

В. Н. Бондаренко, Д. Ю. Рузанов
КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГИТА У
ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

Туберкулезный менингит (ТМ) является одним из самых тяжелых проявлений туберкулеза (ТБ) у ВИЧ-инфицированных лиц. По данным литературы, летальный исход при ТМ в течение 6 мес. составляет 21–43 % на фоне противотуберкулезной терапии [7, 8].

Риск развития внелегочного туберкулеза, в том числе ТМ, резко возрастает в последних стадиях ВИЧ-инфекции. Дифференциальная диагностика ТМ сложна, так как аналогичную клиническую картину кроме *M. tuberculosis* вызывают атипичные микобактерии, дрожжевые грибы рода *Candida* и *Cryptococcus*, а также вирусы [1]. Зарубежными авторами выполнено множество исследований по проблеме ВИЧ-ассоциированного ТМ, и ряд из них показали, что ВИЧ-инфекция не искажала клинического течения менингита по сравнению с ВИЧ-неинфицированными пациентами за исключением более высокого процента остаточных явлений в виде нарушения когнитивных функций [2, 3]. Другие авторы отмечали высокое внутричерепное давление у ВИЧ-инфицированных [5], более низкое содержание лейкоцитов в периферической крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) и более высокий процент активного внелегочного туберкулеза [6]. При гистологическом исследовании мозговых оболочек умерших больных была меньше выражена экссудация, и чаще обнаруживали кислотоустойчивые бактерии (КУБ) [5].

Гомельская область занимает лидирующее положение в Республике Беларусь по числу ВИЧ-инфицированных, поэтому проблема ТМ является чрезвычайно актуальной и требует изучения особенностей этой патологии для данного региона с целью ранней диагностики и своевременной терапии.

Цель исследования — анализ клинического течения, особенностей неврологического статуса, лабораторных показателей и исходов течения ТМ у ВИЧ-инфицированных лиц.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 48 человек с ВИЧ-ассоциированным ТМ, составивших группу 1. Мужчин было 37 человек (77,1 %), женщин 11 человек (22,9 %); средний возраст больных составил $33,3 \pm 5,3$ лет. Средняя длительность ВИЧ-инфекции — $7,3 \pm 3,8$ года, длительность туберкулеза — $2,2 \pm 0,25$ года.

Группу 2 составили 25 человек с ТМ без ВИЧ-инфекции. Из них мужчин — 20 человек (80,0 %), женщин — 5 человек (20,0 %), средний возраст — $50,1 \pm 12,8$ года. Средняя продолжительность туберкулеза составила $3,7 \pm 0,8$ года.

ТМ у ВИЧ-инфицированных развился у 15,5 % от всех госпитализированных больных с ВИЧ/ТБ за этот срок, что достоверно выше, чем у больных с изолированным ТБ, где это осложнение диагностировано лишь в 2,9 % случаев ($p=0,001$). Также пациенты группы 2 оказались

значительно старше пациентов группы 1 — $50,1 \pm 12,8$ против $33,3 \pm 5,3$ года.

Все пациенты находились на стационарном лечении в Гомельской областной клинической туберкулезной больнице в 2004–2007 гг. Обследование больных выполнялось согласно клиническим протоколам диагностики и лечения взрослого населения, больного туберкулезом (Приложение 7 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 13.06.2006 № 484). У всех больных определен неврологический статус и выполнена спинномозговая пункция. В СМЖ определялся клеточный состав, проводились биохимическое исследование, люминесцентная микроскопия на кислотоустойчивые бактерии, культуральные стандартные исследования на вторичную бактериальную флору, микобактерии, грибы. Иммунологическое исследование выполнено на проточном цитофлюориметре FACScan фирмы "Becton Dickinson".

Лечение пациентов обеих групп осуществлялось согласно протоколам для данной формы ТБ. Антитретовирусную терапию на момент развития ТМ не получал ни один пациент.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программы "Statistica 6.0". Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе 1 у 62,5 % больных ТБ был диагностирован впервые. Для этих больных было характерно быстрое прогрессирование туберкулеза с развитием менингита. Так, средний срок появления менингеальных признаков от начала заболевания составил $13,0 \pm 1,8$ дней, а в 26,3 % случаев менингит развился в течение 7 дней от момента постановки диагноза туберкулеза. Это затрудняло диагностику ТМ у ВИЧ-инфицированных, для которых характерно позднее появление милиарной диссеминации на рентгенограмме легких или ее отсутствие. Характерно, что у всех впервые выявленных больных ТМ развивался на фоне активного ТБ другой локализации.

