

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ
ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ТЛУСТОВА ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.831.9-002.5+616.98:578.82[hiv]-07.-085

**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТУ
У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Корж Олена Володимирівна

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Петренко Василь Іванович,

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України,
професор кафедри фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, професор

Гришук Леонід Андрійович,

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»,

професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії

Захист дисертації відбудеться « 21 » вересня 2015 р. о 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м.Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м.Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий « 20 » серпня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В Україні туберкульоз є найчастішою опортуністичною інфекцією, що розвивається у ВІЛ-інфікованих та стає причиною їх смерті (Ю. І. Фещенко та співавт., 2013). Ефективність лікування таких пацієнтів значно погіршується при розвитку у них туберкульозного менінгоенцефаліту (ТМ). Вирішальне значення для прогнозу ТМ має своєчасна діагностика (В. І. Петренко та співавт., 2013; Ю. І. Фещенко та співавт., 2013; E. L. George et al., 2012). Проте все ще немає єдиної думки щодо особливостей клінічної картини та можливостей використання традиційних діагностичних підходів у випадку ВІЛ-асоційованого ТМ. Одні автори наголошують на тому, що клінічна картина ТМ не відрізняється від такої у ВІЛ-негативних осіб (О. Н. Новицкая, 2008; С. Vinnard, 2009; Diego Cecchini et al., 2009), інші вважають, що ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ перебігає атипово, із відсутністю характерних скарг, менінгеальних знаків та характерних змін у лікворі, ховаючись під маскою тривалої лихоманки неясного генезу (В. Е. Бондарь та співавт., 2011; О. В. Игонина и соавт., 2013; Н. N. Luma et al., 2013).

У літературі існують дані, що морфологічно ТМ на фоні ВІЛ-інфікування характеризується типовою базальною локалізацією, наявністю вогнищ казеозного некрозу та численних васкулітів, відсутністю типових туберкульозних гранулом (А. V. Vuchkov et al., 2009). Проте в інших дослідженнях робиться протилежний висновок про відсутність у ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ явищ специфічного туберкульозного запалення з наявністю численних периваскулярних некротичних фокусів у мозкових оболонках і деструкцій мозкової тканини (О. В. Игонина и соавт., 2013).

Особливо дискусійним залишається питання стосовно впливу антиретровірусної терапії (АРТ) на прогноз ВІЛ-асоційованого ТМ. У деяких роботах повідомляється, що приєднання АРТ до антимікобактеріального лікування ТМ підвищує летальність (О. Н. Новицкая, 2008; Lawn Stephen D. et al., 2011), в інших дослідженнях робиться висновок, що ранній початок АРТ не впливає на результати лікування (М. Е. Török et al., 2011). Всупереч таким результатам є дані, що приєднання АРТ до схеми антимікобактеріальної терапії помітно підвищує виживання хворих, тому автори надають перевагу АРТ серед усіх заходів лікування ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ (А. М. Пантелеев, 2010; С. Vinnard, 2009; Rovina Ruslami et al., 2013).

Таким чином, багато питань стосовно особливостей перебігу ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залишаються недостатньо висвітленими, а існуючі результати мають суперечливий характер. Тому стають зрозумілими актуальність остаточного уточнення вказаних питань, обґрунтування та розробка на цій основі заходів із покращення діагностики, лікування та прогнозування наслідків ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Матеріали дисертації є фрагментом науково-дослідної роботи Донецького національного медичного університету ім. М. Горького «Вивчити особливості розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб, розробити методи підвищення якості діагностики та лікування» (№ держреєстрації 0110U007776).

Мета дослідження: покращити діагностику та лікування туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ шляхом встановлення особливостей його перебігу та визначення оптимальних термінів початку антиретровірусної терапії.

Задачі дослідження:

1. Визначити особливості розвитку та клініко-лабораторної картини ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від рівня CD4⁺-лімфоцитів у крові.

2. Визначити відмінні морфологічні зміни в мозкових оболонках та головному мозку хворих на ВІЛ-асоційований туберкульозний менінгоенцефаліт залежно від ступеня імуносупресії.

3. Оцінити вплив АРТ на ефективність лікування ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ та встановити оптимальний термін її початку.

4. Обґрунтувати та визначити заходи з покращення діагностики, лікування та прогнозування можливих наслідків ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.

Об'єкт дослідження: туберкульозний менінгоенцефаліт у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.

Предмет дослідження: вплив ВІЛ-інфекції на перебіг туберкульозного процесу, клінічну картину ТМ, лабораторні показники крові, лабораторні показники ліквору, ефективність лікування та морфологічні зміни; вплив АРТ на ефективність лікування, прогноз та показники госпітальної летальності у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.

Методи дослідження: клінічні, бактеріологічні, лабораторні, імунологічні, морфологічні, математично-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Поглиблені дані щодо особливостей клінічної картини ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Доведено, що при зменшенні кількості CD4⁺-лімфоцитів нижче 100 кл/мкл збільшується кількість випадків з атиповим перебігом ТМ, коли захворювання має гострий початок, стерту клінічну картину, відсутність характерних неврологічних ознак, супроводжується нормальним вмістом у лікворі білка, глюкози та клітин. При такому рівні CD4⁺-лімфоцитів набуває ряду особливостей і морфологічна картина туберкульозного запалення в головному мозку та його оболонках: рідше визначаються туберкульозні гранульоми і частіше – зони казеозного некрозу без периферичної клітинної інфільтрації, численні васкуліти та тромбоваскуліти, зони розм'якшення тканини мозку.

Вперше виділені та обґрунтовані три варіанти перебігу ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, які різняться за умовами виникнення, клінічними особливостями, підходами до лікарської тактики та прогнозом: 1) ТМ, симптоми якого є першими проявами туберкульозу; 2) ТМ, який розвинувся на фоні лікування туберкульозу інших локалізацій; 3) ТМ як наслідок синдрому відновлення імунної системи після початку АРТ.

