

Л. А. Масюк

РЕЗУЛЬТАТИ МОНІТОРИНГУ ЛЕТАЛЬНОСТІ В УМОВАХ ПЕНІТЕНЦІАРНОЇ СИСТЕМИ

Показано, що нинішня епідемічна ситуація в пенітенціарній системі несприятлива. Зростає кількість померлих, причиною смерті яких став прогресуючий перебіг СНІДу і туберкульозу на тлі супутніх захворювань. Більшість летальних випадків констатована у пацієнтів працездатного віку, що характеризує цю проблему як соціально та економічно значущу й актуальну. Високий коефіцієнт летальності і смертності вимагає підвищення ефективності лікувально-діагностичного процесу на всіх етапах перебування пацієнтів у місцях позбавлення волі.

Ключові слова: туберкульоз, СНІД, пенітенціарна система.

L.A. Masyuk

MONITORING RESULTS OF MORTALITY RATE IN PRISON SYSTEM

It is showed that the current epidemic situation in the prison system is unfavorable. The number of deaths has increased due to the progressive course of AIDS and tuberculosis co-infected with other diseases. Most cases of mortality were recorded in patients of working age which characterizes the problem as socially and economically meaningful and relevant. High rates of mortality and death indicated necessity to improve all stages of diagnosis and treatment in prison system.

Key words: tuberculosis, AIDS, prison system.

Поступила 12.06.12

УДК 616.831.9-002-002.5(477)

О.В. Корж, Т.В. Глушова, Є.Є. Садовник, Т.В. Джеджеїа
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

ПЕРЕБІГ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ІМУНОСУПРЕСІЇ

У 79,5% ВІЛ-інфікованих пацієнтів туберкульозний менінгоенцефаліт виникав при зниженні вмісту CD4⁺ лімфоцитів нижче 200 в 1 мкл. У таких випадках захворювання характеризувалося більш вираженою анемією, лейкопенією, еозинопенією та лімфопенією, склад ліквору відмічався більш значним зниженням рівня глюкози та кількості клітинних елементів, летальність досягала 80,0%. У м'яких мозкових оболонках визначалися тромбоваскуліти, фібринозно-гнійні накладення та туберкульозні гранульоми з превалюванням зон центрально-розташованого казеозного некрозу, що свідчило про переважання ексудативного компонента запалення.

Ключові слова: туберкульоз, менінгоенцефаліт, ексудативний компонент запалення.

Прогресуючий перебіг туберкульозу на фоні спричиненої ВІЛ-імуносупресії часто супроводжується генералізацією туберкульозної інфекції в організмі і розвитком позалегеневого туберкульозу, найтяжчим проявом якого є туберкульозний менінгоенцефаліт [1–3]. На сьогодні існує небагато повідомлень про особливості клініко-лабораторної картини туберкульозного менінгоенцефаліту на фоні ВІЛ-інфікування. В роботі [4] показано, що клінічна картина захворювання не залежить від ВІЛ-статусу і у більшості хворих починається з лихоманки, порушення свідомості, головного болю. В роботі [5] виявлено, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів частіше, ніж у ВІЛ-негативних, виникають розлади свідомості й порушення когнітивних функцій, морфологічною основою яких можуть бути це-

ребральні інфаркти. В лікворі ВІЛ-інфікованих хворих визначається більша кількість лімфоцитів, підвищення вмісту білка та зниження рівня глюкози, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів, але в деяких випадках склад спинномозкової рідини знаходиться в нормі [6, 7]. Існують протилежні дані, які вказують на різке зниження в лікворі ВІЛ-інфікованих хворих кількості клітинних елементів, аж до повної їх відсутності, нижчий рівень білка та однаковий вміст глюкози [4, 8]. В нечисленних морфологічних дослідженнях робиться висновок про втрату на фоні ВІЛ-інфекції здатності організму до формування специфічних продуктивних реакцій, тому під час гістологічного дослідження мозкових оболонок у ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт відсутні туберкульозні

гранульоми та наявні яскраво виражені васкуліти й альтеративні реакції [9]. Суперечливий характер отриманих наукових результатів свідчить про необхідність проведення подальших досліджень в цьому напрямі.

Метою даної роботи було встановити клініко-лабораторні й морфологічні особливості перебігу туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих осіб залежно від ступеня імуносупресії.

