

Т.П. Филиппова¹, О.Н. Новицкая², Ю.Н. Быков¹, И.В. Загорская²

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

¹ Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

² Иркутский областной противотуберкулезный диспансер (Иркутск)

На основании анализа источников литературы показано, что в Российской Федерации активно развивается эпидемия ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Расширение контингента больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции привело к возрастанию распространенности туберкулеза центральной нервной системы, развитие которого на фоне иммунодефицита характеризуется нетипичным течением и высокой летальностью, что повышает актуальность всестороннего изучения больных с данной патологией.

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

THE MODERN PROBLEMS OF EPIDEMIOLOGICAL, CLINICALS AND DIAGNOSTICS OF HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM

T.P. Philippova¹, O.N. Novitskaya², J.N. Bykov¹, I.V. Zagorskaya²

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk

² Irkutsk Regional Tuberculosis Hospital, Irkutsk

The expansion of the contingent patient with HIV-associated tuberculosis is indicative of active involvement of the Russian Federation in epidemic HIV/TB. Increase the number sick with late stages HIV-infections leads to natural growing HIV-associated tuberculosis of the central nervous system. Given pathology is characterized by unrepresentative current and high fatality that raises urgency of the all-round study sick this groups.

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

Туберкулез (ТБ) является одной из главных медицинских и социальных проблем во всем мире [26, 27, 31]. По оценкам экспертов ВОЗ, в 2009 г. заболевание было зарегистрировано у 9 млн. жителей мирового сообщества, проживающих преимущественно на территории 22 государств, в число которых входит и Россия [19, 34].

Эпидемия туберкулеза в Российской Федерации, первоначально обусловленная социальными переменами постсоветского периода [18], получила дальнейшее развитие благодаря стремительному распространению ВИЧ-инфекции [3, 5, 11]. По данным ВОЗ, с середины первого десятилетия XXI века на территории РФ фиксируются самые высокие темпы заболеваемости ВИЧ-инфекцией в мире [34]. К концу 2009 г. в нашей стране зарегистрировано 454813 человека, инфицированных вирусом иммунодефицита (320,5 на 100 тыс.), и 62345 новых случаев ВИЧ-инфекции (43,9 на 100 тыс.) [10]. Столь масштабное вовлечение населения страны в эпидемический процесс, характеризующийся поражением CD4⁺-лимфоцитов — основных клеток противотуберкулезной защиты организма человека, на фоне существующего в России огромного резервуара туберкулезной инфекции привело к формированию эпидемии ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (ВИЧ/ТБ) [8].

Активное развитие эпидемии коинфекции в РФ демонстрируется следующими фактами: на сегодняшний день туберкулез как вторичное заболевание развивается у 40 — 78 % ВИЧ-инфицированных больных [23] и наоборот — около 10 % новых

случаев туберкулеза выявляется среди пациентов с ВИЧ-инфекцией [8]. Число больных с микст-инфекцией с 2004 г. по 2009 г. увеличилось в 6,5 раза и достигло 20755 человек, что в пересчете на 100 тыс. составляет 14,6 [22].

В последние годы закономерности распространения коинфекции ВИЧ/ТБ начали изменяться из-за неуклонного роста числа больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. В частности, происходит ежегодное увеличение доли тяжелых полиорганных процессов и резкое возрастание случаев внелегочного туберкулеза, удельный вес которых у пациентов с выраженным иммунодефицитом повысился до 50 — 70 % [1]. В рамках этой тенденции особенно настораживает факт ежегодного расширения группы больных с туберкулезом центральной нервной системы (ЦНС), который протекает крайне тяжело, требует длительного многостороннего лечения и, тем не менее, в подавляющем большинстве случаев приводит к смерти больных [4, 14, 20, 32].

На сегодняшний день, не менее чем у 10 % госпитализируемых в инфекционные стационары ВИЧ-инфицированных пациентов регистрируются различные патологические процессы в ЦНС, среди которых лидирующие позиции — до 34,7 % — занимают церебральный токсоплазмоз, нередко сочетающийся с цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией, и туберкулез (16 — 32 %) [8, 14, 17].