Доведено, що приєднання АРТ призводить до зниження показників госпітальної летальності, приєднання АРТ після отримання 30 добових доз протитуберкульозних препаратів у хворих на ТМ зменшує ризик виникнення синдрому відновлення імунної системи (СВІС). Установлено, що розвиток запального туберкульоз-асоційованого СВІС після початку АРТ у ВІЛ-інфікованих

хворих на ТМ не є фатальним, він проявляється погіршенням симптомів існуючого туберкульозу та/або розвитком туберкульозу інших локалізацій, проте призводить до летальних наслідків у 17,6 % випадків.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані нові наукові дані дозволили визначити найбільш ефективні заходи щодо покращення діагностики, лікування та прогнозування наслідків ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.

Установлено, що при діагностиці ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ слід враховувати, що в більшості випадків спостерігається класична клінічна картина, проте при зменшенні кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові нижче 100 кл/мкл збільшується частота атипового перебігу.

Отримані дані щодо частоти виникнення СВІС після приєднання АРТ дають можливість більш широко її застосовувати у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ та зменшити госпітальну летальність на 41,0 %. Використання запропонованої математичної моделі дозволяє забезпечити індивідуалізований підхід до призначення АРТ, прогнозування наслідків та встановлення оптимального терміну її початку.

Впровадження результатів роботи у практику. За матеріалами роботи видано інформаційно-методичний лист щодо заходів із підвищення ефективності лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ «Критерії призначення та прогнозування впливу антиретровірусної терапії на перебіг туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-асоційованих хворих» (м. Донецьк, 2014).

Результати роботи були впроваджені в лікувально-діагностичний процес протитуберкульозних закладів КЛПУ «Обласна клінічна туберкульозна лікарня» (м. Донецьк), КЛПУ «Міський протитуберкульозний диспансер м. Макіївки», КЛПУ «Міський протитуберкульозний диспансер м. Донецька». Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі фтизіатрії і пульмонології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького.

Особистий внесок здобувача. Дисертанту належить ідея дослідження, особисто обстежені та проліковані 90 % хворих, які увійшли до роботи, самостійно виконано аналіз медичних карт стаціонарних хворих. За консультацією наукового керівника обґрунтовані та сплановані напрямки наукового дослідження, сформульовані мета і завдання роботи, проведено узагальнення результатів дослідження у вигляді статей та дисертаційної роботи. Дисертантом самостійно проаналізовані отримані результати і проведено вивчення ефективності лікування на різних етапах протитуберкульозного лікування, включаючи оцінку впливу АРТ, обґрунтовано та визначено оптимальний термін початку протівірусного лікування. Усі наукові положення, що виносяться на захист, висновки і практичні рекомендації сформульовані при консультативній допомозі наукового керівника. Математична модель розроблена при консультативній допомозі доцента кафедри медичної біофізики, медінформатики і біостатистики Донецького національного медичного університету ім. М. Горького Гурьянова В. Г.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекції в практиці клініциста. Антибактеріальна, антивірусна, імунотерапія і імунопрофілактика в умовах поліклініки та стаціонару» (м. Харків, 2010),

IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання медицини праці та промислової екології» (м. Донецьк, 2010), Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченої Всесвітньому дню здоров'я (м. Київ, 2010), 64-й Міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (м. Київ, 2010), 74-му Міжнародному медичному конгресі молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (м. Донецьк, 2012), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю і пленумі Асоціації інфекціоністів України (м. Алушта, 2013).

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт: 8 статей у наукових фахових виданнях (із них 3 – у журналах, зареєстрованих у міжнародних наукометричних системах РІНЦ, Science Index, Google Scholar, 1 стаття – у закордонному виданні), 7 – у вигляді тез доповідей на конференціях та в матеріалах з'їздів. Виданий 1 інформаційно-методичний лист.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертацію викладено на 158 сторінках, ілюстровано 15 рисунками, містить 20 таблиць. Складається зі вступу, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаних джерел налічує 165 джерел, з яких 63 викладено кирилицею, 102 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт і методи дослідження. На базі КЛПУ «Обласна клінічна туберкульозна лікарня» (м. Донецьк) обстежено 137 хворих на ТМ, із яких 97 осіб мали ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ і 40 пацієнтів із ТМ мали ВІЛ-негативний статус. Туберкульозну етіологію менінгоенцефаліту визначали за допомогою критеріїв Suzaan Marais (2010) із врахуванням даних мікробіологічного дослідження ліквору, комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії головного мозку, результатів тесту ампліфікації нуклеїнових кислот на мікобактеріальну ДНК у лікворі, оцінки клініко-лабораторної картини, наявності туберкульозу легень і/або інших локалізацій. У дослідження включали пацієнтів з підтвердженим та вірогідним ТМ. З урахуванням повідомлень про появу особливостей ВІЛ-асоційованого ТМ при зменшенні рівня CD4⁺-лімфоцитів нижче 100 кл/мкл (В. Е. Бондарь, 2011) та на підставі власних попередніх досліджень обстежених ВІЛ-інфікованих хворих розподіляли на дві групи залежно від ступеня імунодефіциту: 52 особи з кількістю CD4⁺-лімфоцитів у крові, меншою за 100 кл/мкл (медіана – 29,9 кл/мкл), і 45 осіб – вищою за 100 кл/мкл (медіана – 268,6 кл/мкл), $p < 0,001$. Для порівняння використовували результати обстеження 40 хворих на ТМ, не інфікованих ВІЛ.

