

О.Н. Новицкая¹, Т.П. Филиппова², Ю.Н. Быков², И.В. Загорская¹**ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ С ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**¹ Иркутский областной противотуберкулезный диспансер (Иркутск)² Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

На основании комплексного обследования 191 больного с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом центральной нервной системы выявлены прогностически значимые в отношении летального исхода критерии — наличие менингоэнцефалита, потребление наркотических веществ, выявление ВИЧ-инфекции более чем 5 лет назад, резкое снижение количества CD-лимфоцитов, локализация туберкулеза в 3 и более органах, вовлеченность в специфический процесс разных групп лимфатических узлов, поражение ЦНС на фоне ранее леченного туберкулеза легких, выраженные воспалительные сдвиги в гемограмме, развитие заболевания в рамках синдрома восстановления иммунной системы при приеме АРВТ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, центральная нервная система

FACTORS, INFLUENCING DEATH RATE OF PATIENTS WITH HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEMO.N. Novitskaya¹, T.P. Philippova², J.N. Bykov¹, I.V. Zagorskaya¹¹ Irkutsk Regional Tuberculosis Hospital, Irkutsk² Irkutsk State Medical University, Irkutsk

On the basis of the integrated survey of 191 patients with HIV-associated tuberculosis of central nervous system, revealed prognostically significant criteria — availability of meningo-encephalitis, use of drugs, HIV-infection revealed more than 5 years ago, sharp decline of CD-lymphocytes number, localization of tuberculosis in 3 or more organs, involvement of the different groups of lymph nodes in the specific process, the affection of CNS on the background of earlier treated pulmonary tuberculosis, expressed inflammatory changes in blood picture, development of disease in the recovery of the immune system syndrome with ART.

Key words: HIV-infection, tuberculosis, central nervous system

Одной из основных причин происходящего роста заболеваемости туберкулезом (ТБ) в мире является быстрое распространение ВИЧ-инфекции [1, 2, 3]. Эта закономерность обусловлена патогномичным для ВИЧ-инфекции резким снижением количества CD⁴⁺-лимфоцитов — основных индукторов противотуберкулезного иммунитета, вследствие чего зараженные вирусом иммунодефицита лица приобретают высокий риск заболевания туберкулезом.

В последние годы, в связи с расширением группы больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и, соответственно — с выраженным иммунодефицитом, происходит рост числа случаев туберкулеза центральной нервной системы (ЦНС), который протекает крайне тяжело, требует длительного многостороннего лечения и, тем не менее, в 70–80 % случаев приводит к летальным исходам [4–8]. При этом факторы, способствующие смерти больных, остаются малоизученными.

Целью исследования явилось выявление факторов риска в отношении летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом ЦНС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 191 ВИЧ-инфицированного больного туберкулезом ЦНС, лечившегося в стационаре Иркутского областного противотуберкулезного диспансера (ИОПТД) в 2002–2009 гг. На обследование отбирались все по-

ступающие в стационар больные со специфическим поражением ЦНС в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

В соответствии с результатами лечения, обследованные пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу (55 чел.) составили больные, у которых результатом специфической терапии явилось излечение туберкулеза, 2-я группа была сформирована из 136 больных, умерших на фоне противотуберкулезной терапии. Группы были сопоставимыми по возрастному-половому составу: в обеих группах преобладали лица мужского пола ($70,9 \pm 6,1$ % и $82,4 \pm 3,4$ %, соответственно, $p > 0,05$), средний возраст пациентов составил $30,4 \pm 1,0$ и $29,8 \pm 0,5$ года, соответственно ($p > 0,05$).

Проводился анализ результатов клинико-анамнестических, рентгенологических и лабораторных методов обследования, полученных в течение первых дней с момента поступления пациентов в стационар.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ «STASTICA 6.0» и включала расчет средних значений, средне-квадратичного отклонения, ошибки средних абсолютных и относительных величин показателей, достоверности различий показателей по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что больные туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией поступают

в стационар ИОПТД с 1999 г., больные с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ЦНС — с 2002 г., имеется неравномерная тенденция к расширению обеих групп (рис. 1).

Летальность больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ЦНС в течение анализируемого периода времени варьировала в пределах 25–87 %, во много раз превышая аналогичный показатель в группе ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезом других локализаций (рис. 2).

У обследованных нами пациентов были выделены следующие клинические формы специфических поражений ЦНС: туберкулезный менингит (ТМ), туберкулезный менингоэнцефалит (ТМЭ), туберкулезный менингомиелит/менингоэнцефа-

ломиелит (ТММ), туберкулема головного мозга (ТГМ). Из них, суммарно за весь изученный период времени наиболее часто встречающейся формой заболевания был ТМ, который диагностировался у 60 % обследованных больных. Реже, у 37,6 % пациентов, выявлялся МЭ. Наиболее редкими формами явились ТММ и ТГМ (1,8 и 0,6 % случаев, соответственно). Динамическое изменение клинической структуры туберкулеза ЦНС можно расценить как неблагоприятное из-за ежегодного увеличения удельного веса менингоэнцефалита — наиболее тяжелой клинической формы туберкулеза ЦНС (табл. 1).