Матеріал і методи. На базі стаціонарних відділень КЛПУ «Обласна клінічна туберкульозна лікарня» м. Донецька було обстежено 44 ВІЛ-позитивних хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт, серед яких у 35 осіб (79,5%) кількість $CD4^+$ -лімфоцитів була меншою за 200 клітин в 1 мкл крові (1-ша група) і у 9 хворих (20,5%) – більшою за 200 клітин в 1 мкл (2-га група). Наявність ВІЛ-інфікування підтверджувалася методами імунферментного аналізу та імуноблотингу в Донецькому центрі СНІДу. Туберкульозну етіологію менінгіту визначали за допомогою критеріїв, наведених в дослідженні [5], у дослідження включали пацієнтів із підтвердженим і вірогідним туберкульозним менінгоенцефалітом. Середній вік усіх обстежених дорівнював $(34,3 \pm 0,8)$ року, чоловіків було 30 (68,2%) жінок – 14 (31,8%), статистично значущих відмінностей за віком між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп не відмічалось. Всім хворим виконувалося комплексне клініко-лабораторне та рентгенологічне обстеження, проводилася спинномозкова пункція з визначенням клітинного складу ліквору, вмісту в ньому білка, глюкози та хлоридів. Кількість $CD4^+$ -лімфоцитів у крові визначалася в Донецькому центрі СНІДу. У 18 хворих 1-ї групи, які померли від туберкульозного менінгоенцефаліту, проводилося гістологічне дослідження тканини головного мозку та мозкових оболонок, отриманих під час аутопсії.

Враховуючи, що розподілення показників відхилялося від нормального, отримані дані представили у вигляді медіани та 25-го і 75-го процентілей [Me (25%;75%)], достовірність відмінностей оцінювали за непараметричним критерієм Уїлкоксона, достовірним вважався рівень значущості $p < 0,05$ [10]. У випадку аналізу якісних показників наявність відмінностей визначали методом Фішера [10].

Результати та їх обговорення. Встановлено, що переважну більшість ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт складали пацієнти 1-ї групи, тобто особи з глибокою імуносупресією і кількістю $CD4^+$ менше 200 в 1 мкл крові. З цих хворих більше ніж у половини кількість $CD4^+$ була меншою за 50 клітин. В 1-й групі показники вмісту $CD4^+$ -клітин

коливалися в діапазоні від 2 до 179 (47 Me; 27; 107), в 2-й групі – від 234 до 620 (350 Me; 279; 429) клітин в 1 мкл крові.

Статистично значущих відмінностей між групами за частотою розвитку процесу на фоні протитуберкульозної терапії, яку було розпочато з приводу туберкульозу іншої локалізації (як правило, туберкульозу легень), виявлено не було, проте тривалість симптомів менінгоенцефаліту до початку лікування була достовірно вищою ($p < 0,05$) у осіб 1-ї групи (10 Me; 6,0; 14,0), ніж у осіб групи з кращими показниками вмісту $CD4^+$ – (8 Me; 7,0; 12,5). Також статистично значущими були і відмінності між частотою настання летального результату: 28 (80,0%) проти одного (11,1%), $p < 0,001$.

Практично всі особи 1-ї і 2-ї груп мали туберкульозне ураження легень: 32 (91,4%) та 8 (88,9%) відповідно. Серед легеневих уражень превальовали дисеміновані форми, розрізнення за частотою їх розвитку були недостовірними, але у ВІЛ-інфікованих осіб з глибокою імуносупресією спостерігалася чітка тенденція до збільшення питомої ваги дисемінованого процесу: 25 (71,4%) та 4 (44,4%) відповідно, $p > 0,05$. Також не були статистично значущими відмінності за частотою реєстрації вогнищового [2 (5,7%) і 2 (22,2%)] та інфільтративного [4 (11,4%) і 2 (22,2%)] туберкульозу легень, $p > 0,05$.