В группе 2 впервые выявленные больные составили 68,4 %. Для них период между началом заболевания и развитием менингита был значимо длиннее — в среднем $34,7 \pm 9,4$ дня ($p=0,001$). Изолированный ТМ был диагностирован лишь у 1 (4,0 %) пациента, у остальных больных он также развивался на фоне активного ТБ процесса. Таким образом, обзорная рентгенограмма легких остается одним из важнейших методов ранней диагностики и должна выполняться всем больным с подозрением на менингит.

На основании данных клинического течения и лабораторных показателей с использованием методов однофакторного корреляционного и регрессионного анализа были определены факторы риска развития ТМ у больных с ВИЧ-ассоциированным ТБ (табл. 1).

Из таблицы видно, что наиболее сильными факторами риска развития ТМ являются IV стадия ВИЧ-инфекции (по классификации ВОЗ, 2002) и наличие ВИЧ-ассоциированной кахексии. Умеренная корреляция выявлена между формой ТБ легких, содержанием CD4+ — Т-лим-

Таблиця 1

Независимые факторы риска развития ТМ у больных с ВИЧ/ТБ

Предиктор	Коэффициент корреляции Спирмена (rs)	Уровень значимости (p)	Коэффициент регрессии (β)	Уровень значимости (p)
Стадия ВИЧ-инфекции	-0,79***	0,0000	1,46	0,005
Форма ТБ	-0,69**	0,0000	-0,074	0,01
ВИЧ-ассоциированная кахексия	-0,88***	0,0000	-1,2	0,002
Содержание гемоглобина (г/л)	0,55**	0,0000	0,06	0,05
Содержание эритроцитов (10^{12} /л)	0,59**	0,0000	1,58	0,03
Содержание лейкоцитов (10^9 /л)	0,30**	0,004	-0,05	0,0005
Содержание СД4 в мкл	0,73**	0,0000	-0,003	0,02

Примечание: ** — умеренная корреляция, *** — сильная корреляция.

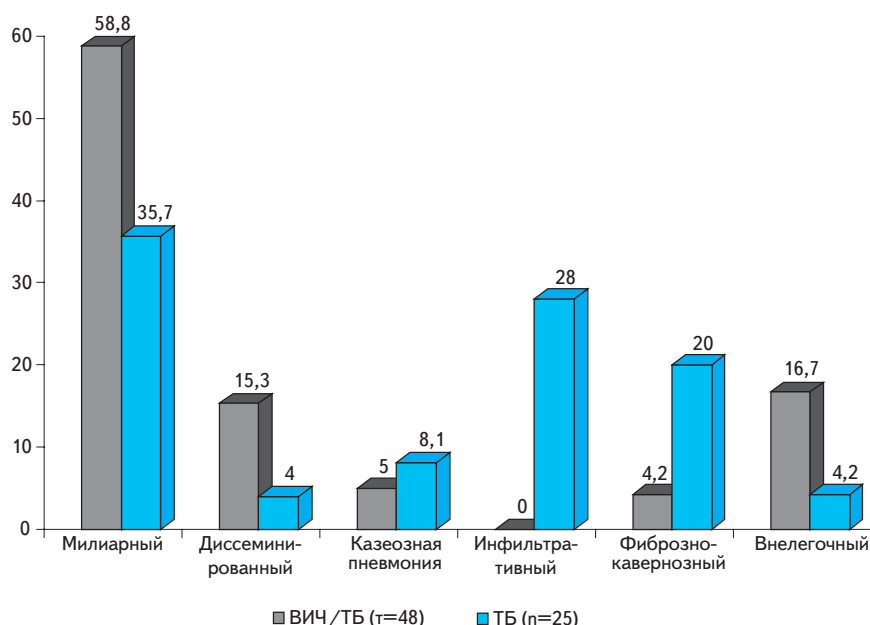


Рис. 1. Клинические формы туберкулеза, осложнившиеся развитием ТМ

фоцитов, гемоглобина и эритроцитов в периферической крови.

Распределение больных по клиническим формам туберкулеза представлено на рисунке 1.

В клинической структуре в обеих группах преобладали генерализованные остропрогрессирующие формы ТБ: милиарный — 58,8 % и 35,7 % соответственно для групп 1 и 2, диссеминированный ТБ — 15,3 % и 4,0 %, казеозная пневмония — 8,2 % и 12,0 % соответственно. Однако в группе 1 доля внегочного ТБ оказалась значительно выше — 16,7 % против 4,2 % для группы 2 ($p=0,0011$), а удельный вес хронических форм (фиброзно-кавернозный ТБ) значительно ниже — 4,2 % против 20,0 % группы 2 ($p=0,0001$).