Обстеження хворих включало оцінку загального клінічного стану, свідомості та поведінки пацієнта, визначення симптомів натягнення (ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга і Брудзинського) та ураження черепно-мозкових нервів (М. М. Одинак, 2007). Виконували люмбальну пункцію з подальшим дослідженням ліквору. У лікворі визначали вміст білка, проводили реакції якісного визначення білка Панді та Нонне–Апельта, глюкози та хлоридів, визначали кількість клітин

в 1 мл та їх склад (лімфоцити, нейтрофіли). Для оцінки загального стану виконували аналізи крові та сечі, визначали в крові вміст глюкози, загального білка, сечовини, креатиніну, білірубін, активність трансамін, проводили тимолову пробу. Для уточнення впливу ВІЛ-інфекції на перебіг ТМ в Донецькому обласному центрі з профілактики та боротьби із СНІДом визначали вміст CD4⁺-лімфоцитів у крові. Хворим із продуктивним кашлем проводили бактеріоскопію мазка мокротиння за Цилем–Нільсеном на наявність кислотостійких бактерій (КСБ) та бактеріологічне дослідження мокротиння на апараті ВАСТЕС та твердому середовищі Левенштейна–Йенсена. Бактеріоскопію на наявність КСБ у лікворі проводили у 58 ВІЛ-інфікованих і у 28 ВІЛ-негативних пацієнтів, бактеріологічне дослідження – відповідно у 21 та 9 хворих. При зростанні культури мікобактерій туберкульозу проводили тест медикаментозної чутливості (ТМЧ) до протитуберкульозних препаратів (ПТП) I ряду – ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу, стрептоміцину, за допомогою ВАСТЕС – до піразинаміду.

Аналізували госпітальну летальність, для чого був проведений ретроспективний аналіз медичних карт 87 померлих ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ. Вивчали тривалість симптомів до моменту госпіталізації та у період спостереження в стаціонарі. Для виділення прогностичних факторів були відібрані 50 карт померлих осіб із повним обсягом обстежень, для порівняння використовували дані обстеження 30 ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ, які були виписані на амбулаторне лікування в підтримуючу фазу.

У відділенні хворим призначали стандартне лікування в інтенсивній фазі (ІФ) ПТП I ряду. Після отримання результатів ТМЧ за наявності резистентності застосовували ПТП II ряду. Патогенетична терапія призначалася всім хворим на ТМ і включала кортикостероїдні гормони, протинабрякові, сечогінні та метаболічні засоби.

Для виявлення особливостей морфологічних реакцій при ВІЛ-асоційованому ТМ проводили порівняльний аналіз результатів автопсії 63 осіб: 45 ВІЛ-інфікованих та 18 ВІЛ-негативних. ВІЛ-інфікованих відповідно до дизайну досліджень розподіляли на групи: 27 осіб із кількістю CD4⁺-лімфоцитів у крові нижче 100 кл/мкл (медіана – 32,0 кл/мкл), і 18 – із рівнем CD4⁺-лімфоцитів у крові вище 100 кл/мкл (медіана – 126,0 кл/мкл). Досліджували тканину головного мозку та м'яких мозкових оболонках, зрізи забарвлювалися гематоксилін-еозином. Додатково виділили 2 групи пацієнтів, по 15 осіб у кожній, які відрізнялися за клінічною картиною ТМ: із відсутністю неврологічної симптоматики і з класичним перебігом.

Для оцінки впливу АРТ на ефективність лікування обстежено 31 хворого, яким у стаціонарі було розпочато АРТ (основна група). Використовували стандартну схему АРТ для наївних пацієнтів: 2 нуклеотидних/нуклеозидних та 1 ненуклеотидний інгібітори зворотної транскриптази. Контролем були 28 хворих на ВІЛ-асоційований ТМ, які отримували тільки ПТП (група порівняння). До цієї групи увійшли пацієнти, які мали показання до АРТ і відповідний стан, проте причинами її неотримання була низька прихильність до лікування або відсутність препаратів. Аналізували кількість отриманих доз ПТП до початку АРТ, частоту й термін розвитку туберкульоз-асоційованого СВІС, до якого відносили виникнення протягом перших 3-х місяців загострення ТМ, прогресування (виникнення)

рентгенологічних змін у легенях, розвиток туберкульозу інших локалізацій при виключенні інших причин погіршення стану. За інтегральний показник оцінки впливу АРТ приймали цифри госпітальної летальності, які розраховували у відсотках померлих у відділенні та у випадках на 100 пацієнто-років, для чого кількість смертей множили на 100 та ділили на тривалість періоду спостереження у роках.

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета MedStat (Ю. Є. Лях, В. Г. Гур'янов, 2006, ліцензійна копія № MS 000029). При нормальному розподілі відмінності між групами визначали за критерієм Стьюдента, при відхиленні від нормального дані подавали у вигляді медіани та 25-го і 75-го процентіля (Me (25 %; 75 %)), достовірність відмінностей оцінювали за критерієм Уїлкоксона-Манна-Уїтні. При порівнянні частоти прояву якісних ознак використовували точний метод Фішера (Ю. Є. Лях, 2006). Для виявлення лінійних зв'язків між ознаками використовували кореляційний аналіз. Для практичного застосування отриманих результатів використовували методи побудови й аналізу багатофакторних математичних моделей (В. Н. Казаков, 2001; Ю. Є. Лях, 2006).

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що у ВІЛ-інфікованих осіб ТМ розвивався в 11,7 разу частіше, ніж у хворих, не інфікованих ВІЛ. У 86,6 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів кількість $CD4^+$ -лімфоцитів у крові була нижчою за 200 кл/мкл, а в 53,6 % – нижчою за 100 кл/мкл.

Практично всі хворі на ТМ мали туберкульозне ураження легень (табл. 1). У групах ВІЛ-інфікованих осіб не було знайдено статистично значущих відмінностей між частотою специфічного ураження легень, лімфатичних вузлів, плеври, розвитку ізольованого ТМ. При рівні $CD4^+$ -лімфоцитів менше 100 кл/мкл дещо частіше реєструвалося ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (ВГЛВ), в 1,8 разів більше було поширених форм туберкульозу.

