
СПИД

1. Инфекционный синдром - оппортунистическая инфекция (в том числе онкопатология)
2. Аллергический синдром
3. Аутоиммунный синдром
4. Бактериальный

Защитная система мозга и её поражение при ВИЧ

Иммунная
система
мозга

1 система
лимфоидные
клетки (Т и
В-лимфоциты, ЕКК
Моноциты, МФ)

2 система
нелимфоидные
клетки нервной
ткани -клетки
микроглии
и макроглии

3 система
гуморальные
факторы, БАВ
(цитокины,
нейропептиды и т.д)

Основные пути проникновения ВИЧ в мозг и ликвор

- Гематогенный путь

Занос инфекции происходит клетками преимущественно Т и В лимфоцитами, моноцитами и макрофагами.

- Периневральный путь

При данном пути инфекция попадает через клетки макроглии и микроглии (астроциты и олигодендроциты) это обусловлено тропностью вируса к CD4+ рецепторам, которые также содержат эти клетки

Инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) может протекать в виде:

- латентного вирусоносительства
- синдрома приобретенного иммунодефицита - СПИД (являющегося конечной стадией ВИЧ-инфекции)

Согласно современной клинической классификации, выделяют следующие стадии заболевания

1. Стадия инкубации
2. Стадия первичных проявлений:
 - - бессимптомная;
 - - острая инфекция без оппортунистической инфекции;
 - - острая инфекция с оппортунистической инфекцией.
3. Латентная стадия
4. Стадия вторичных заболеваний
 - - потеря в весе менее 10 кг;
 - - потеря в весе более 10 кг;
 - - кахексия.

ВИЧ-инфекция, как правило, сопровождается разнообразной неврологической симптоматикой. Выделяют две группы неврологических проявлений, связанных с ВИЧ-инфекцией:

- Первая группа – следствие непосредственного, прямого поражения ЦНС и периферической нервной системы ретровирусом.
- Вторая группа включает патологические состояния, являющиеся следствием иммунодефицита. Это оппортунистические (вторичные или параллельные) инфекции с поражением центральной и периферической нервной системы, саркома Капоши с локализацией в ткани мозга, первичные лимфомы ЦНС.

Выделяют три типа поражения нервной системы, связанных с ВИЧ:

- 1. Первичное поражение, обусловленное действием ВИЧ-инфекции (энцефалит, миелит, энцефаломиелит, энцефалопатия, тромбоз венозных синусов, моно- или полиневропатия, миопатия).
- 2. Вторичное поражение, связанное с оппортунистическими инфекциями (герпес, цитомегаловирус, туберкулез, сифилис, токсоплазмоз, лимфома).
- 3. Смешанный генез (невротические синдромы, вегетативная дистония, острая и хроническая цереброваскулярная патология).

Первичное поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции

- Острая ВИЧ-инфекция нервной системы:
 1. Обратимая ВИЧ-энцефалопатия (оглушенность, снижение памяти, аффективные расстройства).
 2. Острый асептический менингит (головная боль, ригидность мышц затылка, светобоязнь, артралгии,)
 3. Нейропатии отдельных нервов (VII)
 4. Острый поперечный и восходящий менингит.

1. ВИЧ-ассоциированный познавательно-двигательный комплекс (хроническая форма)

● ВИЧ-ассоциированная деменция.

Больные с этими расстройствами страдают прежде всего от нарушений познавательной способности.

- слабоумие (деменция) субкортикального типа, которое характеризуется замедлением психомоторных процессов, невнимательностью, снижением памяти, нарушением процессов анализа информации, что затрудняет работу и повседневную жизнь больных. Чаще это проявляется забывчивостью, медлительностью, снижением концентрации внимания, затруднениями при счете и чтении. Могут наблюдаться апатия, ограничение мотиваций. В редких случаях болезнь может проявляться аффективными расстройствами (психозом) или припадками.

- Двигательные нарушения: тремор, замедление быстрых, повторяющихся движений, пошатывание, атаксия, гипертонус мышц, генерализованная гиперрефлексия, симптомы орального автоматизма. Данная клиническая картина наблюдается у 8—16 % больных СПИДом.