В клинической картине ТМ у всех больных доминировало нарушение сознания различной степени — 87,5 и 84,2 % в группах 1 и 2, а также головная боль, которая в группе 2 встречалась достоверно чаще — 96,0 % против 68,7 % ($p=0,02$). В группе 1 ТМ принимал более острое течение с коротким продромальным периодом — $3,0 \pm 1,6$ дня. У 33,5 % больных к концу этого промежутка развилась кома. Прогномальный период в группе 2 был более длительным — $15,0 \pm 3,6$ дня ($p=0,001$). Такие

классические жалобы ТМ как рвота и светобоязнь выявлены лишь у 25 % больных в обеих группах.

Жалобы пациентов и неврологический статус больных представлены в таблице 2.

И таблицы видно, что наиболее часто (67,7 % и 80,0 % для групп 1 и 2) развивалась ригидность затылочных мышц, в среднем 3 поперечных пальца. Симптом Кернига был положительным лишь у 25 % ВИЧ-инфицированных, что достоверно ниже группы 2, где он был положительным у 44 % больных ($p=0,002$). Однако в группе 1 достоверно чаще диагностированы очаговые симптомы поражения черепных нервов, свидетельствующие о развитии менингоэнцефалита — 27,1 % против 8,0 % в группе 2 ($p=0,0017$). По данным патанатомического исследования умерших больных, менингоэнцефалит был диагностирован у 56,2 % группы 1 и 40,5 % группы 2.

Наиболее ценным диагностическим методом при ТМ является спинномозговая пункция. Данные лабораторных и микробиологических исследований представлены в таблице 3.

Из таблицы видно, что в ликворограмме определяется повышение белка — 0,99 и 0,66 г/л для групп 1 и 2, умеренный лимфоцитарный плеоцитоз до 250 и 195 кле-

Таблиця 2

Жалобы и неврологический статус больных с ТМ

Жалобы и неврологические симптомы	Группа 1 (n=48)		Группа 2 (n=25)	
	Всего больных	%	Всего больных	%
Головная боль	33	68,7	24	96,0*
Спутанность сознания	42	87,5	21	84,2
Рвота, светобоязнь	12	25,0	6	20,0
Ригидность затылочных мышц	32	67,7	20	80,0
Симптом Кернига	12	25,0	11	44,0**
Симптомы поражения черепных нервов	13	27,1***	2	8,0
Симптомы нарушения пирамидной системы	16	33,3	8	31,6

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$

ток в мкл, значительное снижение глюкозы (1,0 и 1,1 ммоль/л) и хлорид-ионов (111 и 101 мкмоль/л), соответственно. Не получено статистически значимых различий между ВИЧ-инфицированными и неинфицированными. Меньшее содержание лимфоцитов у больных 1 группы можно объяснить более ранним выполнением пункции от начала заболевания, когда в СМЖ преобладают нейтрофильные лейкоциты.

В периферической крови у больных группы 1 оказалось достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с ВИЧ-негативными больными содержание лейкоцитов (6,85 против $10,9 \cdot 10^9$ /л) и гемоглобина (100 против 118 г/л), что объясняется ВИЧ-инфекцией.

Весьма информативным методом обнаружения микобактерий в СМЖ явилась люминесцентная микроскопия, с ее помощью обнаружены микобактерии в 18,7 % в группе 1 и в 13 % в группе 2.

Важно отметить, что у 4 (8,2 %) ВИЧ-инфицированных пациентов при клинко-рентгенологических признаках активного ТБ и менингита при патанатомическом исследовании наряду с ТМ обнаружены проявления грибкового (кандидозного и криптококкового) поражения мозговых оболочек. Для этих больных характерным признаком было нормальное содержание глюкозы в СМЖ.

Основным фактором, способствующим развитию ТМ, является тяжелая иммуносупрессия. Так, у ВИЧ-инфицированных медиана содержания СД4+ была всего 115 клеток в мм³ против 369 клеток в группе 2, что достоверно ниже ($p < 0,001$). В группе 2 иммуносупрессия у 3 (12,0 %) пациентов была вызвана химиотерапией по поводу онкопатологии, у 9 чел. (35,7 %) развитию ТБ предшествовал хронический алкоголизм с проявлениями цирроза печени.

Неэффективности терапии способствовал высокий процент лекарственной устойчивости микобактерий. Так в группе 1 лишь 41,2 % штаммов были чувствительны к основным препаратам, монорезистентность выявлена в 23,5 %, а множественная лекарственная устойчивость в 35,3 %. В группе 2 лекарственноустойчивыми оказались 52,0 % штаммов: к одному препарату — 12,5 %, к двум и более препаратам — 39,5 %.