Особливістю ВІЛ-асоційованого ТМ був гострий початок із продромальним періодом, меншим за 5 днів, що спостерігалось в 50,0 % осіб із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче 100 кл/мкл. Серед ВІЛ-негативних хворих таких випадків не було, $p < 0,001$. Для ВІЛ-інфікованих хворих із кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче 100 кл/мкл (52,0 % осіб) була характерною анемія зі зниженням гемоглобіну нижче 120 г/л і кольорового показника нижче за 0,75. У 87,1 % пацієнтів незалежно від стану печінки, наявності гепатиту та ступеня імуносупресії були підвищеними значення тимолової проби, що, можливо, зумовлювалося прямим ушкодженням гепатоцитів ВІЛ (Crane Megan, 2012). У більшості ВІЛ-інфікованих хворих незалежно від рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у крові головними симптомами були головний біль і лихоманка – 90,7 % осіб, розлади свідомості – 70,1 % осіб. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче 100 кл/мкл часто була відсутньою нудота – у 67,3 % осіб. Отримані нами дані не збігаються з даними (В. Е. Бондарь, 2011; Г. С. Шмерига, 2009), що тривала безсимптомна лихоманка у ВІЛ-інфікованих є проявом атипового перебігу ТМ. Наші дані співпадають з даними (Vacha Nylio Arthur, 2004; A. Nicholas, 2013), що при глибокому імунодефіциті така лихоманка може бути наслідком мікобактеріємії, що з часом проявляється гострим міліарним туберкульозом, у тому числі ТМ.

Таблиця 1

Частота ураження туберкульозом різних органів у хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт

Випадки ураження туберкульозом	ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ < 100 кл/мкл, n=52		ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ ≥ 100 кл/мкл, n=45		ВІЛ-негативні, n=40	
	Випадки	(M±m) %	Випадки	(M±m) %	Випадки	(M±m) %
Легень	49	94,2 ± 3,2	39	86,7 ± 5,1	40	100
ВГЛВ	19	36,5 ± 6,7	10	22,2 ± 6,2	0	0
Плеври	7	13,5 ± 4,7	5	11,1 ± 4,7	0	0
Периферичних лімфатичних вузлів	6	11,5 ± 4,4	2	4,4 ± 3,1	0	0
Сечостатевих органів	3	5,8 ± 3,2	0	0	0	0
Хребта	2	3,8 ± 2,7	1	2,2 ± 2,2	2	5,0 ± 3,4
Інших органів	2	3,8 ± 2,7	2	4,4 ± 3,1	0	0
Ізольований ТМ	2	3,8 ± 2,7	2	4,4 ± 3,1	0	0
Генералізований туберкульоз	32	61,5 ± 6,7	15	33,3 ± 7,0*	2	5,0 ± 3,4 [#]

Примітки:

- * – статистично вірогідна різниця показника порівняно з групою ВІЛ-інфікованих хворих з рівнем CD4⁺-лімфоцитів менше 100 кл/мкл (p<0,05).
- [#] – статистично вірогідна різниця показника порівняно з групами ВІЛ-позитивних хворих (p<0,03).

У більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігалася класична картина ТМ із наявністю ригідності потиличних м'язів у 83,5 %, позитивних симптомів натягнення у 84,5 % та ураження черепно-мозкових нервів у 81,4 % осіб, проте в міру прогресування імуносупресії збільшувалася питома вага випадків з відсутністю характерних неврологічних ознак, що досягало максимуму при рівні CD4⁺-лімфоцитів у крові нижче за 100 кл/мкл і реєструвалося в 40,4 % хворих. Це стосувалося й симптомів ураження черепно-мозкових нервів, відсутність яких найчастіше визначалася при рівні CD4⁺-лімфоцитів у крові нижче 100 кл/мкл – у 26,9 % хворих.

Зміни ліквору у ВІЛ-інфікованих пацієнтів були характерними для ТМ і представлені зростанням вмісту білка в 71,1 %, зниженням рівня глюкози в 76,9 % і хлоридів в 94,5 % осіб, помірним плеоцитозом у 91,1 % осіб із переважанням лімфоцитів у 54,9 % осіб. Серед хворих із кількістю CD4⁺-лімфоцитів у крові нижче 100 кл/мкл збільшувалася частота визначення в лікворі нормального вмісту білка і глюкози (28,9 і 18,4 % випадків відповідно), відсутності плеоцитозу (17,8 % випадків). Незалежно від ступеня імуносупресії у ВІЛ-інфікованих частіше спостерігався нейтрофільний плеоцитоз, проте частота не перевищувала 36,8 % (рис. 1).

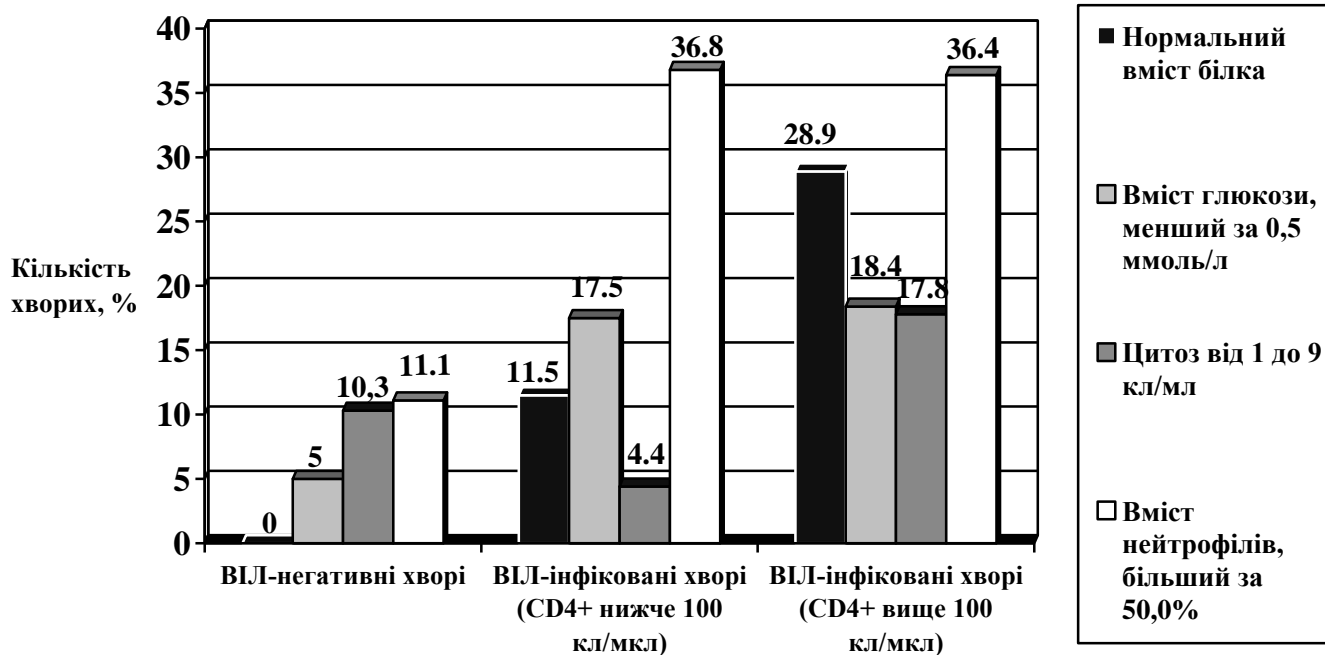


Рис. 1. Особливості складу ліквору в обстежених групах хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт

