



Т. В. ТЛУСТОВА

КЛПУ «Донецька обласна клінічна туберкульозна лікарня»

Прогноз ВІЛ-асоційованого туберкульозного менінгоенцефаліту залежно від механізму його розвитку

Мета — оцінити прогноз ВІЛ-асоційованого туберкульозного менінгоенцефаліту (ТМ) залежно від механізму його розвитку.

Матеріали і методи. Обстежено 116 ВІЛ-інфікованих хворих з ТМ. Проводили клініко-лабораторне обстеження, культуральне дослідження мокротиння і спинномозкової рідини з тестом медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу. Визначали рівень CD4-лімфоцитів. Ефективність лікування оцінювали за рівнем летальності.

Результати. У 46,6% пацієнтів ТМ був першим виявом туберкульозу, у 39,6% — розвинувся на тлі протитуберкульозного лікування з приводу туберкульозу іншої локалізації, у 13,8% — був виявом синдрому відновлення імунної системи (СВІС) після початку антиретровірусної терапії. У пацієнтів, для яких ТМ був дебютом туберкульозу, спостерігали триваліший початок ($p < 0,05$), меншу частоту генералізації туберкульозу ($p < 0,001$) і хіміорезистентність. СВІС-асоційований ТМ характеризувався швидким гострим перебігом, глибокою імуносупресією, найбільшою кількістю хворих з ознаками генералізації туберкульозного процесу. Серед пацієнтів з ТМ, який виник на тлі лікування іншої форми туберкульозу, визначено найбільшу частку хворих з мультирезистентним туберкульозом, найнесприятливіший перебіг щодо виживання. Рівень летальності у хворих, у яких туберкульоз виник унаслідок СВІС, був також високим. Найсприятливішим для виживання був варіант, коли симптоми ТМ були першими виявами туберкульозу.

Висновки. Найсприятливіший прогноз мав ТМ, який був дебютом туберкульозу. Найнесприятливіший перебіг мав ТМ, який розвинувся на тлі протитуберкульозного лікування з приводу туберкульозу інших локалізацій, що можна пояснити більшою часткою пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом. СВІС-асоційований ТМ характеризувався високим рівнем летальності. Основним заходом профілактики цього варіанта ТМ є ретельне обстеження пацієнтів на наявність туберкульозу та його ефективне лікування до початку антиретровірусної терапії.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, туберкульоз, менінгоенцефаліт, антиретровірусна терапія.

На сьогодні туберкульозний менінгоенцефаліт (ТМ) у ВІЛ-інфікованих осіб є актуальною проблемою. Більшість дослідників відзначають гострий початок ВІЛ-асоційованого ТМ, несприятливий його перебіг, слабку відповідь на протитуберкульозне лікування і високу летальність, яка, за різними даними, становить 43—98% [2, 6, 10]. До чинників, які асоціюються зі смертністю, належать пізній початок протитуберкульозного лікування, наявність вираженої неврологічної симптоматики на момент госпіталізації, кількість CD4⁺ нижче за 50 клітин в 1 мм³, виділення мультирезистентних штамів мікобактерій

туберкульозу (МБТ), відсутність антиретровірусної терапії (АРТ) [1, 5, 6, 10]. Як вкрай несприятливий розцінюють прогноз для ТМ, що розвинувся внаслідок запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС) після початку АРТ [3, 8]. Численність факторів впливу і високі показники смертності серед хворих на ВІЛ-асоційований ТМ зумовлюють необхідність виділення чинника, який би дав змогу провести розподіл цього контингенту хворих для систематизації та з'ясування ролі окремих чинників у перебігу та прогнозі захворювання.

Мета роботи — оцінити прогноз ВІЛ-асоційованого туберкульозного менінгоенцефаліту залежно від механізму його виникнення.

© Т. В. Тлустова, 2013

Матеріали і методи

На базі стаціонарних відділень Донецької обласної клінічної туберкульозної лікарні обстежено 116 ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ. Проводили загальне клініко-лабораторне обстеження, культуральне дослідження мокротиння та спинномозкової рідини із тестом медикаментозної чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів першого ряду. В обласному центрі СНІДу м. Донецьк визначали рівень CD4-лімфоцитів. Ефективність лікування оцінювали за летальністю.