Серед осіб 1-ї групи достовірно частіше зустрічалися клініко-рентгенологічні ознаки генералізації туберкульозу із залученням до процесу (окрім мозкових оболонок і мозку) двох і більше органів: 19 (54,3%) проти одного (11,1%) в іншій групі, $p < 0,02$. На фоні вираженого пригнічення імунітету в осіб 1-ї групи із позалегенових локалізацій найчастіше реєстрували: туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – 13 випадків (37,1%) та ураження плеври – 8 випадків (22,9%), у двох осіб (5,7%) відмічався туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів та по одному випадку (2,9%) були зареєстровані урогенітальний туберкульоз і туберкульозний спондиліт. У 2-й групі ознаки генералізації процесу було зареєстровано в одному випадку, що проявлялося туберкульозом внутрішньогрудних і периферичних лімфатичних вузлів.

За характеристиками клінічної картини туберкульозного менінгоенцефаліту статистично значущих відмінностей в залежності від тяжкості імуносупресії між групами виявлено не було. З практично однаковою частотою в 1-й і 2-й групах реєструвалася наявність головного болю – 31 (88,6%) і 9 (100%), нудоти та блювоти – 15 (42,9%) і 2 (22,2%), високої температури тіла – 26 (74,3%) і 8 (88,9%), та неадекватної поведінки – 11 (31,4%) і 8 (88,9%). Ясна

свідомість зберігалася відповідно у 16 (45,7%) і 3 (33,3%) хворих, менінгеальні знаки визначалися у 27 (77,1%) і 7 (77,8%), симптоми ураження черепно-мозкових нервів у 28 (80,8%) і 7 (77,8%) та кахексія у 18 (51,4%) і 4 (44,4%) пацієнтів, $p > 0,05$.

Більш суттєві відмінності були знайдені за результатами дослідження периферичної крові (табл. 1). Так, в осіб із кількістю $CD4^+$ менше 200 клітин частіше визначалася анемія, був нижчим вміст лейкоцитів, формула білої крові характеризувалася лімфопенією та зниженням відносної кількості еозинофілів, $p < 0,05$. Вказані зміни свідчили про більш глибоке порушення метаболізму і більш тяжкий функціональний стан організму при розвитку туберкульозного менінгоенцефаліту на фоні глибокої імуносупресії.

Під час аналізу цитологічного і біохімічного складу ліквору за вмістом білка і хлоридів

статистично значущих відмінностей виявлено не було (табл. 2). Загальна кількість клітинних елементів була достовірно меншою у пацієнтів 1-ї групи: у половини осіб вона не перевищувала 53 клітин і у 75% – 197 в 1 мл ліквору, тоді як серед пацієнтів 2-ї групи відповідні показники дорівнювали 177 і 245. При цьому в 1-й групі у 7 випадках (20,0%) кількість клітин у лікворі коливалася в діапазоні 1–10, тобто не відхилялася від значень здорових осіб. Отримані нами дані більш за все узгоджуються з даними дослідження [4], в якому повідомляється про зниження вмісту клітинних елементів у спинномозковій рідині ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозним менінгоенцефалітом. Отже, незначний плеоцитоз або нормальні показники вмісту клітин в лікворі ВІЛ-інфікованих хворих з туберкульозним менінгоенцефалітом можуть свідчити про глибокі порушення імунітету і неспроможність організму адекватно реагувати на розвиток ту-

Таблиця 1. Показники периферичної крові в обстежених групах ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт

Показник	1-ша група (n = 35)			2-га група (n = 9)			P
	середнє	медіана	процент- тіль 25; 75	середнє	медіана	процент- тіль 25; 75	
Гемоглобін, г/л	110,7	108,2	84; 130	131,1	136,1	118; 140	<0,05
Лейкоцити, 10^9 /л	5,1	5,1	3,8; 5,4	6,3	6,0	4,6; 6,3	<0,05
Еозинофіли, %	1,6	1,0	1,0; 1,0	1,7	2,0	1,0; 2,0	<0,05
Паличкоядерні нейтрофіли, %	7,4	10,0	2; 10,0	6,6	5,0	2,0; 10,0	>0,05
Сегменто-ядерні нейтрофіли, %	69,7	70,5	63,0; 76,0	66,7	72,0	58,0; 74,0	>0,05
Лімфоцити, %	16,8	17,0	10,0; 25,0	18,2	20,0	13,0; 28,0	<0,05
Моноцити, %	4,6	3,5	2,0; 6,3	4,6	4,0	3,0; 6,0	>0,05
ШОЕ, мм/год	41,2	30,0	25; 63	28,6	22,0	16; 34	>0,05