Развитие ТМ на фоне тяжелого иммунодефицита привело к возрастанию показателя летальности больных до 36,8 — 98 % [2]. В интеграции с ростом

распространенности заболевания, это послужило основой для превалирования специфической патологии ЦНС в ряду причин смерти больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Доля ТМ в структуре смертности больных этой группы на современном этапе достигает 30–45 % [25], что в значительной степени обусловлено поздней диагностикой заболевания.

Туберкулез ЦНС во все времена считался труднодиагностируемым заболеванием из-за чрезвычайного многообразия вариантов его течения. Характерными для ТМ диагностическими критериями традиционно считаются наличие длительного продромального периода от 1 до 4 недель, постепенное развитие менингеального и интоксикационного синдромов, раннее присоединение базальной неврологической симптоматики с преимущественным поражением 3, 6 и 8 (реже — 9, 10 и 12) пар черепно-мозговых нервов и характерная картина ликвора [21]. К наиболее достоверным из этих критериев был отнесен состав цереброспинальной жидкости в виде повышения содержания белка, снижения концентрации хлоридов и сахара, умеренного лимфоцитарного плеоцитоза [20].

В последние годы, в связи с развитием туберкулеза ЦНС на фоне иммунодефицита, значение клинко-лабораторных методов диагностики ТМ оказалось под сомнением. Сведения из литературных источников по этому вопросу неоднозначны — наряду с данными о том, что ВИЧ-инфекция не влияет на клинические проявления ТМ, имеется и информация противоположного характера [12, 17].

Так, Л.Э. Панкратова и соавт. (2009) указывают на наличие у больных ВИЧ-ассоциированным ТМ классического типа постепенного развития заболевания с плавным подъемом температуры тела до 38–40 °С, выраженных менингеальных знаков и смешанного умеренного — до 426 клеток — цитоза ликвора [12]. По данным В.Н. Бондаренко и Д.Ю. Рузанова (2008), для больных данной категории характерно острое или острейшее начало болезни с нарушением сознания, стойким изменением поведенческих реакций на фоне отсутствия или малой выраженности менингеальных симптомов и типичного состава ликвора [2]. В.Ю. Вигриянов и соавт. (2011), наоборот, выявили у большинства больных этой группы нехарактерный высокий нейтрофильный плеоцитоз [4]. Можно полагать, что разноречивость представленных данных связана с недостаточным объемом проанализированного фактического материала и свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения диагностических критериев ТМ на современном этапе.

Самым патогномичным для ТМ, безусловно, является обнаружение в ликворе МБТ [21], но ценность этого метода нивелируется редким выявлением возбудителя, не превышающим 12,5–38,3 % [20]. Появление молекулярных методов обнаружения ДНК микобактерий, к которым относится полимеразная цепная реакция, позволило лишь незначительно повысить диагностическую роль выявления МБТ для больных с туберкулезом ЦНС [17].

К передовым методам диагностики туберкулезного менингоэнцефалита в настоящее время относятся компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография головного мозга [28, 29, 30]. Однако информативность этих методов для подтверждения диагноза менингита существенно ниже и, кроме того, высокая стоимость соответствующего оборудования делает КТ/МРТ малодоступными для пациентов небольших специализированных стационаров в РФ.

В случае выявления менингита неясной этиологии, высокую ценность для подтверждения специфической природы болезни имеет информация о развитии ТМ преимущественно в рамках генерализации туберкулезного процесса с поражением до семи органов [2, 14]. При этом наиболее часто — в 41 % случаев, обнаруживается специфическая патология внутригрудных лимфатических узлов, удельный вес которой увеличивается до 91,9 % у больных с уровнем CD⁴⁺ ниже 200 кл/мкл [6, 14]. Несколько реже выявляется поражение мезентериальных, периферических лимфатических узлов (в 59,4 % и 22,3 %, соответственно) и селезенки (29,6 %) [13, 14, 15]. Следует отметить, что гиперплазия лимфатических узлов внутригрудных групп достаточно четко визуализируется при КТ, а лимфатических узлов мезентериальной локализации — при ультразвуковом исследовании брюшной полости [15] и потому может служить дополнительным диагностическим критерием ТМ, развивающегося на фоне генерализованного процесса.

