

## ОСНОВНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА РИЗИКИ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Туберкульоз є основною ко-інфекцією та причиною смерті у хворих на СНІД в країнах, де ВІЛ-інфекція має масштаби епідемії. Ураження центральної нервової системи - одне з найбільш небезпечних проявів туберкульозу, яке потребує вивчення для оптимального управління цим захворюванням та зниження смертності. Мета дослідження: визначити основні епідеміологічні, демографічні, лабораторні характеристики та ризики ВІЛ-асоційованого туберкульозу нервової системи. Проведений аналіз 168 випадків підтвердженого туберкульозного ураження нервової системи у пацієнтів з встановленим ВІЛ-статусом, віком від 21 до 61 років серед яких було 109 (64,9%) чоловіків і 59 (35,1%) жінок. 123 (73,2%) хворих померли внаслідок захворювання. Виявлено, що серед померлих пацієнтів було значно більш тих, у кого ВІЛ-статус був виявлений менш ніж за рік до маніфестації туберкульозу нервової системи – 74 (60,2%) проти 17 (37,8%) ( $p=0,014$  FET), що значно знизило шанси успішного лікування. Майже у третини померлих пацієнтів (32,5%) не вдалося установити шлях інфікування, в той час як серед тих, хто вижив, такий відсоток був вдвічі меншим (15,6%;  $p=0,033$  FET). В 53 (31,5%) випадках мало місце поєднання церебрального туберкульозу з іншими ураженнями нервової системи. Визначено тенденцію до збільшення кількості летальних випадків при поєднанні туберкульозу з інфекцією Епштейн-Барр, грибовою інфекцією та при наявності у лікворі стрепто- та стафілококової флори. Розрахунок показника відношення шансів показав, що ризик летального наслідку у пацієнтів з ВІЛ-асоційованим туберкульозним ураженням нервової системи зростає в 2,43 рази ( $OR=2,43$ ; 95% CI 1,20-4,90) при концентрації CD4 у крові менше 50 клітин/мкл. Більш високе вірусне навантаження також відзначалось у померлих пацієнтів –5,66 (IQR 5,12-5,99) Lg коп/мл, що вірогідно перевищувало аналогічний показник у тих, хто був виписаний з покращенням стану –3,66 (IQR 1,60-5,49) Lg коп/мл ( $p=0,001$  U). Показники рівню протейну та глюкози в лікворі в середньому були типовими для туберкульозних менінгітів, але частина пацієнтів не мала характерних змін, що потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, ВІЛ-асоційований туберкульоз, нервова система, ко-інфекція, летальність

Стаття є фрагментом НДР «Епігенетичні фактори виникнення хвороб, що асоціюються з персистуючими інфекціями у дітей та дорослих» номер держресстрації 0117U004785

Туберкульоз (ТБ) є основною ко-інфекцією та причиною смерті у хворих на СНІД в багатьох країнах світу, де ВІЛ-інфекція набула масштабів епідемії [1]. На початок 2017 року в Україні він був діагностований у 33,4% пацієнтів зі СНІД [2]. За даними літератури, ВІЛ-інфекція є найпотужнішим відомим фактором ризику інфікування мікобактеріями туберкульозу та прогресування хвороби і підвищує ризик латентної реактивації туберкульозу в 20 разів [3]. Відомо, що *Mycobacterium tuberculosis* та ВІЛ діють синергічно, прискорюючи зниження імунологічних функцій і призводять до швидкої смерті пацієнта у разі відсутності лікування [3;4;5]. ТБ є найпоширенішою причиною смерті у пацієнтів зі СНІД та особливо актуальним питанням туберкульозу є в країнах з обмеженими ресурсними можливостями [1;6;7]. Розвиток та прогресування туберкульозу у пацієнтів зі СНІД може відбуватись також на тлі прийому антиретровірусної терапії (АРТ), як прояв синдрому реконституції імунної системи [8;9;10].