Результати та обговорення

Під час аналізу клініко-лабораторної картини ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб ми звернули увагу на різні механізми його виникнення, що суттєво впливало на прогноз захворювання. Так, із 116 обстежених у 54 (46,6%) пацієнтів ТМ був дебютом туберкульозного процесу, тобто саме симптоми менінгоенцефаліту змусили хворих звернутися по медичну допомогу з наступною госпіталізацією, у 46 (39,6%) — розвинувся на тлі протитуберкульозного лікування з приводу туберкульозу іншої локалізації, переважно туберкульозу легень, у решти — був виявом СВІС після початку АРТ. Отже, за механізмом виникнення можна виділити три варіанти ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб.

При аналізі летальних випадків встановлено, що найнесприятливішим варіантом був ТМ, який виник на тлі протитуберкульозної поліхіміотерапії (із 46 пацієнтів помер 41 (89,1%)). Очевидно, що така негативна динаміка пояснюється прогресуванням туберкульозного процесу з генералізацією туберкульозної інфекції навіть за умов отримання специфічної поліхіміотерапії. Дещо нижчим рівень летальності був у хворих, у яких туберкульоз виник як результат розвитку СВІС після початку АРТ (із 16 осіб померло 13 (81,3%)). Найсприятливішим для виживання пацієнтів був варіант, коли симптоми ТМ виникали як перші вияви туберкульозу (із 54 осіб померло 33 (61,1%)). Різниця щодо летальності між цими пацієнтами та хворими з ТМ унаслідок СВІС або на тлі протитуберкульозного лікування була статистично значущою ($p < 0,04$ та $p < 0,001$ відповідно). Аналіз летальності внаслідок ВІЛ-асоційованого ТМ з урахуванням сумарного терміну спостереження за хворими (рисунк) виявив, що кількість смертей на 100 пацієнто-років була найменшою в групі, в якій ТМ розвинувся як дебют туберкульозного процесу.

Ми проаналізували результати обстеження пацієнтів. Середній вік пацієнтів, в яких ТМ був дебютом туберкульозу, становив ($35,7 \pm 1,4$) року. Серед них було 35 (64,8%) чоловіків. До госпіталізації симптоми менінгіту спостерігали в середньому впродовж ($17,2 \pm 3,3$) дня, медіана — 11,0. У цій групі було 37 (68,5%) наркозалежних осіб. На гепатити В та/або С хворіли 7 (13,0%) пацієнтів. Більшість пацієнтів (40, або 74,1%) мали вперше

діагностований туберкульоз (ВДТБ, 1-ша категорія), 13 осіб (24,1%) — 2-гу категорію, 1 (1,8%) хворий — мультирезистентний туберкульоз (МРТБ). Клініко-рентгенологічні ознаки генералізації туберкульозу з ураженням більше ніж двох органів спостерігали у 15 (27,8%) пацієнтів.

Вік хворих із СВІС-асоційованим ТМ у середньому становив ($32,1 \pm 1,3$) року. Серед них було 11 (68,7%) чоловіків. Тривалість симптомів ТМ до госпіталізації — у середньому ($7,2 \pm 0,5$) дня, медіана — 5,0. Наркозалежних було 10 (62,5%), хворих на гепатити В і/або С — 6 (37,5%). 12 (75,0%) пацієнтів мали ВДТБ, 2 (12,5%) — 2-гу категорію, 2 (12,5%) — МРТБ. Генералізовані форми туберкульозу діагностовано у 13 (81,3%) хворих.

У групі хворих, в яких ТМ виник на тлі попереднього лікування від туберкульозу інших локалізацій, середній вік дорівнював ($34,4 \pm 1,6$) року. Серед них було 34 (73,9%) чоловіки. Середня тривалість симптомів менінгіту до госпіталізації (переводу) у спеціалізоване відділення — ($9,6 \pm 1,7$) дня, медіана — 6,0. На наркоманію страждали 30 (65,2%) хворих, на гепатити В та/або С — 10 (21,7%). У 24 (52,2%) осіб уперше діагностовано туберкульоз, у 8 (17,4%) — 2-гу категорію, у 14 (30,4%) МРТБ. Генералізацію туберкульозного процесу виявлено у 27 (58,7%) пацієнтів.