- **•ВИЧ-ассоциированная миелопатия.**
- Преобладают двигательные расстройства, преимущественно в нижних конечностях, связанные с поражением спинного мозга (вакуолярная миелопатия). Отмечается значительное снижение силы в ногах, повышение мышечного тонуса по спастическому типу, атаксия. Часто выявляются и расстройства познавательной деятельности, однако слабость в ногах и нарушения походки выступают на первый план. Двигательные расстройства могут затрагивать не только нижние, но и верхние конечности. Возможны нарушения чувствительности по проводниковому типу. Миелопатия носит скорее диффузный, чем сегментарный характер, поэтому, как правило, не отмечается «уровня» двигательных и чувствительных расстройств. Характерно отсутствие болей. В цереброспинальной жидкости отмечаются неспецифические изменения в виде плеоцитоза, повышение содержания общего белка, возможно выявление ВИЧ. Распространение миелопатии среди больных СПИДом достигает 20%.
- **•ВИЧ-ассоциированные минимальные познавательно-двигательные расстройства.** Этот синдромокомплекс включает наименее выраженные нарушения. Характерные клинические симптомы и изменения нейропсихологических тестов аналогичны таковым при деменции, но в гораздо меньшей степени. Часто наблюдается забывчивость, замедление мыслительных процессов, снижение способности концентрировать внимание, нарушение походки, иногда неловкость в руках, изменения личности с ограничением мотивации.

2. Другие поражения ЦНС, связанные с ВИЧ-инфекцией.

- У детей возникает ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия детей. Для этого заболевания характерны задержка развития, мышечная гипертония, микроцефалия и кальцификация базальных ганглиев.
- Симптомы острого асептического менингита, который возникает сразу после. Этот серозный менингит проявляется симптомами острого воспаления оболочек (умеренно выраженный общемозговой и менингеальный синдромы), иногда с поражением черепных нервов. Клинические проявления обычно регрессируют самостоятельно в течение 1—4 нед.

3. ВИЧ-ассоциированные симптомы поражения периферической нервной системы.

У больных СПИДом часто наблюдаются воспалительные полинейропатии в виде:

- Подострой мультифокальной множественной полиневропатии В этиологии этих нарушений, помимо ВИЧ, возможна роль вирусов рода Herpesvirus.
- Тяжелая форма подострой сенсомоторной полиневропатии или быстро развивающиеся периферические параличи при преимущественно моторных полиневропатиях встречаются реже.
- Дистальными полиневропатиями с преобладанием чувствительных нарушений в виде парестезии и дизестезий преимущественно в области свода стопы и пальцев ног, иногда с легкой слабостью и снижением коленных рефлексов ВИЧ-инфекция сопровождается наиболее часто.

А также ВИЧ-инфекция проявляется:

- Миопатическим синдромом иногда сопровождается ВИЧ-инфекция. Для этого синдрома характерно подострое развитие проксимальной мышечной слабости с миалгиями, повышением утомляемости мышц и увеличением уровня креатинкиназы в сыворотке. Изменения ЭМГ близки к наблюдаемым при полиомиозитах, а при биопсии мышц выявляется де- и регенерация миофибрилл, периваскулярное и интерстициальное воспаление.

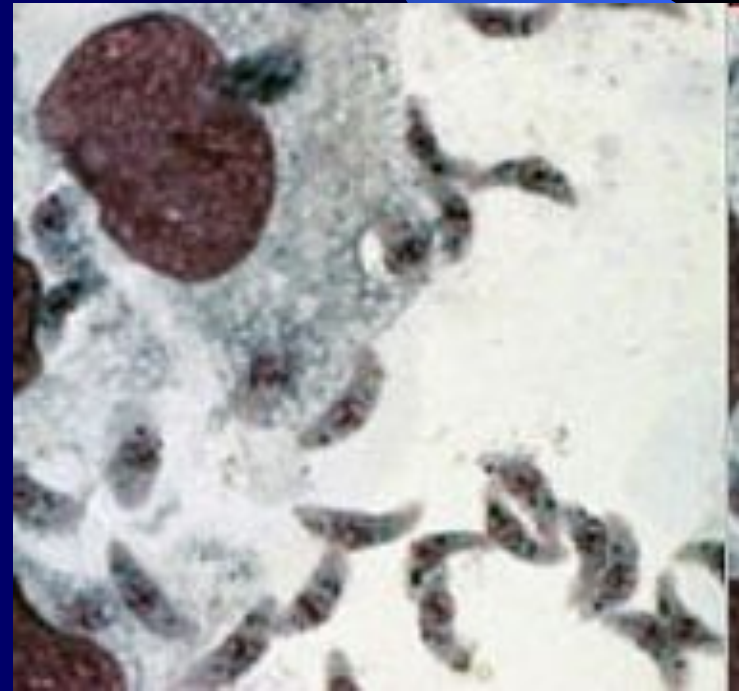
Оппортунистические заболевания нервной системы при ВИЧ-инфекции