За даними Cherian, A., & Thomas, S. V. [11], залучення центральної нервової системи (ЦНС) - одне з найбільш руйнівних клінічних проявів туберкульозу, яке відзначається в 5-10% випадків позалегенового туберкульозу, і становить приблизно 1% всіх випадків туберкульозу. Доведено, що пацієнти, в яких виявлено культуру *Mycobacterium tuberculosis* в спинномозковій рідині, мають значно вищий показник летальності

серед пацієнтів з ВІЛ [12].

Діагноз та лікування ВІЛ-асоційованого туберкульозу центральної нервової системи (ЦНС) являє собою значні труднощі для клініцистів, пов'язані зі збільшенням ризику інших інфекцій ЦНС та злоякісних пухлин, атиповою характеристикою змін цереброспинальної рідини (особливо у пацієнтів з кількістю CD4 <50 клітин/мкл), лікарською взаємодією, термінами призначення АРТ, запальним синдромом реконституції імунної системи, підвищенням ризику негативних наслідків хвороби [10;13;14] та високою вірогідністю розвитку множинної лікарської стійкості (МЛС-ТБ) до протитуберкульозних препаратів [15].

Враховуючи вищесказане, визначення епідеміологічних та лабораторних особливостей ВІЛ і мікобактеріальної ко-інфекції та пов'язаних з ними ризиків є необхідним для оптимального управління цими захворюваннями та зниження смертності.

### Мета дослідження

Визначити основні епідеміологічні, демографічні, лабораторні характеристики та ризики ВІЛ-асоційованого туберкульозу нервової системи.

### Матеріали та методи

Проведений аналіз 168 випадків підтвердженого туберкульозного ураження нервової систе-

ми (менінгітів, менінгоенцефалітів та туберкульозу головного мозку) у пацієнтів з встановленим ВІЛ-статусом, віком від 21 до 61 років, серед яких було 109 (64,9%) чоловіків і 59 (35,1%) жінок, госпіталізованих у відділення міської клінічної лікарні №21 м. Дніпра та Дніпропетровського обласного центру профілактики та боротьби зі СНІД (Україна) в період з 2010 по 2017 рік. Всі пацієнти були консультовані фтизіатричною комісією та мали відповідні записи у медичних картках. Наявність ВІЛ-асоційованого туберкульозу нервової системи було підтверджено мікробіологічним і ПЦР дослідженням спинномозкової рідини (СМР) та у померлих пацієнтів результатами дослідження аутопсійного матеріалу тканини мозку. Статистична обробка результатів дослідження проводилась з використанням пакету прикладних програм STATISTICA v.6.1. З урахуванням закону розподілу кількісних ознак (критерій Shapiro-Wilk's W test), використовували параметричні і непараметричні характеристики і методи порівняння: для нормального закону розподілу – середнє арифметичне (M), стандартну похибку (m), критерій Ст'юдента (t); в інших випадках – медіану (Me), інтерквартильний розмах (interquartile range - IQR), критерій Манна-Уїтні (U). Порівняння відносних показників проводили за двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Для порівняння показників у групах хворих, які померли та які вижили, визначали відношення шансів (odds ratio - OR) з довірчим інтервалом (95% CI). Виконувався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (rs). Критичний рівень статистичної значимості при перевірці гіпотез приймався <5% (p<0,05).

**Результати та їх обговорення**

Серед 168 хворих з туберкульозом нервової

системи було 109 (64,9%) чоловіків і 59 (35,1%) жінок. Вік хворих коливався від 21 до 61 років, та в середньому складав -38,6±0,59 років. Пацієнтів, які вижили та були переведені в профільні відділення, було 45 (26,8%), інші 123 (73,2%) померли внаслідок захворювання. Групи хворих, що вижили, та які померли, суттєво не відрізнялись за віком (p=0,652 за t-критерієм) та статтю пацієнтів (p=0,146 за FET) (табл. 1).

Терміни від встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції до вступу до лікарні у зв'язку з маніфестацією неврологічних симптомів були наступними:

- більше 10 років – 15 пацієнтів (8,9%);
- 5-9 років – 18 пацієнтів (10,7%),
- 1-4 роки – 44 пацієнти (26,2%),
- менше 1 року, у тому числі пацієнти, у яких ВІЛ-позитивний статус був встановлений при вступі до лікарні – 91 пацієнт (54,2%).