Таким чином, за більшістю показників суттєвих відмінностей між групами не було, проте привертала увагу той факт, що в групі пацієнтів, у яких ТМ був дебютом туберкульозу, період захворювання до моменту госпіталізації був найтривалішим, а кількість осіб з МРТБ і ознаками генералізації туберкульозу — найменшою. Отже, початок ТМ у цій групі не був гострим порівняно з іншими групами ($p < 0,05$), туберкульоз уражав менше органів ($p < 0,001$), рідко траплялася хіміорезистентність

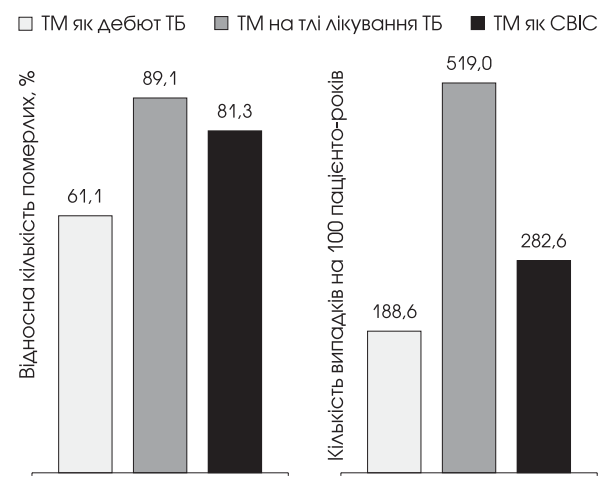


Рисунок. Показники летальності в групах хворих на ВІЛ-асоційований туберкульозний менінгоенцефаліт залежно від механізму його виникнення

МБТ (порівняно з групою хворих на ТМ, який виник на тлі лікування, різниця була вірогідною ($p < 0,001$)).

У групі пацієнтів із СВІС-асоційованим ТМ продромальний період був найкоротшим, а кількість хворих із ознаками генералізації туберкульозного процесу — найбільшою, що свідчило про фульмінантний перебіг специфічного ураження нервової системи, яке виникло внаслідок СВІС. Наші висновки узгоджуються з результатами досліджень [3, 8], згідно з якими у разі розвитку СВІС-асоційованого ТМ ефективність лікування та прогноз ТМ значно погіршуються.

Серед осіб із ТМ, який виник на тлі лікування туберкульозу інших локалізацій, виявлено найбільшу порівняно з іншими групами частку пацієнтів з МРТБ, що пояснює високу летальність (із 14 осіб з МРТБ померло 13 (92,9 %)). Більше половини хворих мали генералізовані форми туберкульозу. Очевидно, що у цих пацієнтів прогресування туберкульозу з розвитком ТМ та смертю було наслідком пізньої діагностики мультирезистентності. Отримані нами результати узгоджуються з даними S. Bhagwan та співавт. [4], які при проведенні мультицентрових досліджень у Північній Африці встановили можливість розвитку ТМ у хворих на коінфекцію туберкульоз/ВІЛ, які певний час отримували протитуберкульозні препарати. В цих випадках розвиток менінгіту асоціювався з високою смертністю і рецидивами туберкульозу навіть на тлі прийому АРТ.

У пацієнтів, у яких симптоми менінгіту були першими виявами туберкульозу і серед яких виявлено найнижчу летальність, мали кращий стан імунітету: медіана вмісту CD4 — 107,0 кл./мкл, 25; 75 процентиль — (28,8; 237,3) кл./мкл. У хворих на ТМ, який розвинувся на тлі специфічної поліхіміотерапії, відповідні показники становили 43,5 (20,0; 144,0) кл./мкл. Найгірший стан імунної системи виявлено в осіб із СВІС-асоційованим ТМ: до початку протівірусного лікування медіана кількості CD4-лімфоцитів дорівнювала 36,0 (33,5; 53,8) кл./мкл. Відмінності між групою пацієнтів з ТМ як дебютом туберкульозу та рештою груп були статистично значущими ($p < 0,05$). Отже, значне пригнічення імунітету несприятливо впливає на перебіг процесу і

може бути предиктором летального наслідку, що не суперечить даним літератури [4, 7, 10].

