

О.Н. Новицкая, Т.П. Филиппова, О.В. Каня

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ С ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)  
Иркутский областной противотуберкулезный диспансер (Иркутск)  
Иркутское областное патологоанатомическое бюро (Иркутск)*

*Для выявления факторов риска в отношении летального исхода проведено изучение данных аутопсии 550 умерших ВИЧ-инфицированных больных, а также – данных анамнеза, клинико-лабораторных, рентгенологических и бактериологических исследований у 117 умерших и 74 выживших ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезом центральной нервной системы. Исследование показало, что туберкулезные менингиты и менингоэнцефалиты являются основной причиной летальности ВИЧ-инфицированных больных с патологией центральной нервной системы. Прогностически неблагоприятными критериями ВИЧ-ассоциированного туберкулеза центральной нервной системы являются: длительность ВИЧ-инфицирования свыше 5 лет, поражение головного мозга у ранее получавших противотуберкулезные препараты пациентов, вовлечение в специфический процесс лимфатических узлов, сочетанное поражение 3 и более органов, низкий уровень CD<sup>4+</sup>-клеток и выраженные воспалительные сдвиги в периферической крови.*

**Ключевые слова:** туберкулез центральной нервной системы, ВИЧ-инфекция, ликвор, диагностика

## FACTORS INFLUENCING ON THE LETHALITY OF PATIENTS WITH HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS OF CNS

O.N. Novitskaya, T.P. Filippova, O.V. Kanya

*Irkutsk State Medical University  
Irkutsk Regional Tuberculosis Dispensary  
Irkutsk Regional Bureau of Morbid Anatomy*

*To reveal the risk factors of lethal outcome there was performed a study of 550 dead HIV-infected patients' autopsy data, and also the data of past medical history, of laboratory, X-ray and bacteriological tests from 117 died and 74 survived HIV-infected patients with the TB of central nervous system. The study showed that TB meningitis and meningoencephalitis are the main cause of death of HIV-infected patients with nervous system pathology. Prognostically unfavorable criteria of HIV-associated TB of central nervous system are: duration of HIV-infection more than 5 years, brain lesion in patients who have earlier received anti-TB drugs, involvement of lymph nodes into the specific process, combined lesion of 3 and more organs, low CD<sup>4+</sup>-count, evident inflammatory shift in peripheral blood.*

**Key words:** TB of central nervous system, HIV-infection, lethality

Развитие туберкулеза на фоне прогрессирующего иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, часто проявляется в виде поражения центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2, 3]. Тяжелое течение туберкулеза ЦНС, усугубляющееся параллельным развитием ВИЧ-инфекции, обуславливает высокую частоту летальных исходов в этой клинической группе, однако структура летальности и факторы, способствующие смерти больных, остаются малоизученными [4, 5].

**Целью исследования** явилось изучение удельного веса туберкулеза ЦНС в структуре летальности ВИЧ-инфицированных больных в Иркутской области и выявление факторов риска в отношении летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом ЦНС.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе исследования была изучена распространенность патологии ЦНС по результатам аутопсийного материала 550 умерших ВИЧ-

инфицированных больных, которые были подвергнуты патологоанатомическому вскрытию в Иркутском областном патологоанатомическом бюро в 2005 – 2010 гг. На исследование отбирались все умершие пациенты, имевшие в анамнезе ВИЧ-инфекцию.

На втором этапе работы анализировались данные анамнеза, клинических, лабораторных, рентгенологических и бактериологических исследований, полученных у 191 ВИЧ-инфицированного больного туберкулезом центральной нервной системы. На исследование отбирались все поступающие в стационар Иркутского областного противотуберкулезного диспансера (ИОПТД) в 2002 – 2009 гг. больные с этой сочетанной патологией. Для выявления факторов риска в отношении летального исхода все обследованные были разделены на две группы: 1 группу (117 чел.) составили больные, умершие на фоне противотуберкулезной терапии в период стационарного лечения или вскоре после выписки, 2 группа была сформирована из 74

больных, у которых результатом специфической терапии явилось излечение туберкулеза.

Группы были сопоставимыми по возрастному-половому составу – в обеих группах преобладали лица мужского пола ( $70,9 \pm 6,1$  и  $82,4 \pm 3,4$  %,  $p > 0,05$ ), средний возраст пациентов составил  $30,4 \pm 1,0$  и  $29,8 \pm 0,5$  лет, соответственно ( $p > 0,05$ ).

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

Анализ аутопсийного материала показал, что патология ЦНС различной этиологии явилась причиной смерти 241 (43,8 %) ВИЧ-инфицированного больного. Динамика удельного веса умерших больных этой группы была следующей: 2005 г. – 11,1 %, 2006 г. – 33,3 %, 2007 г. – 34,7 %, 2008 г. – 43,9 %, 2009 г. – 49,4 %, 2010 г. – 49,6 %.