Таким чином, переважна кількість пацієнтів (54,2%) вперше звернулася до лікаря у пізні терміни від можливого інфікування ВІЛ, здебільшого це були пацієнти, які померли у лікарні – 74 (60,2%) проти 17 (37,8%) (p=0,014 FET), що значно знизило шанси успішного лікування. З усіх 123 померлих від церебрального туберкульозу ВІЛ-інфікованих пацієнтів тільки 17 (13,8%) отримували АРТ.

Шлях трансмісії інфекції був відомий у 121 пацієнта (72,0%), з яких 38 (22,6%) складали особи, які були інфіковані статевим шляхом та 83 (49,4%) – парентеральним, як споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН). Майже у третини померлих від туберкульозу нервової системи пацієнтів (32,5%) шлях інфікування був невідомий, в той час як серед інших хворих такий відсоток був вдвічі меншим (15,6%; p=0,033 FET).

Таблиця 1.  
Основні характеристики випадків туберкульозу ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які були госпіталізовані в інфекційні відділення м. Дніпро та області в період 2010 – 2017 років

Показник	Всі пацієнти (n=168)	Живі (n=45)	Померлі (n=123)	Відмінність між групами (p)	OR (95% CI) відносно пацієнтів, що вижили
Вік пацієнтів, роки, M±m	38,60±0,59	39,04±1,19	38,44±0,69	0,652 (t)	0,99 (0,95-1,04)
Вік старше 50 років, n (%)	19 (11,3%)	5 (11,1%)	14 (11,4%)	1,0 (FET)	1,03 (0,34-3,06)
Чоловіча стать, n (%)	109 (64,9%)	25 (55,6%)	84 (68,3%)	0,146 (FET)	1,72 (0,85-3,49)
Шлях трансмісії, n (%)					
- парентеральний (СІН)	83 (49,4%)	29 (64,4%)	54 (43,9%)	0,023 (FET)	0,43 (0,21-0,88)
- статевий	38 (22,6%)	9 (20,0%)	29 (23,6%)	0,682 (FET)	1,23 (0,53-2,88)
- невідомо	47 (28,0%)	7 (15,6%)	40 (32,5%)	0,033 (FET)	2,62 (1,07-6,41)
Тривалість періоду від встановлення ВІЛ-статусу до розвитку неврологічних симптомів, роки, n (%) або Me (IQR)					
< 1	91 (54,2%)	17 (37,8%)	74 (60,2%)	0,014 (FET)	2,49 (1,23-5,05)
1- 4	44 (26,2%)	17 (37,8%)	27 (21,9%)	0,048 (FET)	0,46 (0,22-0,97)
5-9	18 (10,7%)	5 (11,1%)	13 (10,6%)	1,0 (FET)	0,95 (0,31-2,84)
≥10	15 (8,9%)	6 (13,3%)	9 (7,3%)	0,233 (FET)	0,51 (0,17-1,55)
середня	0,0 (0,0-3,0)	3,0 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-3,0)	0,009 (U)	1,42 (1,01-1,99)
Рівень CD4 (клітин/мкл) в період розвитку неврологічних симптомів, n (%) або Me (IQR)					
0-50	94 (56,0%)	18 (40,0%)	76 (61,8%)	0,014 (FET)	2,43 (1,20-4,90)
51-100	42 (25,0%)	12 (26,7%)	30 (24,4%)	0,841 (FET)	0,89 (0,40-1,94)
>100	32 (19,0%)	15 (33,3%)	17 (13,8%)	0,007 (FET)	0,32 (0,14-0,72)
середній	43,5 (18,0-85,5)	65,0 (29,0-203,0)	40,0 (15,0-73,0)	0,005 (U)	1,91 (1,24-2,94)
Lg вірусного навантаження (ВН), копій/мл, Me (IQR)	5,35 (3,55-5,87)	3,66 (1,60-5,49)	5,66 (5,12-5,99)	0,001 (U)	1,75 (1,25-2,45)