Наиболее важными из этой группы заболеваний является:

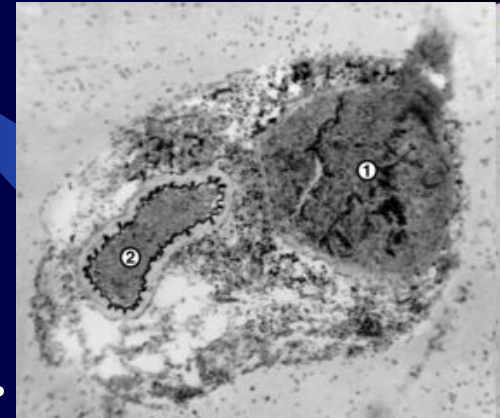
- прогрессирующая мультифокальная энцефалопатия
- церебральный токсоплазмоз
- криптококковые менингиты
- энцефалиты и полирадикулоневриты, вызванные цитомегаловирусом и вирусами рода *Herpesvirus*
- туберкулез с поражением мозга
- первичная лимфома ЦНС

- **При прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии** отмечается клинические проявления многоочагового поражения белого вещества головного мозга в виде гемипарезов и гемигипестезий, гемианопсий, статической и динамической атаксии, которые могут сопровождаться снижением интеллекта, припадками. Симптомы медленно неуклонно прогрессируют до полной обездвиженности больных. Причиной этой энцефалопатии является паповавирус JC, действующий одновременно с ВИЧ. Помимо очагов демиелинизации, патогномонично выявление глиальных клеток с характерными включениями вокруг областей разрушения миелина. Эффективного лечения при этом заболевании нет. Прогноз неблагоприятный, так как максимальная продолжительность жизни после появления первых симптомов не превышает 2 мес.
- **Криптококковые менингиты** вызываются грибом *Cryptococcus neoformans*. Этот менингит, как правило, характеризуется выраженным менингеальным и общемозговым синдромами. Диагноз устанавливается при посеве цереброспинальной жидкости на криптококк. У многих больных это заболевание является первым проявлением перехода из стадии латентного вирусоносительства в стадию СПИДа. Специфическое лечение (амфотерицин В) приводит к регрессу симптоматики.

- **Церебральный токсоплазмоз** является следствием реактивации латентной инфекции мозга внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii*. Клиническая картина обусловлена локализацией и активностью воспалительного процесса. Специфических клинических симптомов этого энцефалита нет. При томографии часто отмечаются множественные билатеральные кольцевые очаги, хотя эти изменения также не являются специфичными. Точный диагноз может быть поставлен на основе данных о выявлении этого возбудителя различными методами в образцах биопсии. В некоторых случаях диагноз подтверждается косвенно, если состояние больного улучшается после назначения специфических препаратов (пириметамин, сульфадiazин и др.).



- **Тяжелая мультифокальная полирадикулоневропатия**, вызываемая цитомегаловирусом практически не поддается лечению. Этот синдром, как правило, сопровождается другими проявлениями инфекции: пневмониями, колитами, ретинитами и др.
- **К развитию туберкулезного менингита**, абсцессов мозга приводит Реактивация латентной инфекции, вызванной *Micobacterium tuberculosis*.



- **Тяжелые диффузные энцефалиты** у больных СПИДом могут быть Herpes simplex и Varicella zoster.
- **Первичная лимфома ЦНС** (преимущественно В-типа, в генезе которой большое значение имеет инфекция вирусом Эпштейна– Барра) и саркома Капоши, иногда приводящая к развитию внутримозговых кровоизлияний могут выявляться у 5 % больных СПИДом. Первичная лимфома ЦНС – специфичное для СПИДа проявление. Пролиферируют обычно атипичные лимфоциты. Опухоль распространяется периваскулярно, а клиническая картина зависит от локализации и объема опухоли

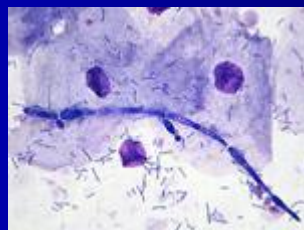
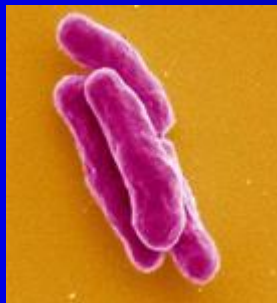
лечение

Лечение ВИЧ-инфекции представляет собой сложную многоплановую задачу.