По мнению А.М. Пантелеева [13, 14, 15], выраженная «аденогенность» туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции является не только свидетельством иммунодепрессии, но и «краеугольным камнем» генерализации заболевания, которая происходит преимущественно лимфогенным путем. Казеозно-измененные лимфатические узлы становятся источником гематогенной диссеминации, которая вторична по отношению к лимфогенной и может приводить к развитию диссеминированных процессов в других органах, в частности — в оболочках мозга

Поражение легких также достаточно часто сопровождается специфической патологией ЦНС, однако у пациентов с коинфекцией характерная клиническая симптоматика туберкулеза легких может опережать появление локальных рентгенологических изменений на 3–14 недель, что снижает диагностическую ценность метода [9]. Эта закономерность обусловлена особенностями патоморфологической картины туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [13, 16]. К числу таких особенностей относится утрата специфичности морфологической картины воспаления из-за превалирования рентген-негативных альтеративно-экссудативных изменений над гранулематозными [7, 13, 16].

Таким образом, данные источников литературы свидетельствуют об активном вовлечении РФ в эпидемию ВИЧ/ТБ. Одним из неблагоприятных проявлений эпидемического процесса на совре-

менном этапе является увеличение распространенности туберкулеза ЦНС, который у больных с иммунодефицитом характеризуется тяжелым течением, частыми летальными исходами, изменением клинико-лабораторных проявлений, что затрудняет диагностику и повышает актуальность дальнейшего всестороннего изучения больных этой группы.

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. Бондаренко В.Н., Рузанов Д.Ю. Клиническое течение туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных больных // Украинський пульмонологічний журнал. — 2008. — № 4. — С. 21—24.
3. Ван Гемерт У., Юрасова Е., Якубовяк В. Мероприятия, реализуемые ВОЗ по борьбе с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Пробл. туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. — Бюллетень ВОЗ № 5. — М. — 2008. — С. 24—27.
4. Вигриянов В.Ю., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П., Поляков А.Н. Туберкулезный менингоэнцефалит на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 83—84.
5. Ерохин В.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Проблемы туберкулеза. — 2005. — № 10. — С. 20—27.
6. Зими́на В.Н., Васильева И.А., Батыров Ф.А., Яровая Ж.Ю. Особенности течения и эффективность лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Проблемы туберкулеза. — 2010. — № 3. — С. 23—26.
7. Корнилова З.Х., Зюзя Ю.Р., Алексеева Л.П., Пархоменко Ю.Г., Ерохин В.В. Клинико-морфологические особенности течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции // Проблемы туберкулеза. — 2008. — № 10. — С. 13—20.
8. Корнилова З.Х., Луконина И.В., Алексеева Л.П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и бол. легких. — 2010. — № 3. — С. 3—9.
9. Кузьмин О.А., Туркин Е.Н., Никитина Т.Н., Сергеева Е.Г. Туберкулез и ВИЧ-инфекция в Калининградской области // Проблемы туберкулеза. — 2005. — № 10. — С. 37—40.
10. 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.
11. Нанн П. Глобальный подход к борьбе с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом // Пробл. туб. — 2005. — № 10. — С. 13—15.
12. Панкратова Л.Э., Казимирова Н.Е., Волчкова И.Л. Течение туберкулезного менингита в современных условиях // Российский медицинский журнал. — 2009. — № 1. — С. 49—52.
13. Пантелеев А.М., Иванова А.К., Виноградова Е.Н. и др. Анализ летальности у больных туберкулезом и ВИЧ // Проблемы туберкулеза. — 2005. — № 10. — С. 46—48.
14. Пантелеев А.М., Супрун Т.Ю., Малашенков Е.А. и др. Особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных по материалам Городской туберкулезной больницы №2 // «Инфекционные болезни-2006»: альманах, посвященный 125-летию юбилею ГИБ № 30 им. С.П. Боткина. — СПб., 2007. — С. 150—154.
15. Пантелеев А.М., Иванов А.К. Роль лимфатической системы при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией». — М., 2007. — С. 71.
16. Пархоменко Ю.Г., Ерохин В.В., Зюзя Ю.Р. и др. Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе у умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа // Архив патологии. — 2007. — № 3. — С. 26—28.
17. Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И., Цветкова О.О. и др. Структура поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией специализированного отделения инфекционной больницы // Тер. архив. — 2010. — Т. 82, № 11. — С. 9—22.
18. Перельман М.И. Туберкулез в России // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 12. — С. 564—568.
19. Пикас О. Б., Петренко В. И. Состояние туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире, в Украине и в Киеве // Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции: сб. матер. — Гомель, 2011. — С. 192—194.
20. Полушкина Е.Е. Туберкулезный менингоэнцефалит. — 2007. — 212 с.
21. Туберкулез / под ред. А.Г. Хоменко. — М.: Медицина, 1996. — 494 с.
22. Фролова О.П., Белиловский Е.М., Шинкарева И.Г. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации и ее влияние на заболеваемость туберкулезом // Туберкулез в Российской Федерации. — 2009. — С. 87—97.
23. Фролова О.П., Белиловский Е.М., Шинкарева И.Г., Юрасова Е.Д. Туберкулез сочетанный с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез в Российской Федерации в 2009 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. — М., 2010. — 224 с.
24. Футер Д.С., Прохорович Е.В. Туберкулезный менингит у детей. — М., 1963. — 279 с.
25. Шарифулина Н.Л., 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.