Лейкоцити у лікворі, клітин/мл, Me (IQR)	13,0 (3,0-115,0)	10,0 (3,0-55,0)	21,0 (3,0-161,0)	0,333 (U)	1,0 (1,0-1,01)
Білок у лікворі, г/л, Me (IQR)	0,33 (0,23-0,66)	0,33 (0,24-0,41)	0,40 (0,23-0,81)	0,238 (U)	2,24 (0,81-6,14)
Глюкоза у лікворі, ммоль/л, M±m	2,25±0,11	2,39±0,21	2,19±0,12	0,392 (t)	0,84 (0,56-1,26)
Ко-інфекція туберкульозу з іншими патогенами в ЦНС, n (%)	53 (31,5%)	16 (35,6%)	37 (30,1%)	0,575 (FET)	0,78 (0,38-1,61)
Пацієнти, які почали отримувати АРТ до маніфестації неврологічних захворювань, n (%)	38 (22,6%)	21 (46,7%)	17 (13,8%)	<0,001 (FET)	0,18 (0,08-0,40)

В 53 (31,5%) випадках мало місце поєднання церебрального туберкульозу з іншими інфекційними ураженнями нервової системи, в тому числі у 7 пацієнтів (4,2%) в СМР було одночасно виявлено три збудники. В більшості спостережень ко-інфекція туберкульозу була представлена поєднанням з грибковим менінгоенцефалітом – 27 випадків (16,1%), у 11 (6,5%) пацієнтів у лікворі була визначена ДНК Епштейн-Барр вірусу (EBV), у 15 (8,9%) – туберкульоз нервової системи був діагностований разом з церебральним токсоплазмозом, у 4 (2,4%) – з цитомегаловірусним (CMV) енцефалітом та у 3 (1,8%) – з бактеріальним стафіло- та стрептококовим менінгоенцефалітом (у лікворі визначені *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*). Лімфома головного мозку у поєднанні з туберкульозом зареєстрована в одному

випадку (0,6%) та була підтверджена при імуногістохімічному дослідженні. У 2-х пацієнтів в анамнезі мав місце ішемічний інсульт.

Незважаючи на відсутність вірогідного взаємозв'язку між летальністю і частотою поєднання туберкульозу з іншими патогенами в ЦНС в цілому ( $p=0,575$  FET), визначено тенденцію до збільшення кількості летальних випадків при поєднанні туберкульозу з EBV інфекцією та з грибковою інфекцією. В першому випадку померли 10 із 11 хворих (90,9%;  $p<0,001$  FET), в другому – 19 з 27 хворих (70,4%;  $p=0,006$  FET) (рис. 1). Також при наявності у лікворі одночасно збудника туберкульозу та бактеріальної стрепто- та стафілококової інфекції (гнійний характер менінгітів) у 3 пацієнтів спостерігалась 100% летальність.

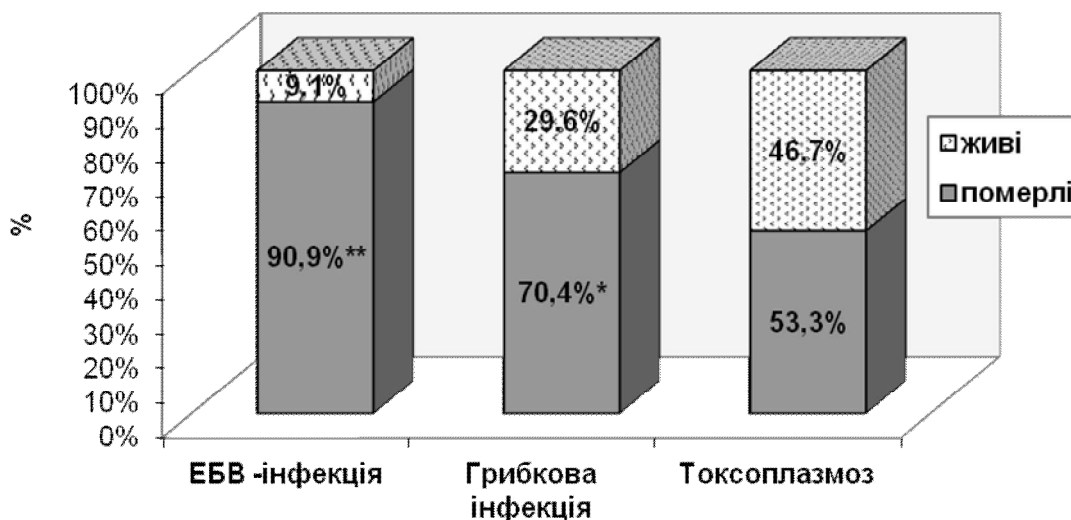


Рисунок 1 – Структура летальних випадків у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ко-інфекцією туберкульозу ЦНС: \* –  $p<0,01$ ; \*\* –  $p<0,001$  порівняно з відсотком пацієнтів, які вижили