- антиретровирусной терапия :используются препараты двух групп: ингибиторы обратной транскриптазы (ламивудин, невиран) и ингибиторы протеазы (саквинавир, фортаваза). Несмотря на положительный эффект, иногда к ним развивается резистентность, нередко побочные явления (в том числе нейротоксические)
- В случаях присоединения оппортунистических инфекций в комплексное лечение заболевания необходимо одновременно включать ацикловир, антибактериальные и противогрибковые средства.
- В качестве нейропротективной терапии оправдано назначение антиоксидантов (мексидол, актовегин) и витаминов группы В. Внимание специалистов привлек недавно появившийся на фармацевтическом рынке препарат Neuro-B forte, который содержит витамины В1 и В6 (по 100 мг).

Существует четыре различных типа болезнетворных микроорганизмов, способных вызывать оппортунистические инфекции: *бактерии, грибки, простейшие и вирусы.*

Туберкулез *Кандидоз* *Пневмоцистная*



ПНЕВМОНИЯ



Токсоплазмоз *Цитомегаловирусная*
инфекция



Патогенетическая терапия и схемы лечения вторичных заболеваний у ВИЧ- инфицированных

Цитомегаловирусная инфекция

- Лечение манифестной ЦМВИ
 - Проводят трехнедельную терапию
 - ганцикловиром(цимевеном) в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в/в медленно в течение часа.
 - валганцикловиром (вальцитом) в дозе 900 мг 2 раза в сутки внутрь.
- Лечение и вторичная профилактика активной ЦМВИ
 - Назначают цимевен в дозе 1г 3 раза в сутки в течение 30 дней(энтерально)
 - Применяют вальцит по 900мг 1 раз в сутки в течение 30 дней(энтерально)
 - Проводят 4хнедельную терапию цимевеном по 5 мг/кг 1 раз в сутки в/в капельно в течение часа(менее предпочтительно).

Герпесная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 3-го типа (Varicella Zoster)

- Ацикловир по 800 мг 5 раз в сутки внутрь или по 750-1000 мг 3 раза в сутки в/в
- Валацикловир по 1 г 3 раза в сутки внутрь
- Фамцикловир по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7-10 дней внутрь

Пневмоцистная пневмония

- Схема выбора
 - Бисептол по 120 мг/кг в сутки в 4 приема в течение 21 дня
- Альтернативные схемы
 - Клиндамицин в дозе 600-900 мг в/в каждые 6-8 часов
 - Клиндамицин в дозе 300-450 мг внутрь каждые 6 часов в сочетании с примахином по 15-30мг/кг внутрь
- Первичная и вторичная профилактика при уровне CD4-лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл
 - Бисептол в дозе 480 мг в 2 раза суткичерез день до повышенияколичества CD4-лимфоцитов до 200 клеток в 1 мкл и более.

Токсоплазмоз(чаще диагностируют церебральную форму)

Лечение начинают при малейшем подозрении, не дожидаясь результатов обследования

- Схема выбора
 - По 2 таб фансидара 2 раза в сутки в сочетании с лейковорином по 25 в/м через день в течение 6 недель
- Альтернативные схемы
 - Бисептол по 60 мг/кг в сутки в 2 приема в течение 6 недель
 - 5-фторурацил по 1,5 мг/кг внутрь в сочетании с клиндамицином по 1,8-2,4 г 2 раза в сутки внутрь и в/в в течение 6 недель
 - Доксциклин внутрь и в/в по 300-400 мг в сутки в комбинации с кларитромицином внутрь по 500 мг 2 раза в сутки или сульфадиазином внутрь по 1000-1500 мг каждые 6 часов в течение 1,5 месяцев.