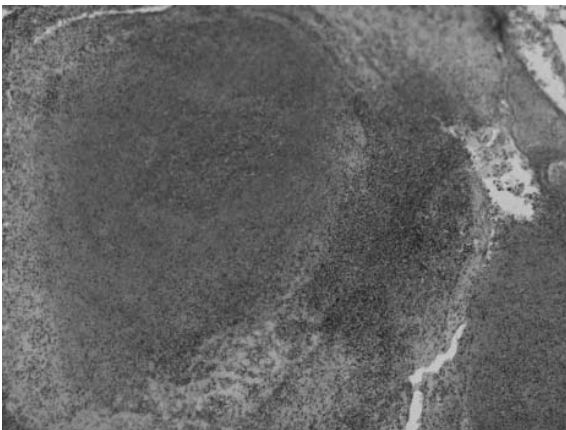
Таблиця 2. Показники спинномозкової рідини в обстежених групах ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт

Показник	1-ша група (n = 35)			2-га група (n = 9)			P
	середнє	медіа-на	процент- тіль 25; 75	середнє	медіа-на	процент- тіль 25; 75	
Білок, г/л	1,6	1,1	0,51; 1,7	1,5	1,1	0,72; 2,3	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	1,4	1,6	0,8; 1,9	2,5	2,3	1,3; 2,3	<0,05
Хлориди, ммоль/л	106,6	107,0	100,0; 113,0	100,0	102,5	94,0; 110,0	>0,05
Кількість клітин в 1 мл	124	53	15; 197	280	177	74; 245	<0,05
Лімфо-цити, %	62,3	68,0	40,8; 86,5	53,1	66,0	35,0; 77,0	>0,05
Нейтрофіли, %	42,6	33,5	17,2; 65,0	53,6	45,5	29,0; 68,7	>0,05

беркульозного ураження нервової системи.

Достовірних відмінностей за відносним вмістом лімфоцитів і нейтрофілів виявлено не було, хоча спостерігалася чітка тенденція до підвищення питомої ваги лімфоцитів і зниження нейтрофілів у пацієнтів 1-ї групи. У останніх визначався також помітно нижчий рівень глюкози, який у більшості пацієнтів (75%) не виходив за межі 1,9 ммоль/л.

Дослідження морфологічних реакцій в тканині мозку ВІЛ-інфікованих пацієнтів показало наявність повнокров'я, набряку, периваскулярної лімфоїдної інфільтрації, значних дистрофічних змін нервових клітин. З 18 хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт туберкульозні гранульоми в головному мозку були виявлені у трьох (16,7%). Залучення до специфічного патологічного процесу м'яких оболонок мозку в 94,4% випадків супроводжувалося розвитком типових туберкульозних гранулом, які містили розташовані в центрі зони казеозного некрозу, оточені по периферії достатньо вираженим шаром лімфоїдно-епітеліоїдних клітин, що свідчило про збережену клітинну реакцію (рисунок). Особливістю специфічного менінгіту на фоні ВІЛ-інфекції була наявність на м'яких мозкових оболонках у 100% випадків фібринозно-гнійних відкладень, а також часте виявлення тромбоваскулітів, що збігається з результатами дослідження [9]. Отже, незважаючи на виражене пригнічення клітинного імунітету в осіб з кількістю CD4⁺ менше 200 клітин, здатність організму до формування типових туберкульозних гранулом була збереженою, проте спостерігалася переважання ексудативного компонента запалення з утворенням великих зон казеозного некрозу.



Тканина м'яких мозкових оболонок. Ко-інфекція туберкульоз / ВІЛ. Туберкульозна гранульома з великою зоною казеозного некрозу в центрі. Забарвлення гематоксиліном і еозіном, $\times 400$

Висновки

1. Особливості перебігу і прогноз туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих хворих залежали від стану імунної системи. У 79,5% ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозним менінгоенцефалітом визначалося зниження вмісту CD4⁺-лімфоцитів нижче 200 в 1 мкл крові. В таких випадках захворювання перебігало на фоні більш вираженої анемії, лейкопенії, еозинопенії та лімфопенії, що відображувало вкрай тяжкий стан пацієнтів. Склад ліквору відзначався більш значним зниженням рівня глюкози і кількості клітинних елементів. Летальність досягала 80,0%.
2. Особливостями морфологічних реакцій туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих хворих з кількістю CD4⁺-лімфоцитів нижче за 200 в 1 мкл крові було переважання в м'яких мозкових оболонках явищ тромбоваскуліту, фібринозно-гнійних накладень та типових туберкульозних гранулом із зонами центрально-розташованого казеозного некрозу, що свідчило про переважання ексудативного компонента запалення і знижену здатність організму до продуктивних реакцій.