Аналіз основних лабораторних показників довів, що рівень CD4 серед ВІЛ-серопозитивних пацієнтів з туберкульозним ураженням ЦНС знаходився у межах від 0 клітин/мкл до 1024 клітин/мкл; медіана (Me) CD4 дорівнювала 43,5 кл/мкл (IQR 18,0-85,5), з найменшими рівнями у померлих хворих – 40,0 (IQR 15,0-73,0) клітин/мкл проти 65,0 (IQR 29,0-203,0) клітин/мкл ( $p=0,005$  за U-критерієм). Розрахунок показника відношення шансів показав, що ризик летального наслідку у ВІЛ-інфікованих хворих з туберкульозним ураженням ЦНС зростає в 2,43 рази

(OR=2,43; 95% CI 1,20-4,90) при концентрації CD4 у сироватці крові менше 50 клітин/мкл. Вірусне навантаження (ВН) мало значний діапазон: від мінімального показника менш ніж 40 РНК копій/мл до максимального - 4805702 РНК копій/мл, медіана ВН дорівнювала – 226972 РНК копій/мл (IQR 3544-747663). Більш високе ВН також відзначалось у померлих пацієнтів – 459365 (IQR 131366-981238) РНК копій/мл або 5,66 (IQR 5,12-5,99) Lg коп/мл, що вірогідно перевищувало аналогічні показники у тих, хто був виписаний з покращенням стану – 4533 (IQR 40-306512) РНК

копій/мл або 3,66 (IQR 1,60-5,49) Lg коп/мл ( $p=0,001$  U).

Дослідження ліквору у пацієнтів з туберкульозним ураженням ЦНС визначило значні коливання основних показників. Так, вміст лейкоцитів у лікворі варіював у широких межах – від 0 до 1700 клітин/мл (у випадку поєднання зі стафілококовим менінгітом, у середньому – 13,0 клітин/мл (IQR 3,0-115,0) без вірогідної залежності від наслідку захворювання ( $p=0,333$  за U-критерієм). 68 (40,5%) пацієнтів мали лабораторні ознаки менінгіту. Рівень протеїну в лікворі пацієнтів з ВІЛ-асоційованим туберкульозом нервової системи коливався від 0,03 г/л до 3,30 г/л та в середньому складав 0,33 г/л (IQR 0,23-0,66), а рівень глюкози у СМР був від 0,2 до 7,0 ммоль/л та в середньому дорівнював  $2,25 \pm 0,11$  ммоль/л. Таким чином, хоча середні показники і відображали характерні для туберкульозного менінгіту зміни, в деяких випадках не спостерігалось типової лабораторної картини, можливо внаслідок глибокої імуносупресії, або/і поєднання ко-інфекції, що потребує подальшого уточнення.

### Висновки

1. ВІЛ-асоційований туберкульоз нервової системи характеризується значною кількістю летальних випадків (73,2%).

2. Найбільший ризик летальності спостерігається у пацієнтів з пізнім зверненням та виявленням ВІЛ-інфекції (менш, ніж за рік до маніфестації ураження нервової системи) (OR=2,49; 95% CI 1,23-5,05), прямо корелює з вірусним навантаженням ( $rs=+0,41$ ;  $p<0,001$ ) та має зворотний зв'язок з рівнем CD4 лімфоцитів ( $rs=-0,22$ ;  $p<0,01$ ).