Саркома Капоши

- АРВТ- основной метод, позволяющий предотвратить прогрессирование заболевания и добиться клинического улучшения.
- При тяжелой форме саркомы Капоши, протекающей с вовлечением в патологический процесс внутренних органов, назначают проспидин в дозе 100 мг в/м в течение 30 дней.

Кандидозный стоматит

- Схема выбора
 - Пастилки клотримазола по 10 мг 5 раз в сутки до исчезновения симптомов.
- Альтернативные схемы
 - Флуканозол в дозе 100 мг в сутки до исчезновения симптомов.
 - Нистатин в дозе 500000 ЕД 4-5 раз в сутки до исчезновения симптомов
 - Итраконазол (суспензия) по 100 мг в сутки до исчезновения симптомов.

Кандидозный эзофагит

- Схема выбора
 - Флуконазол в дозе 200-800 мг в сутки внутрь в течение 2-3 недель.
- Альтернативные схемы
 - Итраконазол в капсулах по 200 мг в сутки в течение 2-3 недель.
 - Редко, как правило при невозможности назначения другой схемы, используют амфотерицин В в дозе 0,6 мг/кг в сутки в/в в течение 10-14 дней.

Криптококковый менингит

- Схема выбора
 - Амфотерицин В по 0,7 мг/кг в сутки в/в в сочетании с 5-флуцитозином внутрь по 100 мг/кг в сутки в течении 2 недель. Затем назначают флуконазол в дозе 400 мг в сутки в течении 2 месяцев ил до санации ликвора. Заключительный этап- поддерживающая терапия флуконазолом по 200 мг в сутки до повышения количества CD4- лимфоцитов до 200 клеток в 1 мкл и более.
- Альтернативные схемы
 - Амфотерицин В в дозе 0,7-1,0 мг/кг в сутки в/в в течении 2 недель. Затем применяют флуконазол внутрь по 400 мг в сутки в течении 8-10 недель.
 - Флуконазол внутрь по 400-800 мг в сутки в комбинации с 5-флуцитозином внутрь по 100 мг в сутки в течение 6-10 недель.
 - Амбизом по 4 мг/кг в сутки в\в в течение 2 недель. Затем применяют флуконазол по 400 мг в сутки в течение 8-10 недель.

Микобактериальная инфекция

- При лечении микобактериозов, обнаруженных у ВИЧ-инфицированных пациентов, назначают стандартные препараты и используют обычные схемы дозирования.
- Особенности терапии:
 - При уменьшении количества CD4-лимфоцитов менее 100 клеток / 1 мкл пациентам назначают рифампицин или рифабутин не реже 3 раз в неделю, поскольку более редкий прием препаратов приводит к формированию резистентности возбудителя. Длительность лечения определяют индивидуально.
 - При сильном снижении количества CD4-лимфоцитов для терапии туберкулеза используют не менее 4 препаратов в течение 2 месяцев; затем оставляют 2 препарата их применяют в течение 4,5 месяцев. Если при анализе мокроты после 2 месяцев лечения получают положительные результаты, то терапию проводят в течение последующих 7 месяцев.

ПОЛИОМИЕЛИТ

- Острое инфекционное заболевание нервной системы, обусловленное вирусом с тропностью к передним рогам спинного мозга и двигательным ядрам ствола мозга, деструкция которых вызывает паралич мышц и атрофию.

ЭТИОЛОГИЯ

- Возбудитель – вирус очень малого размера (фильтрующийся) 25 нм в диаметре
- Группа энтеровирусов.
- Серотипы: Брунгильд (Россия), Лангсинг и Леон

Патогенез

- Стадия интестинальная
- Стадия виремии
- Стадия нервная (проникновение через ГЭБ)

Клиника

- 4 реакции на вирус
- Субклиническая форма (развитие иммунитета без проявлений болезни)
- Abortивная форма (симптомы общей и кишечной инфекции без неврологических проявлений)
- Менингеальная форма.
- Паралитическая форма.

Паралитическая форма

- Продромальный период
- Предпаралитический период
- Спинальная форма
- Понтинная форма
- Бульбарная форма

Лечение

- Покой
- Люмбальная пункция
- Конечности в физиологическом положении
- ИВЛ

Профилактика

- Вакцина Солка (1952) из убитых формалином вирусов полиомиелита
- Вакцина Сэйбина (1957)
- Поливалентная вакцина из живых аттенуированных штаммов.
Принимается перорально.