Багато ВІЛ-інфікованих хворих надходили у стаціонар у вкрай тяжкому стані. 70,1 % пацієнтів померли протягом першого місяця лікування. Несприятливим прогностичним фактором був низький рівень CD4⁺-лімфоцитів у крові: у 92,0 % померлих їх кількість не перевищувала 200 кл/мкл, а в 74,0 % була нижчою за 100 кл/мкл. Поганий прогноз мали хворі з хіміорезистентним туберкульозом: із 19 хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) померло 17, що становило 89,5 %. Із МРТБ асоціювався позитивний мазок мокротиння: серед таких пацієнтів його було ідентифіковано в 52,4 % випадках.

У 66,7 % ВІЛ-інфікованих хворих на мозкових оболонках основи мозку патоморфологічно визначалися типові просоподібні туберкульозні горбки, частіше при рівні CD4⁺-лімфоцитів у крові нижче 100 кл/мкл – у 77,8 % осіб. Зміни в мозкових оболонках були представлені вогнищами казеозного некрозу, проте при вмісті CD4⁺-лімфоцитів у крові понад 100 кл/мкл одночасно визначалися й туберкульозні гранульоми. Можна зробити висновок, що туберкульоз мозкових оболонок на фоні ВІЛ-інфікування має характер класичного базилярного лептоменінгіту зі специфічними морфологічними змінами. У мозкових оболонках і тканині мозку ВІЛ-інфікованих хворих незалежно від рівня CD4⁺-лімфоцитів у крові спостерігалися численні васкуліти та тромбоваскуліти, унаслідок чого у 83,3 % пацієнтів виникали зони демієлінізації та розм'якшення мозкової тканини. Це вкрай рідко зустрічалось у ВІЛ-негативних пацієнтів – 11,1 %, $p < 0,001$. Очевидно, розвиток зазначених структурних порушень був причиною численних випадків нейтрофільного плеоцитозу ліквору ВІЛ-інфікованих хворих.

Між когортою осіб із відсутністю характерної неврологічної симптоматики і класичним перебігом ТМ суттєвих відмінностей за зазначеними морфологічними характеристиками не виявлено. З огляду на це нами висунута гіпотеза, що

відсутність неврологічних симптомів пов'язана з анергією імунної системи, що сприяло гальмуванню запальних реакцій та спізній появі симптомів ураження периферичних нервів.

Аналіз отриманих даних дозволив дійти висновку, що ТМ у ВІЛ-інфікованих можна розділити на три варіанти, які відрізнялися за умовами виникнення, клініко-лабораторними характеристиками і прогнозом для життя: 1) ТМ, симптоми якого були першими проявами туберкульозу і змусили хворих звернутися по медичну допомогу (44,3 %); 2) ТМ, який розвинувся на фоні прийому ПТП із приводу туберкульозу інших локалізацій (39,2 %); 3) ТМ, який виник внаслідок розвитку туберкульоз-асоційованого СВІС після початку АРТ (16,5 %).

Для пацієнтів із ТМ, симптоми якого були першими проявами туберкульозу, характерний поступовий початок захворювання, рідше реєструвалися генералізовані форми туберкульозу та МРТБ ($p < 0,001$), був вищим рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові ($p < 0,05$). ТМ у таких хворих мав найбільш сприятливий перебіг, і показники госпітальної летальності були найнижчими: 25,6 %, або 103,7 випадку на 100 пацієнто-років.

Найбільш фатальний перебіг мав ТМ, який розвинувся на фоні протитуберкульозного лікування. У таких пацієнтів прогресування процесу було пов'язане переважно із запізньою діагностикою МРТБ, летальність дорівнювала 84,2 %, або 337,0 випадків на 100 пацієнто-років.

СВІС-асоційований ТМ виникав в осіб із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче 100 кл/мкл перед початком АРТ, характеризувався гострим початком, генералізацією туберкульозу й несприятливим прогнозом. Лікувальні заходи в таких пацієнтів були неефективними, госпітальна летальність становила 81,3 %, або 282,6 випадку на 100 пацієнто-років. Відмінності за показниками летальності між пацієнтами, в яких туберкульоз починався симптомами ТМ, та хворими інших груп мали статистичну значущість, $p < 0,005$ (рис. 2).

Визначено, що при СВІС-асоційованому ТМ лікувальні заходи (ПТП, протинабрякові засоби, високі дози кортикостероїдів, АРТ) є неефективними, тому оцінка впливу АРТ на його перебіг є недоцільною. На підставі обстеження хворих з іншими варіантами ТМ встановлено, що приєднання АРТ призводило до зниження госпітальної летальності: 16,1 проти 57,1 % у групі порівняння, тобто на 41,0 % ($p < 0,05$), а при розрахунку у випадках на 100 пацієнто-років у 6,4 разу: 30,1 проти 192,8 відповідно ($p < 0,005$).

Розвиток туберкульоз-асоційованого СВІС виникав у 17 хворих (54,8 %) і чітко асоціювався з імуносупресією: у 94,1 % вміст $CD4^+$ -лімфоцитів у крові не перевищував 51 кл/мкл, медіана – 32,0 кл/мкл. Серед пацієнтів без СВІС рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові був вірогідно вищим і коливався від 24,0 до 429,0 кл/мкл, медіана – 184,0 кл/мкл ($p < 0,05$). У 17,6 % випадках розвиток СВІС став причиною смерті через швидке прогресування туберкульозу.