3. Значна частина ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозом нервової системи має коморбідність з іншими інфекційними захворюваннями, серед яких найчастіше діагностуються грибової менінгоенцефаліти, токсоплазмоз головного мозку, Епштейн-Барр вірусна інфекція та стрептококові і стафілококові менінгіти. Тенденція до більш злого перебігу туберкульозу ЦНС спостерігається при наявності ЕБВ

та грибової інфекції в лікворі.

4. Ліквор ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозним менінгітом може не мати характерних змін білку та глюкози, що може бути результатом як глибокої імуносупресії, так і впливу ко-інфекції та потребує уточнення.

### Література

1. Getahun H. HIV infection—associated tuberculosis: the epidemiology and the response/ H. Getahun, C. Gunneberg, R. Granich, P. Nunn // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 50, Supplement 3. – P. 201-207.
2. Інформаційний бюлетень «ВІЛ-інфекція в Україні» / Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, 2017. – N 47. – 148 с.
3. Pawlowski A. Tuberculosis and HIV co-infection / A. Pawlowski, M. Jansson, M. Sköld [et al.] // *PLoS pathogens*. – 2012. – Vol. 8, N 2. – e1002464.
4. Jaryal A. Manifestations of tuberculosis in HIV/AIDS patients and its relationship with CD4 count / A. Jaryal, R. Raina, M. Sarkar, A. Sharma // *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*. – 2011. – Vol. 28, N 4. – P. 263-266.
5. Collins K. R. Impact of tuberculosis on HIV-1 replication, diversity, and disease progression / K. R. Collins, M. E. Quiñones-Mateu, Z. Toossi, E. J. Arts // *Aids Rev*. – 2002. – Vol. 4, N3. – P. 165-76.
6. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016/ World Health Organization, 2016 [Electronic resource] — Access mode: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>
7. Sharma SK. HIV-TB co-infection: Epidemiology, diagnosis and management / SK. Sharma, A. Mohan, T. Kadiravan // *Indian J Med Res*. – 2005. – Vol. 121– P. 550–567.
8. Müller M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis / M. Müller, S. Wandel, R. Colebunders [et al.] // *The Lancet infectious diseases*. – 2010. – Vol.10, N 4. – P. 251-261.
9. Walker N. F. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients / N.F. Walker, J. Scriven, G. Meintjes, R.J. Wilkinson // *HIV/AIDS (Auckland, NZ)*. – 2015. – Vol. 7. – P. 49.
10. Lawn S.D. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals / S.D. Lawn, L.G. Bekker, R.F. Miller // *Lancet Infect Dis*. – 2005 – Vol. 5– P.361-373.
11. Cherian A. Central nervous system tuberculosis / A. Cherian, S.V. Thomas // *African health sciences*. – 2011. – Vol. 11, N 1. – P. 116–127.
12. El Sahly H.M. Mortality associated with central nervous system tuberculosis / H.M. El Sahly, L.D. Teeter, X. Pan [et al.] // *J Infect*. – 2007. – Vol 55. – P.502-509.
13. Nelson C.A. Tuberculosis of the central nervous system in immunocompromised patients: HIV infection and solid organ transplant recipients / C.A. Nelson, J.R. Zunt // *Clin Infect Dis*. – 2011. – Vol. 53, N 9. – P. 915-926.
14. Chamie G. HIV-associated central nervous system tuberculosis / G. Chamie, C. Marquez, A. Luetkemeyer // *Semin Neurol*. – 2014. – Vol.34, N 1. – P. 103-115.
15. Daikos G.L. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in patients with AIDS / G.L. Daikos, T. Cleary, A. Rodriguez, M.A. Fischl // *Int J Tuberc Lung Dis* – 2003. – Vol.7. – P.394-398.

### Реферат

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И РИСКИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ  
Литвин К. Ю.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, нервная система, ко-инфекция, летальность