Структура летальности ВИЧ-положительных пациентов с патологией ЦНС по этиологическому признаку за весь анализируемый отрезок времени характеризовалась преобладанием удельного веса туберкулеза, явившегося причиной смерти 170 ( $70,5 \pm 2,9$  %) больных этой группы (табл. 1). В меньшей степени поражение ЦНС имело герпетическую ( $13,7 \pm 2,2$  %;  $P_{1-2} < 0,001$ ), криптококковую ( $5 \pm 1,4$  %;  $P_{1-3} < 0,001$ ), кандидозную (3,3 %), менингококковую (2,1 %), токсоплазмозную (1,5 %) или неясную этиологию (3,9 %) (табл. 1).

Следует отметить, что удельный вес смертей от туберкулезного поражения ЦНС (среди всех умерших от патологии ЦНС) в разные годы оставался стабильно высоким, составив в 2005 г. – 100 %, в 2006 г. – 75,1 %, в 2007 г. – 74,2 %, в 2008 г. – 70 %, в 2009 г. – 72,5 %, в 2010 г. – 65,7 % (табл. 1).

У обследованных пациентов определялись следующие клинические формы туберкулеза ЦНС:

туберкулезный менингит, туберкулезный менингоэнцефалит и туберкулезный менингомиелит/менингоэнцефаломиелит.

Анализ клинической структуры туберкулеза ЦНС в сравниваемых группах показал, что высокая летальность ассоциирована с развитием туберкулезного менингоэнцефалита, который достоверно чаще, в  $46,3 \pm 4,3$  % случаев, встречался в группе умерших, в то время как во 2-й группе эта форма заболевания выявлена у  $27,3 \pm 6,0$  % больных ( $p < 0,01$ ). Туберкулезный менингит, наоборот, выявлен у меньшего количества больных 1-й группы ( $50,7 \pm 4,3$  % и  $70,9 \pm 6,1$  % больных, соответственно,  $p < 0,01$ ). По удельному весу менингоэнцефаломиелита, который диагностировался у  $1,8 \pm 1,8$  и  $2,9 \pm 1,4$  % больных, соответственно, группы достоверно не различались ( $p > 0,05$ ).

Анамнестические данные свидетельствовали о том, что у больных 1-й группы время от момента выявления ВИЧ-инфекции до диагностики туберкулезного поражения ЦНС было достоверно длительнее –  $5,6 \pm 0,3$  года (во 2-й группе –  $3,4 \pm 0,5$  года,  $p < 0,001$ ). Среди умерших пациентов было больше наркопотребителей ( $87,5 \pm 3,0$  и  $72,7 \pm 6,0$  %, соответственно,  $p < 0,05$ ).

При анализе клинико-рентгенологических и лабораторных данных, были выявлены достоверные межгрупповые различия в количестве  $CD4^+$ -клеток, которых было достоверно меньше у больных 1-й группы ( $0,079 \pm 0,007$  и  $0,214 \pm 0,082 \times 10^9/л$ , соответственно,  $p < 0,001$ ).

У большинства больных обеих рассмотренных групп определялись сочетанные процессы, однако по числу локализаций заболевание в 1-й группе носило более распространенный характер с поражением  $3,2 \pm 0,14$  органа (во 2-й группе –  $2,3 \pm 0,1$  органа,  $p < 0,001$ ). Среди умерших пациентов достоверно чаще (у  $44,9 \pm 4,7$  % больных) выявлялось вовлечение в процесс различных групп лимфатических узлов (во 2-й группе – у  $21,8 \pm 5,5$  % больных,  $p < 0,001$ ). В том числе у больных 1-й группы чаще определялось поражение внутри-

Таблица 1  
Структура летальности ВИЧ-инфицированных больных с патологией ЦНС

Годы	2005		2006		2007		2008		2009		2010		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
туберкулез ЦНС	1	100	9	75,1	26	74,2	35	70	55	72,5	44	65,7	170	70,5
герпетический менингит	0	0	1	8,3	3	8,6	5	10	14	18,4	10	14,8	33	13,7
гнойный менингит	0	0	0	0	3	8,6	1	2	0	0	1	1,5	5	2,1
кандидозный менингит	0	0	1	8,3	0	0	0	0	2	2,6	5	7,5	8	3,3
криптококковый менингит	0	0	0	0	2	5,7	8	16	0	0	2	3	12	5,0
некротический энцефалит неясной этиологии	0	0	0	0	1	2,9	1	2	4	5,2	2	3	8	3,3
токсоплазмоз	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,3	3	4,5	4	1,7
гранулематозный менингит	0	0	1	8,3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,4
Итого	1	100	12	100	35	100	50	100	76	100	67	100	241	100

грудных (в  $29,4 \pm 3,9\%$  случаев, среди выживших - в  $5,5 \pm 3,1\%$  случаев,  $p < 0,001$ ) и периферических (в  $8,8 \pm 2,4\%$  случаев, во 2 группе - в  $1,8 \pm 1,8\%$  случаев,  $p < 0,01$ ).