СВІС виникав частіше в пацієнтів, які до початку АРТ прийняли менше 30 доз ПТП: 71,4 % осіб проти 46,7 % в групі, в якій хворі отримали більше 30 доз ($p < 0,05$). Пацієнти, які прийняли більше 30 доз, мали вірогідно вищий вміст гемоглобіну і лімфоцитів та нижчі цифри ШОЕ, проте не було відмінностей за клінічною картиною менінгоенцефаліту, показниками біохімічного гомеостазу, дослідження

ліквору та станом імунітету. Не встановлено суттєвої різниці за показниками госпітальної летальності у відсотках, але летальність у випадках на 100 пацієнто-років була вищою серед осіб із коротшим терміном лікування (36,3 проти 9,2, $p < 0,05$).

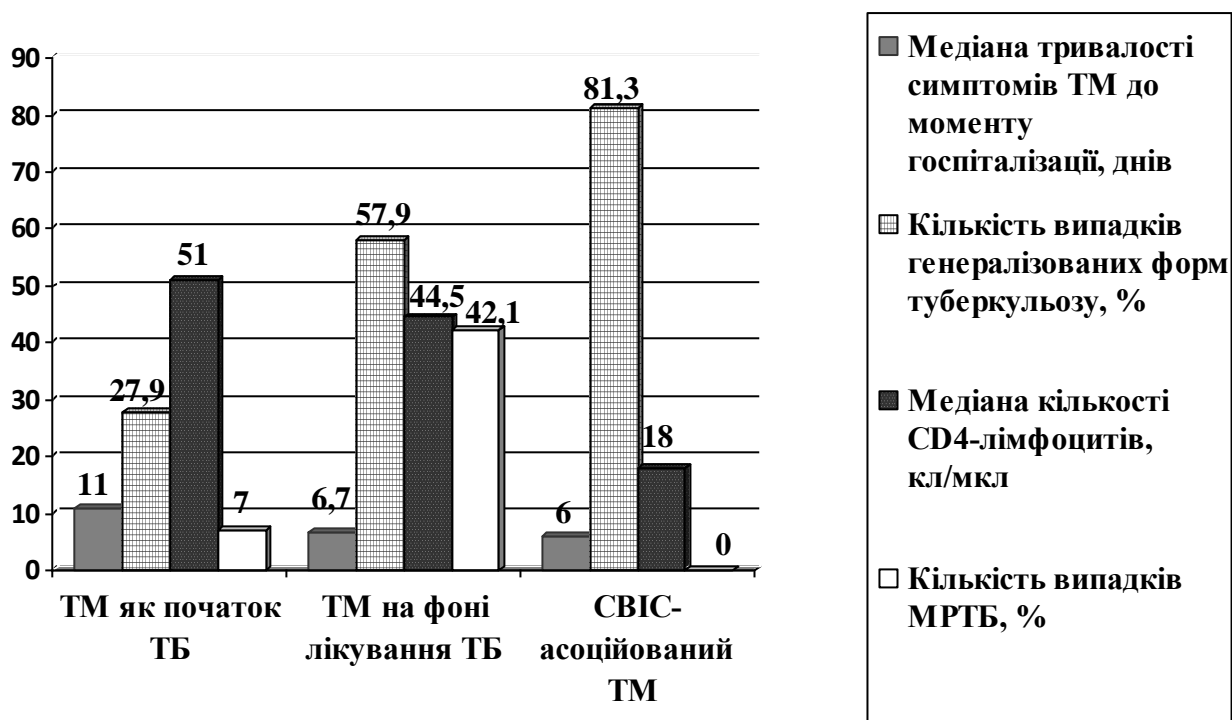


Рис. 2. Основні відмінності між варіантами ВІЛ-асоційованого туберкульозного менінгоенцефаліту залежно від умов його розвитку

Для практичного застосування результатів роботи було розроблено математичну модель прогнозування наслідків та оцінки впливу АРТ на ефективність лікування ТМ у ВІЛ-інфікованих хворих. Для цього були відібрані 5 найбільш значущих ознак факторів: показники ШОЕ, результати мікроскопії мокротиння, кількість клітин у лікворі на початку лікування, вміст у крові CD4⁺-лімфоцитів, призначення АРТ. Чутливість моделі становила 68,8 % (95 % довірчий інтервал 42,6 % – 89,7 %), специфічність – 50,0 % (95 % довірчий інтервал 0 % – 100 %).

Для оцінки значущості виділених ознак було проведено порівняння прогностичних здатностей моделі, побудованої на всіх (52 ознаки) і 5 виділених ознаках чинників. Встановлено, що порогове значення прийняття/відкидання становило $Y_{crit} = 0,6776$. При побудові моделі прогноз визначався таким значенням Y : $Y = 0,68$ і вище – прогноз несприятливий, значення Y , нижчі за 0,68, вказують на сприятливий прогноз. Модель виражається формулою:

$$Y = 0,0027 \times X_1 + 0,22 \times X_2 - 0,00025 \times X_3 - 0,00089 \times X_4 - 0,48 \times X_5,$$

де X_1 – показник ШОЕ (мм/год);

X_2 – результати мікроскопії мазка мокротиння (1 – позитивний, 0 – негативний або не виконувався);

X_3 – кількість клітин у лікворі на початку лікування (кл/мл);

X_4 – вміст CD4⁺-лімфоцитів у крові (кл/мкл);

X5 – призначення АРТ (1 – призначено, 0 – не призначено).

Для отримання результату в математичну формулу вводили показник ШОЕ, кількість клітин у лікворі, вміст CD4⁺-лімфоцитів у крові, при позитивному мазку мокротиння та прийомі АРТ вводили одиницю, при негативному мазку та відсутності АРТ вводили нуль. Стан хворого оцінювався при надходженні до відділення. При отриманні загального коефіцієнту Y нижче за 0,68 (прогноз сприятливий) призначають ПТП, після прийому 30 доз починають АРТ. При отриманні Y, рівного або вищого за 0,68 (прогноз несприятливий), проводять антимікобактеріальну терапію та корекцію стану хворого. Після досягнення бажаного значення Y, який контролюють 1 раз на тиждень, приєднують АРТ.