Список літератури

1. Панкратова Л.Э. Течение туберкулезного менингита в современных условиях / Л.Э. Панкратова, Н.Е. Казмирова, И.Л. Волчкова // Рос. мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 49–52.
2. Пантелеев А.М. К вопросу о генерализации туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / А.М. Пантелеев // Инфекционные болезни. – 2007. – СПб., 2008. – С. 165–169.
3. Sharma S.K. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management / S.K. Sharma, A. Mohan, T. Kadhiravan // Indian J. Med. Res. – 2005. – Vol. 121, № 4. – P. 550–567.
4. Vinnard C. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals / C. Vinnard, R.R. Macgregor // Current Opinion in HIV and AIDS. – 2009. – Vol. 6, Issue 3. – P. 139–145.
5. Emily L.Ho. Altered mental status in HIV-infected patients / L. Ho Emily, PhD Cheryl A. // Emerg. Med. Clinics of North America – 2010. – Vol. 28, Issue 2. – P. 124–136.
6. Clinical and microbiological features of HIV-associated tuberculous meningitis in vietnamese adults [internet recourse] / M. Estee Torok, Tran Thi Hong Chau, Pham Phuong Mai [et al.] // <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0001772>. – 2008 Feb.
7. Comparison of diagnostic criteria of tuberculous meningitis in human immunodeficiency virus-infected and uninfected children / Esther M. van

- der Weert, Nienke M. Hartgers, H. Simon Schaaf [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2006. – Vol. 25, № 1. – P. 65–69.
8. Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: comparison of cerebrospinal fluid findings / D. Cecchini, J. Ambrosioni, C. Brezzo [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lungs Dis.* – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 269–271.
9. Bychkov A.V. Postmortem investigations following human immunodeficiency virus infection / A.V. Bychkov, A.E. Dorosevich, Jimson W. D'souza // *Int. J. Collab. Research on Int. Med. & Public Health.* – 2009. – Vol. 1, № 2. – P. 28–46.
10. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 293 с.

*Е.В. Корж, Т.В. Тлустова, Е.Е. Садовник,
Т.В. Джеджеица*

**ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗНОГО
МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ
ЛИЦ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ
ИММУНОСУПРЕССИИ**

У 79,5% ВИЧ-инфицированных больных туберкулёзный менингоэнцефалит возникал при снижении содержания CD4⁺-лимфоцитов ниже 200 в 1 мкл крови. В таких случаях заболевание характеризовалось более выраженной анемией, лейкопенией, эозинопенией и лимфопенией, состав ликвора отличался более значительным снижением уровня глюкозы и количества клеточных элементов, летальность достигала 80,0%. В мягких мозговых оболочках определялись тромбоваскулиты, фибринозные наложения и туберкулёзные гранулёмы с превалированием зон центрально расположенного казеозного некроза, что свидетельствовало о преобладании экссудативного компонента воспаления.

Ключевые слова: туберкулёз, менингоэнцефалит, экссудативный компонент воспаления.

*O.V. Korzh, T.V. Tlustova, E.E. Sadovnik,
T.V. Dgedgeia*

**COURSE OF TUBERCULOUS
MENINGOENCEPHALYTIS
IN HIV-INFECTED PERSONS
WITH DIFFERENT DEGREE
OF IMMUNESUPPRESSION**

A patients 79.5% developed TM on the background of the decline of CD4⁺-below 200 in 1 mcl. In such cases the disease was characterized by a more expressed anemia, leucopenia, eosinopenia and lymphopenia; the liquor was marked by more considerable decline of glucose content and quantity of cellular elements, lethality arrived at 80.0%. Tuberculous granulomas with centrally located caseous necrosis, thrombovasculitis and fibrous-purulent mass were reveled on the soft brain-tunics that testified the predominance of exudative component of inflammation.

Key words: tuberculosis, meningoencephalytis, exudative component of inflammation.

Поступила 08.06.12