26. Шилова М.В. Организация противотуберкулезной помощи в России и пути модернизации организационно-методического управления диспансерным наблюдением больных туберкулезом в современных эпидемических и социально-экономических условиях // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 5. — С. 237.

27. Яблонский П.К., Айзиков Д.Л., Кечаева Н.В. и др. Вопросы рационального использования противотуберкулезных лекарственных препаратов // Бюлл. ВШЦ СО РАМН. — 2011. — № 2. — С. 11 — 16.

28. Andronikou S., Wilmshurst J., Hatherill M., Van Toorn R. Distribution of brain infarction in children with tuberculous meningitis and correlation with outcome score at 6 months // *Pediat. Radiol.* — 2006. — Vol. 36, N 12. — P. 1289 — 1294.

29. Bernaerts A., Vanhoenacker F.M., Parizel P.M. et al. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings // *Eur. Radiol.* — 2003. — Vol. 13, N 8. — P. 1876 — 1890.

30. Grygorczuk S., Pancewicz S., Zajkowska J. et al. Gruźlicze zapalenie opon myzgowo-rdzeniowych i myzgu w wynikach 8-letniej obserwacji Kliniki Choryb Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku // *Neurol. i neurochir. pol.* — 2004. — Vol. 38, N 1. — P. 31 — 36.

31. Kalou M., Sassan-Morokro M., Abouya L. et al. Changes in HIV RNA viral load, CD4+ T-cell counts, and levels of immune activation markers associated with anti-tuberculosis therapy and cotrimoxazole prophylaxis among HIV-infected tuberculosis patients in Abidjan // *J. Med. Virol.* — 2005. — Vol. 75, N 2. — P. 202 — 208.

32. Kongsiriwattanakul S., Suankratay C. Central nervous system infections in HIV-infected patients hospitalized at King Chulalongkorn Memorial Hospital // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2011. — Vol. 94, N 5. — P. 551 — 558.

33. Raviglione M. TB/HIV a clinical manual // WHO. — 2004. — 210 p.

34. WHO Regional Office for Europe. European Framework to Decrease of Burden of TB/HIV/ — 2009.

Сведения об авторах

Филиппова Татьяна Павловна — д.м.н., заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: filippova_03@bk.ru)

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

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»