Таким чином, використання моделі дозволило виділити провідні напрямки для корекції стану пацієнтів з оцінкою ефективності приєднання АРТ, що дозволило встановити оптимальний термін її початку з індивідуальним підходом до кожного хворого.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено вирішення актуального завдання сучасної фтизіатрії – покращення діагностики, лікування та прогнозування наслідків туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ на підставі встановлення особливостей клініко-лабораторної та морфологічної картини захворювання залежно від ступеня імуносупресії.

1. Незалежно від ВІЛ-статусу туберкульозне ураження нервової системи майже завжди відбувається на тлі супутнього туберкульозу легень: у 100 % ВІЛ-негативних хворих та в 90,7 % хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Особливістю перебігу туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ є розвиток позалегенових форм, що стає найбільш вираженим у ВІЛ-інфікованих осіб з рівнем CD4⁺-лімфоцитів у крові нижче 100 кл/мкл і найчастіше проявляється ураженням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (36,5 %), плеври (13,5 %), розвитком генералізованих форм туберкульозу (61,5 %).

2. Особливості клінічної картини туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежать від ступеня імуносупресії. Атиповий перебіг спостерігається при зниженні кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові менше 100 кл/мкл і характеризується зростанням частоти випадків із гострим початком і тривалістю продромального періоду менше 5 днів (50,0 %), відсутністю нудоти (67,3 %) та симптомів ураження черепно-мозкових нервів (26,9 %), у лікворі – з нормальним вмістом білка (28,9 %) і глюкози (18,4 %), відсутністю плеоцитозу (17,8 %) і його нейтрофільним характером (36,8 %). За окремими неврологічними симптомами або їх поєднанням атипова картина туберкульозного менінгоенцефаліту спостерігається в 40,4 % хворих із рівнем CD4⁺-лімфоцитів нижче 100 кл/мкл.

3. Морфологічно ураження туберкульозом менінгеальних оболонок у 66,7 % ВІЛ-інфікованих хворих незалежно від рівня CD4⁺-лімфоцитів має характер класичного лептоменінгіту з висипанням на основі мозку просоподібних туберкульозних горбиків. Відмінними рисами у всіх ВІЛ-інфікованих хворих є наявність фібринозно-гнійних нашарувань на м'яких мозкових оболонках, численних тромбоваскулітів у мозкових оболонках і головному мозку, внаслідок

чого у 83,3 % осіб виникають зони розм'якшення мозкової тканини, зумовлюючи нейтрофільний плеоцитоз у лікворі. Морфологічні зміни у мозкових оболонках мають характер специфічного запалення: при рівні CD4⁺-лімфоцитів нижче 100 кл/мкл це вогнища казеозного некрозу, при кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові понад 100 кл/мкл у 77,8 % випадках визначаються одночасно й туберкульозні гранульоми.

4. Залежно від умов виникнення, підходів до лікарської тактики та прогнозу всі туберкульозні менінгоенцефаліти у ВІЛ-інфікованих слід розподіляти на три варіанти: туберкульозний менінгоенцефаліт, симптоми якого є першими проявами туберкульозу; туберкульозний менінгоенцефаліт, який розвинувся на фоні проведення антимікобактеріальної хіміотерапії з приводу туберкульозу інших локалізацій, та туберкульозний менінгоенцефаліт, який є наслідком туберкульоз-асоційованого СВІС після початку АРТ.

5. У хворих, у яких симптоми туберкульозного менінгоенцефаліту є першими проявами туберкульозу, спостерігаються типова клінічна картина, більший вміст CD4⁺-лімфоцитів у крові, рідше визначається МРТБ та генералізовані форми туберкульозу, реєструється найнижча летальність. Серед хворих, у яких туберкульозний менінгоенцефаліт розвивається на фоні прийому ПТП, найчастіше реєструється МРТБ і є найвищими показники госпітальної летальності. СВІС-асоційований ТМ виникає при низькому рівні CD4⁺-лімфоцитів у крові перед початком АРТ, відрізняється гострим початком і несприятливим прогнозом, що пов'язано з розвитком генералізованих форм туберкульозу.

6. Приєднання АРТ сприяє зниженню летальності на 41,0 %, а за показниками у випадках на 100 пацієнто-років – у 6,4 разу. Прийом 30 доз ПТП перед початком АРТ є достатнім для стабілізації стану хворих, зниження ризику СВІС та показників госпітальної летальності. СВІС у вигляді погіршення симптомів менінгоенцефаліту, посилення/розвитку туберкульозу інших локалізацій розвивається в 54,8 % пацієнтів, проте призводить до смерті лише в 17,6 % випадків, що пов'язано зі швидкою генералізацією туберкульозу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На підставі отриманих даних виділені шляхи покращення діагностики та лікування туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих хворих:

1. Вірогідність туберкульозної етіології ураження нервової системи підвищується за наявності у хворого позитивного ВІЛ-статусу та низького рівня CD4⁺-лімфоцитів у крові (менше за 200 кл/мкл). При невідомому ВІЛ-статусі про вірогідне ВІЛ-інфікування з глибоким імунодефіцитом свідчать ознаки генералізованого туберкульозу, дисемінація в легенях та збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, анемія з рівнем гемоглобіну нижче за 100 г/л, абсолютна лімфопенія нижче 1000 кл/мкл, підвищення показників тимолової проби.

2. При діагностиці туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих пацієнтів слід враховувати, що у більшості хворих спостерігається класична клінічна картина, проте при зменшенні кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові нижче 100 кл/мкл збільшується частота атипового перебігу з гострим початком, продромальним періодом менше 5 днів, відсутністю характерних неврологічних

проявів та змін у лікворі. Туберкульозний менінгоенцефаліт слід запідозрити за наявності у хворого на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ головного болю, лихоманки та порушень свідомості навіть за відсутності типової неврологічної симптоматики, що є підставою для проведення спинномозкової пункції.

