

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 CD⁴⁺-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 CD⁴⁺-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⁺-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)