Группы различались и по значениям некоторых показателей периферической крови - относительному количеству палочкоядерных нейтрофилов ( $8,2 \pm 0,5$  и  $5,1 \pm 0,5\%$ , соответственно,  $p < 0,001$ ) и показателю СОЭ ( $41,9 \pm 1,7$  и  $35,9 \pm 2,6$  мм/ч, соответственно,  $P < 0,05$ ). Характер этих различий свидетельствует о большей выраженности остроты специфического воспаления у больных с неблагоприятным исходом заболевания.

Состав ликвора у больных изучаемых групп достоверно не различался по выраженности отклонений в количестве показателей: плеоцитоз в группах составил  $518,7 \pm 122,5$  и  $680,1 \pm 193,6$  кл/мкл, соответственно ( $p > 0,05$ ), содержание белка -  $1,46 \pm 0,09$  и  $1,24 \pm 0,139$  г/л, соответственно ( $p > 0,05$ ), глюкозы -  $1,73 \pm 0,07$  и  $1,92 \pm 0,11$  ммоль/л, соответственно ( $p > 0,05$ ), уровень хлоридов -  $110,2 \pm 1,36$  и  $107,6 \pm 2,14$  ммоль/л, соответственно ( $p > 0,05$ ).

Группы не различались и по отношению к использованию антиретровирусной терапии, которую получали  $21,3 \pm 3,5\%$  больных 1-й группы и  $23,6 \pm 5,7\%$  2-й группы ( $p > 0,05$ ).

Анализ лекарственной чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам был проведен только у  $41,9\%$  больных, поскольку у остальных пациентов из-за тяжести состояния получить материал для исследования не удалось. Лекарственно-устойчивые формы возбудителя определялись у  $85,7 \pm 4,7\%$  больных 1-й группы и у  $79,2 \pm 8,8\%$  больных 2-й группы ( $p > 0,05$ ). Микобактерии с множественной лекарственной устойчивостью несколько чаще встречались в группе умерших больных ( $41,1 \pm 7,0\%$ ), но достоверных различий в значениях показателя получено не было (во 2-й группе - у  $25,0 \pm 9,0\%$  больных,  $p > 0,05$ ).

Кроме того, в группе умерших зарегистрировано достоверно большее число больных с развитием туберкулеза ЦНС на фоне уже существующего легочного процесса, по поводу которого больные

получали ранее противотуберкулезные препараты ( $62,5 \pm 4,2\%$  и  $30,9 \pm 6,0\%$  больных, соответственно,  $p < 0,001$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туберкулезные менингиты и менингоэнцефалиты являются основной причиной летальности ВИЧ-положительных больных с патологией ЦНС.

Прогностически неблагоприятными критериями туберкулеза ЦНС, развивающегося на фоне ВИЧ-инфекции, являются: длительность ВИЧ-инфицирования свыше 5 лет, поражение ЦНС у ранее получавших противотуберкулезные препараты пациентов, вовлечение в специфический процесс лимфатической системы, низкий уровень CD4<sup>+</sup>-клеток и выраженные воспалительные сдвиги в периферической крови, сочетанное поражение 3 и более органов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Пантелеев А.М., Савина Т.А., Супрун Т.Ю. Внегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2007. - № 7. - С. 16 - 19.
2. Покровский В.В., Ладная Н.Н. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2005. - № 10. - С. 3 - 12.
3. Супрун Т.Ю., Савина Т.А. Структура туберкулеза внегочных локализаций по материалам Городской туберкулезной больницы №2 Санкт-Петербурга и проблемы оказания медицинской помощи // Пробл. туберкулеза и болезней легких. - 2007. - № 7. - С. 12 - 15.
4. Шарифулина Н.А., Аитов К.А., Яковенко О.Н. Разнообразие летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией в терминальной стадии заболевания в Иркутской области // Журнал инфекционной патологии. - 2010, Т. 17. - № 1 - 2. - С. 34 - 37.
5. Шиян С.В. Факторы неблагоприятного исхода туберкулеза оболочек мозга и центральной нервной системы у ВИЧ-позитивных пациентов на основе многофакторного дисперсионного анализа // Міжнар. неврол. ж. - 2009. - № 3. - С. 85 - 88.

### Сведения об авторах

**Новицкая Ольга Николаевна** - к.м.н., заведующий отделением легочного туберкулеза № 2 ГУЗ «Иркутский областной противотуберкулезный диспансер» (664039, г. Иркутск, ул. Терешковой, 59; тел./факс (3952) 38-73-41)

**Филиппова Татьяна Павловна** - д.м.н., заведующий кафедрой физиопульмонологии ГОУ ВПО ИГМУ (664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1; тел.: 89148947135; e-mail: filippova\_03@bk.ru)

**Каня Олег Витославович** - заведующий отделением патологоанатомических вскрытий ГУЗ «Иркутское областное патологоанатомическое бюро» (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел. 38-53-06, 38-53-62)