При постановке пробы Манту у пациентов группы 1 в 100 % наблюдалась анергия, в группе 2 отрицательная реакция отмечена в 24,0 %, в 44,0 % — положительная и лишь у 32,0 % пациентов гиперергическая. Таким образом, туберкулинодиагностика у ВИЧ-инфицированных

Таблиця 3

Лабораторные показатели у больных ТМ

Показатель, Ме (min-max)	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=25)
Хлорид-ионы СМЖ, мкмоль/л	111 (87–157)	101,25 (58–129)
Глюкоза СМЖ, моль/л	1,0 (0,05–2,4)	1,1 (0,1–3,6)
Белок СМЖ, г/л	0,99 (0,23–4,65)	0,66 (0,33–2,7)
Цитоз СМЖ, мм ³	252 (5–2219)	195 (18–1127)
Микобактерии СМЖ, %	34,8	31,3
Лимфоциты СМЖ, %	59 (4–100)	71 (4–95)
СД4+, мм ³	115 (20–430)***	369 (114–720)
Гемоглобин, г/л	100 (45–162)*	118 (77–158)
Эритроциты, 10^{12} /л	3,45 (1,22–5,24)	3,86 (2,0–5,83)
Лейкоциты, 10^9 /л	6,85 (1,5–23,3)**	10,95 (3,3–33,7)
Палочкоядерные, %	7 (1–28)	6,5 (2–18)
Лимфоциты, %	16 (1–40)	13 (4–44)
Бактериовыделение, %	58,3*	31,3

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$

больных из-за выраженного иммунодефицита неинформативна.

Для обеих групп характерно крайне неблагоприятное течение ТМ. Среднее время от начала ТБ до смерти больных группы 1 составило $32,0 \pm 12$ суток, причем 62,5 % скончалось в течение первой недели. Смерть в стационаре наступила у 47 чел. (98,0 %), клиническое улучшение наступило всего у 1 пациента (2,0 %).

В группе 2 средний срок лечения в стационаре составил $46,0 \pm 14$ дня. Выздоровело 2 чел. (8,0 %), прервало лечение 3 чел. (12,0 %), умерло 20 чел. (80,0 %). У выздоровевших пациентов остались выраженные изменения в виде нижнего парапареза и гемипареза с атаксией.

В обеих группах не было выявлено корреляции между летальностью и клиническо-лабораторными данными ($p > 0,05$).

Оценена выживаемость больных методом Каплана-Мейера от начала развития ТБ до выписки пациента из стационара или смерти. График оценки функции выживаемости представлен на рисунке 2.

На рисунке видно, что кумулятивные функции выживаемости в группах практически не отличаются, только ТМ в группе 1 протекает более остро, когда к 20 дням в живых остается всего 10 % больных. В группе 2 также наиболее критическими являются первые 30 дней, когда умирает 80 % больных, однако в обеих группах больные, пережившие этот период, как правило, выживают.