Эти данные позволяют предположить, что возрастание показателя летальности больных с

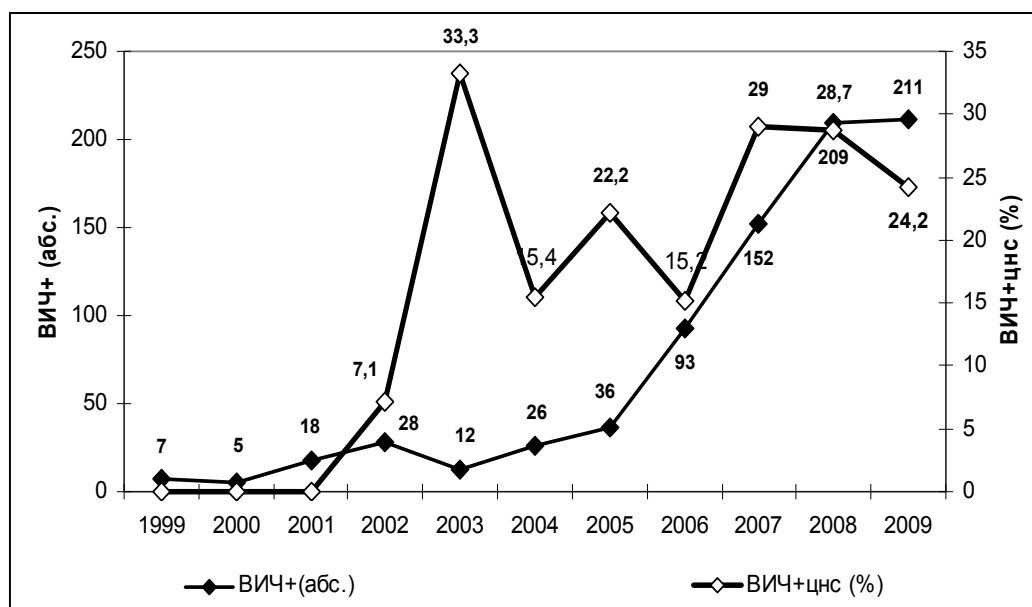


Рис. 1. Динамика абсолютного количества ВИЧ-инфицированных (ВИЧ+) больных и удельного веса (%) больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ЦНС (ВИЧ+ЦНС), лечившихся в стационаре ИОПТД в 1999–2009 гг.

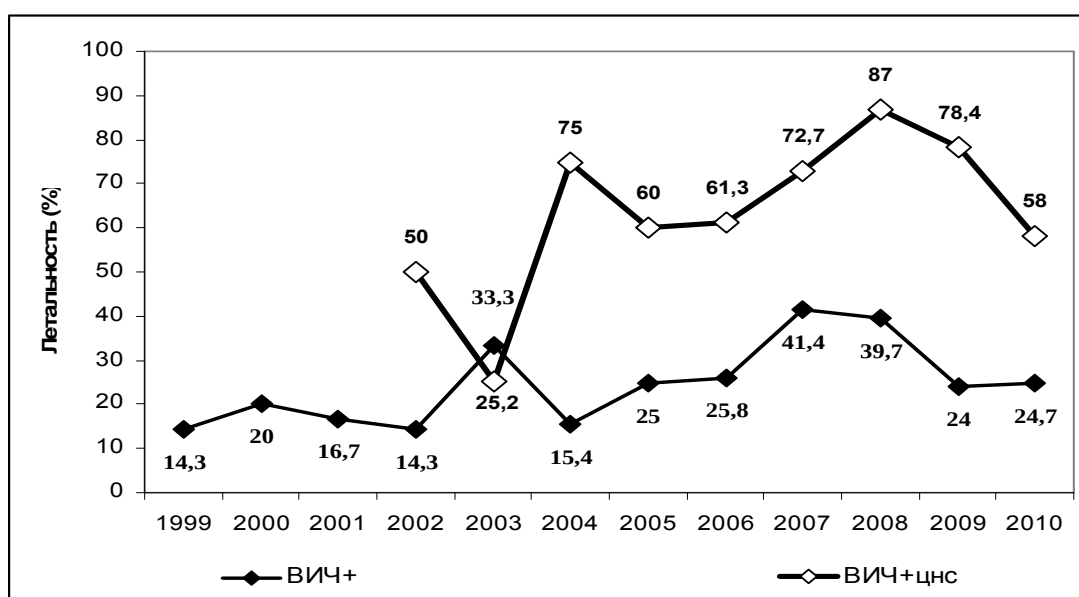


Рис. 2. Сравнительная динамика показателя летальности (%) ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезом ЦНС (ВИЧ+ЦНС) и ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезом других локализаций (ВИЧ+) в стационаре ИОПТД в 1999–2010 гг.