Туберкулез является основной ко-инфекцией и причиной смерти у больных СПИД в странах, где ВИЧ-инфекция имеет масштабы эпидемии. Поражение центральной нервной системы - одно из наиболее опасных проявлений туберкулеза, которое требует изучения для оптимального управления этим заболеванием и снижения смертности. Цель исследования: определить основные эпидемиологические, демографические, лабораторные характеристики и риски ВИЧ-ассоциированного туберкулеза нервной системы. Проведен анализ 168 случаев подтвержденного туберкулезного поражения нервной системы у пациентов с установленным ВИЧ-статусом, в возрасте от 21 до 61 лет, среди которых было 109 (64,9%) мужчин и 59 (35,1%) женщин. 123 (73,2%) больных умерли в результате заболевания. Выявлено, что среди умерших пациентов было значительно больше тех, у кого ВИЧ-статус был обнаружен менее, чем за год до манифестации туберкулеза нервной системы - 74 (60,2%) против 17 (37,8%) ( $p = 0,014$  FET), что значительно снизило шансы на успешное лечение. Почти у трети умерших пациентов (32,5%) не удалось установить путь инфицирования, в то время как среди

тех, кто выжил, такой процент был вдвое меньше (15,6%;  $p = 0,033$  FET). В 53 (31,5%) случаях имело место сочетание церебрального туберкулеза с другими поражениями нервной системы. Определены тенденции к увеличению количества летальных случаев при сочетании туберкулеза с инфекцией Эпштейн-Барр, грибковой инфекцией и при наличии в ликворе стрепто- и стафилококковой флоры. Расчет показателя отношения шансов показал, что риск летального исхода у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезным поражением нервной системы возрастает в 2,43 раза (OR = 2,43; 95% CI 1,20-4,90) при концентрации CD4 в крови меньше 50 клеток / мкл. Более высокая вирусная нагрузка также отмечалась у умерших пациентов -5,66 (IQR 5,12-5,99) Lg коп / мл, достоверно превышающая аналогичный показатель у тех, кто был выписан с улучшением состояния -3,66 (IQR 1, 60-5,49) Lg коп / мл ( $p = 0,001$  U). Показатели уровня протеина и глюкозы в ликворе в среднем были типичными для туберкулезных менингитов, но у части пациентов не было характерных изменений, что требует дальнейшего изучения.

### Summary

#### MAIN CHARACTERISTICS AND RISKS OF HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS AFFECTION OF THE NERVOUS SYSTEM

Lytvyn K. Yu.

Key words: HIV infection, HIV-associated tuberculosis, nervous system, co-infection, mortality

Tuberculosis is known as a major co-infection and a leading cause of death in AIDS patients in countries where HIV infection has reached the level of the epidemic. The central nervous system involvement is one of the most dangerous manifestations of tuberculosis that requires thorough study to elaborate the optimal management of this disease and thus to reduce mortality. The purpose of this study was to determine the main epidemiological, demographic and laboratory characteristics and the risks of the HIV-associated tuberculosis of the nervous system. The analysis of 168 cases of confirmed tuberculosis of the nervous system in HIV-positive patients aged 21 – 61 included 109 (64.9%) men and 59 (35.1%) women. 123 (73.2%) patients died of the disease. It was found out that the number of patients who had had been diagnosed to have HIV a earlier before the manifestation of the nervous system tuberculosis 74 (60.2%) was higher compared with those 17 (37.8%) ( $p = 0.014$  FET) that considerably reduced the chances of successful treatment outcomes. Nearly one-third of deceased patients (32.5%) were failed to identify the route of infection, while among those who survived, this percentage was two-fold lower (15.6%;  $p = 0.033$  FET). In 53 (31.5%) cases there was a combination of cerebral tuberculosis and other lesions of the nervous system. There has been found out a tendency to increase in the number of fatal cases in combination of tuberculosis and Epstein-Barr infection, fungal infection and in the presence of streptococcus and staphylococcus flora in liquor. The calculation of the odds ratio showed that the risk of death in patients with HIV-associated tuberculosis of the nervous system increases by 2.43 times (OR = 2.43; 95% CI 1.20-4.90) with a CD4 concentration in the blood of less than 50 cells/ $\mu$ l. A higher viral load was also observed in deceased patients – 5.66 (IQR 5.12-5.99) Lg COP/ml that is higher than that of those who were discharged with an improvement of the state – 3.66 (IQR 1, 60-5.49) Lg COP/ml ( $p = 0.001$  U). Indicators of protein and glucose levels in the cerebral spinal fluid were on average typical for tuberculous meningitis, but some patients did not have these characteristic changes that requires further in-depth investigation.