За скаргами, результатами неврологічного обстеження, даними цитологічного і біохімічного складу ліквору статистично значущих відмінностей між групами не встановлено. Істотної різниці за складом (зокрема біохімічним) периферичної крові не виявлено. Отже, клініко-лабораторну діагностику ТМ незалежно від механізму його виникнення слід проводити за методикою, призначеною для виявлення туберкульозного ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб.

Висновки

За особливостями розвитку ВІЛ-асоційованого ТМ можна виділити три варіанти, що слід урахувати при прогнозі захворювання і виборі тактики ведення хворого: ТМ, симптоми якого є дебютом туберкульозного процесу; ТМ, який розвинувся на тлі протитуберкульозного лікування з приводу туберкульозу іншої локалізації, і ТМ як вияв СВІС після початку АРТ.

Найсприятливішим для лікування та прогнозу захворювання був варіант, коли дебютом туберкульозу були симптоми менінгоенцефаліту. У цих пацієнтів спостерігали поступовий початок захворювання, переважання частки ВДТБ, кращий стан імунної системи, найменшу частоту виявлення МРТБ і генералізованого туберкульозу. Як наслідок, у цій групі був найнижчим рівень летальності.

Найнесприятливіший перебіг мав ТМ, який розвинувся на тлі протитуберкульозного лікування з приводу туберкульозу інших локалізацій. У цій групі найвищу летальність можна пояснити великою часткою пацієнтів з МРТБ, тому актуальним є поліпшення методів раннього виявлення медикаментозної чутливості МБТ.

СВІС-асоційований ТМ виникав у осіб з низьким рівнем CD4-лімфоцитів до початку АРТ, перебігав на тлі генералізації туберкульозного процесу, характеризувався гострим початком, несприятливим перебігом і високим рівнем летальності. Основними заходами профілактики цього варіанта ТМ є ретельне обстеження пацієнтів на наявність туберкульозу та його ефективне лікування до початку АРТ.

Література

- Новицкая О. Н. Проблемы лечения ВИЧ-позитивных больных с генерализованным туберкулезом и поражением оболочек головного мозга. — Режим доступа: http://www.oodvrs.ru/article/index.php?id_article=595
- Пантелеев А. М. и др. Анализ летальных исходов у пациентов с туберкулезом и ВИЧ // Инфекционные болезни. — СПб, 2007. — С. 169—172.
- Agarwal U. et al. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: meningitis a potentially life threatening manifestation // AIDS Res. Ther. — 2012. — Vol. 9 (1). — P. 17.
- Bhagwan S. et al. Aetiology, clinical presentation, and outcome of meningitis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and tuberculosis // AIDS Res Treat. — doi: 10.1155/2011/180352, 2011 December.
- Cecchini D. et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome // AIDS. — 2007. — Vol. 21, N 3. — P. 373—374.
- Dau Quang Tho et al. Influence of antituberculosis drug resistance and Mycobacterium tuberculosis lineage on outcome in HIV-associated tuberculous meningitis // Antimicrob. Agents Chemother. — 2012. — Vol. 56, N 6. — P. 3074—3079.

7. Garg R. K., Sinha M. K. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus // J. Neurol. — 2011. — Vol. 258 (1). — P. 3—13.
8. Marais S. et al. Frequency, severity and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome // Clin Infect Dis. — Режим доступа: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/10/24/cid.cis899.abstract>, October 24, 2012
9. Okome Nkoumou M. et al. Bacterial and mycobacterial meningitis in hiv-positive compared with HIV-negative patients in an internal medicine ward in Libreville, Gabon // JAIDS. — 2003. — Vol. 32, N 3. — P. 345—346.
10. Vinnard C., Macgregor R. R. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals // Current Opinion in HIV and AIDS. — 2009. — Vol. 6, N 3. — P. 139—145.