Таблица 1

Динамика клинической структуры туберкулеза ЦНС в период 2002–09 гг.

Годы	ТМ (%)	ТМЭ (%)	ТММ (%)	ТГМ (%)
2002	50,0	50,0	0	0
2003	100,0	0	0	0
2004	75,0	0	0	25,0
2005	80,0	20,0	0	0
2006	84,6	15,4	0	0
2007	79,5	18,2	2,3	0
2008	47,8	50,0	2,2	0
2009	41,2	56,9	1,5	0

Таблица 2

Значимые прогностические критерии исхода заболевания у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ЦНС

Критерии	Группы больных		Достоверность различий (p)
	1 – излеченные (n = 55)	2 – умершие (n = 136)	
Диагноз туберкулезного менингоэнцефалита (%)	27,3 ± 6,0	46,3 ± 4,3	< 0,01
Длительность ВИЧ-инфицирования до развития туберкулеза ЦНС (лет)	3,4 ± 0,045	5,55 ± 0,29	< 0,001
Получали лечение до развития туберкулеза ЦНС (%)	30,9 ± 6,0	n = 85 62,5 ± 4,2	< 0,001
Наркопотребители (%)	72,7 ± 6,0	87,5 ± 3,0	< 0,05
Туберкулезное поражение лимфатической системы (%)	21,8 ± 5,5	44,9 ± 4,2	< 0,001
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (%)	5,5 ± 3,1	29,4 ± 3,9	< 0,001
Туберкулез периферических лимфатических узлов (%)	1,8 ± 1,8	8,8 ± 2,4	< 0,01
Количество СД ⁴⁺ (×10 ⁹ /л)	0,214 ± 0,082	0,079 ± 0,007	< 0,001
Количество локализаций туберкулеза (абс.)	2,3 ± 0,1	3,2 ± 0,14	< 0,001
Содержание палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови (%)	5,1 ± 0,5	8,2 ± 0,5	< 0,001
Содержание лимфоцитов в периферической крови (%)	21,3 ± 1,58	16,0 ± 1,0	< 0,01
СОЭ (мм/ч)	35,9 ± 2,6	41,9 ± 1,7	< 0,05
Развитие туберкулеза ЦНС в рамках синдрома восстановления иммунной системы (%)	1,8 ± 2,0	11,8 ± 2,8	< 0,01

туберкулезом ЦНС в значительной степени определяется ухудшением клинической структуры заболевания. Действительно, дальнейшее исследование показало, что диагноз ТМЭ ассоциировался с летальностью больных, поскольку в группе умерших встречался почти в 2 раза чаще, чем среди пациентов с благоприятным исходом терапии (табл. 2). ТМ наоборот, чаще диагностировался у больных 1-й группы, а наличие ТММ или ТГМ не отразилось на результатах лечения пациентов (табл. 2). Существенное отрицательное влияние на течение болезни оказала приверженность больных к употреблению психоактивных препаратов (табл. 2).

Пациенты с разными исходами заболевания различались и по времени, прошедшему от момента выявления ВИЧ-инфекции до развития туберкулеза ЦНС — этот период был продолжительнее у впоследствии умерших больных (табл. 2). Данная взаимосвязь, очевидно, обусловлена более выраженными изменениями иммунной системы у лиц, длительно болеющих ВИЧ-инфекцией, что подтверждается существенно меньшим содержанием

СД⁴⁺-лимфоцитов у больных 2-й группы (табл. 2). Выраженность иммунодепрессии нашла отражение и в клинических характеристиках туберкулезного процесса, который у больных 2-й группы носил преимущественно генерализованный характер, в то время как в 1-й группе преобладали сочетанные формы заболевания с поражением не более 2 органов (табл. 2). Особенно показательным в этом плане признаком можно считать вовлеченность в специфический процесс различных групп лимфатических узлов, поражение которых достоверно чаще определялось у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (табл. 2).

Тяжесть иммунодефицита проявилась также и в том, что туберкулез ЦНС у большинства больных 2-й группы развивался в рамках обострения ранее излеченного легочного процесса, в то время как в 1-й группе таких больных было существенно меньше (табл. 2).

Рассмотренные группы различались и по значениям некоторых показателей периферической крови — относительному количеству палочкоядерных

нейтрофилов и величине СОЭ (табл. 2). Характер этих различий свидетельствует об исходно большей выраженности остроты воспалительных реакций у больных с неблагоприятным исходом заболевания.