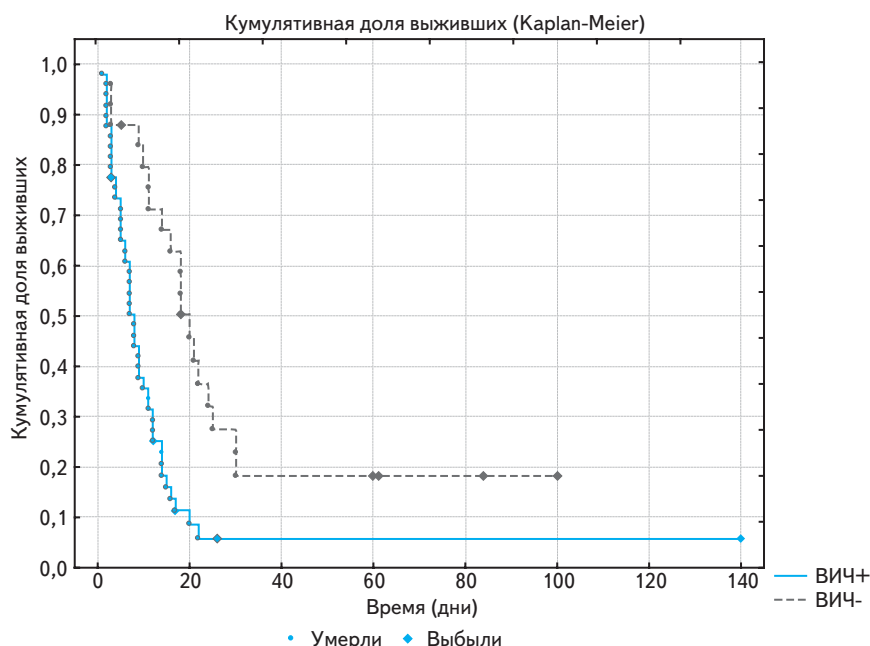


Рис. 2. Выживаемость больных с ТМ

Выводы

1. Наиболее значимыми факторами риска развития ТМ являются: IV стадия ВИЧ-инфекции, наличие ВИЧ-ассоциированной кахексии, остропрогрессирующие генерализованные формы ТБ, степень снижения содержания в крови лейкоцитов, CD4+ — Т-лимфоцитов, гемоглобина и эритроцитов.

2. ТМ развивается у 15,5 % больных с ВИЧ-ассоциированным ТБ, в структуре которого 74,1 % составляют генерализованные формы; характеризуется коротким продромальным периодом (в среднем 3 дня) и острым течением (в среднем 32 дня), в 98,0 % заканчивается летально.

3. Неврологический статус и состав СМЖ у ВИЧ-инфицированных не имеют отличий от больных изолированным ТМ, за исключением частого поражения вещества головного мозга — в 56,2 %. У данных больных могут применяться стандартные алгоритмы диагностики, кроме туберкулинодиагностики, которая в 100 % дает отрицательную реакцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов И. А., Кишкурно Е. П., Василенко А. И. Хронические менингиты // Белорусский медицинский журнал. — 2004. — № 4(10). — С. 17–19.
2. Berenguer J., Moreno S., Laguna F. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus // N. Eng. J. Med. — 1992. — Vol. 326. — P. 668–672.
3. Bossi Ph. Meningitis tuberculeuse: comparaison clinique, biologique et scanographique entre des patients infectes ou non par le VIH // Presse Med. — 1997. — № 26. — P. 844–847.
4. Cecchini D., Ambrosioni J., Brezzo C. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome // AIDS. — 2007. — № 21. — P. 373–374.
5. Dube M. P., Holtom P. D., Larsen R. A. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 93, № 5. — P. 520–524.
6. Thwaites G. E. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with Tuberculous meningitis // J. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 192, № 12. — P. 2134–2141.
7. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients / Guijarro C., Rubio R., Costa J. R. et al // Int. Conf. AIDS. — 1993. — Vol. 9. — P. 336.

8. Tuberculous meningitis among adults with and without HIV infection. Experience in an urban public hospital / Yechoor V. K., Shandera W. X., Rodriguez P., Cate T. R. // Arch. Intern. Med. — 1996. — Vol. 156, № 15. — P. 1710–1716.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

В. Н. Бондаренко, Д. Ю. Рузанов

Резюме

Проанализированы клиническое течение, неврологический статус, лабораторные показатели и исходы туберкулезного менингита у 48 ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении с 25 больными туберкулезным менингитом без ВИЧ-инфекции. Установлено, что туберкулезный менингит в 90,8 % случаев развивается на фоне остропрогрессирующих генерализованных форм туберкулеза, в 56,2 % — сопровождается поражением вещества головного мозга и 98 % ВИЧ-инфицированных пациентов приводит к смерти. Клиника и неврологический статус у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезным менингитом не имеют значимых различий в сравнении с больными без ВИЧ-инфекции. Факторами, влияющими на развитие туберкулезного менингита, явились стадия ВИЧ-инфекции, наличие ВИЧ-ассоциированной кахексии, форма туберкулеза легких, содержание лейкоцитов, CD4+ — Т-лимфоцитов, гемоглобина и эритроцитов.

THE CLINICAL COURSE OF TUBERCULOSIS MENINGITIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

V. N. Bondarenko, D. J. Ruzanov

Summary

The clinical course, neurological status, laboratory indices and outcomes of a tuberculosis meningitis were analyzed in 48 HIV-infected patients in comparison with 25 tuberculous meningitis patients without a HIV-infection. It was found that tuberculosis meningitis occurred in 90,8 % of patients with severe generalized forms of tuberculosis. In 56,2 % of cases the disease was accompanied by brain lesions and in 98,0 % of HIV-infected cases lead to death. The clinical and the neurological status of patients with HIV-associated tuberculosis meningitis did not differ significantly in comparison with those in patients without HIV-infection. The factors, influencing on the development of tuberculosis meningitis, were the stage of HIV infection, HIV-associated cachexy, a form of pulmonary tuberculosis and the count of WBC, CD4+ T-lymphocytes, hemoglobin and RBC.