Т. В. ТЛУСТОВА

КЛПУ «Донецкая областная клиническая туберкулезная больница»

Прогноз ВИЧ-ассоциированного туберкулезного менингоэнцефалита в зависимости от механизма его развития

Цель — оценить прогноз ВИЧ-ассоциированного туберкулезного менингоэнцефалита (ТМ) в зависимости от механизма его развития.

Материалы и методы. Обследованы 116 ВИЧ-инфицированных больных с ТМ. Проводили клинико-лабораторное обследование, культуральное исследование мокроты и спинномозговой жидкости с тестом медикаментозной чувствительности микобактерий туберкулеза. Определяли уровень CD4-лимфоцитов. Эффективность лечения оценивали по уровню летальности.

Результаты. У 46,6% пациентов ТМ был первым проявлением туберкулеза, у 39,6% — развился на фоне противотуберкулезного лечения по поводу туберкулеза другой локализации и у 13,8% — был проявлением синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) после начала антиретровирусной терапии. У пациентов, для которых ТМ был дебютом туберкулеза, наблюдали более длительное начало ($p < 0,05$), меньшую частоту генерализации туберкулеза ($p < 0,001$) и химиорезистентность. СВИС-ассоциированный ТМ характеризовался быстрым острым течением, глубокой иммуносупрессией, наибольшим количеством больных с признаками генерализации туберкулезного процесса. Среди пациентов с ТМ, возникшим на фоне лечения другой формы туберкулеза, установлена наибольшая доля больных с мультирезистентным туберкулезом, наиболее неблагоприятное течение с точки зрения выживаемости. Уровень летальности у больных, у которых туберкулез возник вследствие СВИС, был также высоким. Наиболее благоприятным для выживания был вариант, когда симптомы ТМ были первыми проявлениями туберкулеза.

Выводы. Наиболее благоприятный прогноз имел ТМ, который был дебютом туберкулеза. Наиболее неблагоприятное течение имел ТМ, развившийся на фоне противотуберкулезного лечения по поводу туберкулеза других локализаций, что можно объяснить большей долей пациентов с мультирезистентным туберкулезом. СВИС-ассоциированный ТМ характеризовался высоким уровнем летальности. Основным мероприятием профилактики этого варианта ТМ является тщательное обследование пациентов на наличие туберкулеза и его эффективное лечение до начала антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, менингоэнцефалит, антиретровирусная терапия.

T. V. TLUSTOVA

Donetsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital

Prognosis HIV-associated tuberculous meningoencephalitis depending on the mechanisms of development

Objective — to evaluate the prognosis of HIV-associated tuberculous meningoencephalitis (TM), depending on the mechanisms of its development.

Methods and subjects. 116 HIV-infected patients with TM were examined. Clinical and laboratory examination, the culture of sputum and cerebrospinal fluid drug test sensitivity MBT, determination the level of CD4-lymphocytes were carried out. To evaluate the effectiveness of treatment the mortality rate was calculated.

Results. Of the 116 patients studied, 46.6 % had TM as the first manifestation of tuberculosis, 39.6 % of patients TM has developed against the background of anti-TB treatment for tuberculosis at other sites and in 13.8 % of TM was a manifestation of the SRIS after beginning ART. In the group of patients where the TM was the debut of tuberculosis, there was the beginning of a longer ($p < 0.05$), less frequently detected signs of generalization of tuberculosis ($p < 0.001$) and chemoresistance. SRIS TM-associated acute course was characterized by a rapid, profound immunosuppression, the most number of patients with signs of generalization of tuberculosis. Among patients with TM arising during treatment with other forms of TB, defined the largest share of patients with MRTB, established during the most unfavorable in terms of survival. Also high rates of mortality in patients with tuberculosis was caused due to the SRIS. The most favorable for survival was an option TM cord symptoms were the first manifestations of tuberculosis among these patients, mortality was lowest.

Conclusions. The most favorable prognosis had TM, which was the debut of tuberculosis. The most fatal outcome for TM developed against the background of anti-TB treatment for tuberculosis at other sites that may be linked to a large stratum of patients with MRTB. SRIS-associated TM characterized by high rates of mortality. The main event of the prevention of this variant TM is a thorough examination of patients for TB and its effective treatment before the start of ART.

Key words: HIV, tuberculosis, meningoencephalitis, antiretroviral therapy.