Антиретровирусную терапию (АРВТ) в группах получали $23,6 \pm 5,7\%$ и $21,3 \pm 3,5\%$ больных, соответственно ($p > 0,05$). Однако у более значительного числа пациентов с неблагоприятным исходом заболевания развитие туберкулеза ЦНС было зарегистрировано на фоне начального этапа приема АРВТ в рамках синдрома восстановления иммунной системы (табл. 2). Известно, что этот синдром развивается в течение 3 месяцев от начала АРВТ и проявляется в резком повышении количества CD⁴⁺-лимфоцитов, на фоне которого начинается бурная реакция организма на различные инфекции, в числе — на микобактерии туберкулеза [8]. Развитие туберкулеза у части обследованных нами больных было зарегистрировано именно через 1–3 месяца от момента старта антиретровирусной терапии и сопровождалось характерной реакцией иммунной системы, что позволило рассматривать специфический процесс как одно из проявлений синдрома иммунной реконструкции.

Состав ликвора у больных с разными результатами лечения достоверно не различался: цитоз, в среднем, составил $680,1 \pm 193,6$ и $518,7 \pm 122,5$ кл/мкл, соответственно, содержание белка — $1,24 \pm 0,139$ и $1,46 \pm 0,09$ г/л, соответственно, глюкозы — $1,92 \pm 0,11$ и $1,73 \pm 0,07$ ммоль/л, соответственно, хлоридов $107,6 \pm 2,14$ и $110,2 \pm 1,36$ ммоль/л, соответственно ($p_{1,2,3,4} > 0,05$).

Группы не различались и по частоте лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) — лекарственно-резистентные формы возбудителя определялись у $79,2 \pm 8,8\%$ и $85,7 \pm 4,7\%$ больных, соответственно ($p > 0,05$). Однако следует отметить, что исследование лекарственной чувствительности было проведено только у 41,9 % обследованных пациентов, поскольку у большинства из них МБТ выделить не удалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве прогностических критериев неблагоприятного исхода заболевания у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ЦНС могут рассматриваться: наличие менингоэнцефалита, потребление наркотических веществ, выявление ВИЧ-инфекции более чем 5 лет назад, резкое снижение количества CD-лимфоцитов, локализация туберкулеза в 3 и более органах, вовлеченность

в специфический процесс разных групп лимфатических узлов, поражение ЦНС на фоне ранее леченного туберкулеза легких, выраженные воспалительные сдвиги в гемограмме, развитие заболевания в рамках синдрома восстановления иммунной системы при приеме АРВТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батыров Ф.А., Щелканова А.И., Карпенко А.И. и др. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, у больных туберкулезной клинической больницы № 7 г. Москвы // Научные труды к 80-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы, 10-летию Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. — 2007. — С. 145–152.
2. Корнилова З.Х., Зюзя Ю.Р., Алексеева Л.П. и др. Клинико-морфологические особенности течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции // Проблемы туберкулеза. — 2008. — № 10. — С. 13–20.
3. Михайлова Л.А., Шинкарева И.Г., Фролова О.П. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции и туберкулезу // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. — 2010. — № 9. — С. 2–11.
4. Пантелеев А.М., Иванов А.К. Роль лимфатической системы при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: матер. научно-практ. конф. с междунар. уч. — М., 2007. — С. 71.
5. Супрун Т.Ю., Савина Т.А. Структура туберкулеза внелегочных локализаций по материалам Городской туберкулезной больницы № 2 Санкт-Петербурга и проблемы оказания медицинской помощи // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 7. — С. 12–15.
6. Шиян С.В. Факторы неблагоприятного исхода туберкулеза оболочек мозга и центральной нервной системы у ВИЧ-позитивных пациентов на основе многофакторного дисперсионного анализа // Міжнар. неврол. журн. — 2009. — № 3. — С. 85–88.
7. Хальфин Р.А. Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний (туберкулеза, вирусных гепатитов и ИППП) у взрослых и подростков, больных ВИЧ-инфекцией. (Методические рекомендации МЗ и СР РФ). — 2006. — 24 с.
8. Bernaerts A., Vanhoenacker F.M., Parizel P.M., Van Goethem J.W.M. et al. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings // Eur. Radiol. — 2003. — Vol. 13, N 8. — P. 1876–1890.

Сведения об авторах

Новицкая Ольга Николаевна — к.м.н., заведующий отделением легочного туберкулеза № 2 ГУЗ «Иркутский областной противотуберкулезный диспансер»

Филиппова Татьяна Павловна — д.м.н., заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (тел.: 89148947135; e-mail: filippova_03@bk.ru)

Быков Юрий Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Загорская Ирина Владимировна — врач отделения легочного туберкулеза № 2 ГУЗ «Иркутский областной противотуберкулезный диспансер»