3. АРТ у ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт слід починати при відсутності вираженої анемії, печінкової й ниркової недостатності, після отримання пацієнтами не менше 30 доз ПТП.

4. Для прогнозування наслідків та оцінки впливу АРТ на ефективність лікування туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ можна використовувати математичну модель, що виражається формулою:

$$Y = 0,0027 \times X1 + 0,22 \times X2 - 0,00025 \times X3 - 0,00089 \times X4 - 0,48 \times X5,$$

де $X1$ – показник ШОЕ (мм/год);

$X2$ – результати мікроскопії мазка мокротиння (1 – позитивний, 0 – негативний або не виконувався);

$X3$ – кількість клітин у лікворі на початку лікування (кл/мл);

$X4$ – вміст $CD4^+$ -лімфоцитів у крові (кл/мкл);

$X5$ – призначення АРТ (1 – призначено, 0 – не призначено).

У наведену формулу вводяться результати обстеження, при отриманні загального коефіцієнту $Y = 0,68$ і вище визначається несприятливий прогноз, значення Y , нижчі за $0,68$, вказують на сприятливий прогноз. При отриманні коефіцієнту нижче за $0,68$ проводять стандартне лікування туберкульозу протягом місяця, після чого починають АРТ. При коефіцієнті, рівному або вищому за $0,68$, проводять антимикобактеріальну терапію та корекцію стану хворого з контролем показників 1 раз на тиждень (окрім вмісту $CD4^+$ -лімфоцитів у крові та мазка мокротиння), поки Y не перевищить значення $0,68$, після чого при отриманні не менше 30 доз ПТП починають АРТ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Особенности морфологических проявлений туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции (по данным секционных исследований) [Текст] / Е. В. Корж, Е. Е. Садовник, О. В. Павенко, В. В. Мозговой, Д. С. Мирошніченко, Т. В. Тлустова // Журнал НАМН України. – 2011. – № 3. – С. 254–262. *Здобувачу належить обчислювання та аналіз отриманих даних, написання статті. Корж О.В. – консультативна допомога.*

2. Перебіг туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих осіб з різним ступенем імуносупресії [Текст] / О. В. Корж, Т. В. Тлустова, Є. Є. Садовник, Т. В. Джеджеїа // Експериментальна і клінічна медицина. – 2012. – № 4. – С. 86–90. *Здобувачу належить обстеження хворих, обчислювання та аналіз отриманих даних, написання висновків статті.*

3. Корж, О. В. Клінічні особливості перебігу ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ в осіб з різним ступенем імуносупресії [Текст] / О. В. Корж, О. В. Павенко, Т. В. Тлустова, Д. С. Мірошніченко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – №1. – С. 13–16. *Здобувачу належить обстеження хворих, обчислювання та аналіз отриманих даних, написання статті, висновків.*

4. Тлустова, Т. В. Прогноз ВІЛ-асоційованого туберкульозного менингоенцефаліту залежно від механізму його розвитку [Текст] / Т. В. Тлустова // Український неврологічний журнал. – 2013. – № 4. – С. 71–74. (Журнал зареєстровано в наукометричних системах Science Index та Google Scholar).

5. Корж, О. В. Особливості клінічної картини туберкульозного менингоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих [Текст] / О. В. Корж, Т. В. Тлустова // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 3. – С. 55–60. *Здобувачу належить обстеження хворих, обчислювання та аналіз отриманих даних, написання статті.* (Журнал зареєстровано в наукометричних системах РІНЦ та Google Scholar).

6. Особливості морфологічної картини туберкульозного менингоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих [Текст] / О. В. Корж, Т. В. Тлустова, Т. В. Джеджеїа, Є. Є. Садовник // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1. – С. 13–17. *Здобувачу належить обстеження хворих, обчислювання та аналіз отриманих даних, написання статті.* (Журнал зареєстровано в наукометричних системах Science Index та Google Scholar).

7. Корж, Е. В. Влияние антиретровирусной терапии на лечение туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных пациентов [Текст] / Е. В. Корж, Т. В. Тлустова // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 1 (39). – С. 63–67. *Здобувачу належить обстеження і лікування хворих, обчислювання та аналіз отриманих даних, написання статті.* (Періодичне фахове видання Республіки Білорусь).

8. Туберкульозний менингоенцефаліт у ВІЛ-інфікованих (Огляд) [Текст] / Т. В. Тлустова, О. В. Корж, Н. А. Подчос, О. К. Філіппова, В. В. Мозговой, О. В. Павенко, Т. В. Іваницька // Вісник гігієни та епідеміології. – 2010. – № 2. – С. 302–305. *Здобувачу належить аналіз сучасної літератури, у тому числі зарубіжної, написання статті.*

9. Тлустова, Т. В. Ефективність антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульозний менингоенцефаліт [Текст] / Т. В. Тлустова // Український пульмонологічний журнал. Дод. : матеріали V З'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, 6–8 листоп., 2013 р. – 2013. – № 3. – С. 227–228.

10. Применение антиретровирусной терапии у больных туберкулезным менингоэнцефалитом [Текст] / Т. В. Тлустова, Е. В. Корж, Н. А. Подчос, О. К. Филиппова // Інфекційні і паразитарні хвороби в практиці клініциста: сучасний стан діагностики, лікування та їх запобігання : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Інфекції в практиці клініциста. Антибактеріальна, антивірусна, імунотерапія і імунпрофілактика в умовах поліклініки та стаціонару», 1–2 квіт. 2010 р. – Харків, 2010. – С. 385–386. *Здобувачу належить обстеження і лікування хворих, обчислювання та аналіз отриманих даних, написання висновків, статті.*

11. Туберкулезный менингоэнцефалит в условиях эпидемии туберкулеза в Украине [Текст] / Н. А. Подчос, Т. В. Тлустова, Е. В. Корж, О. К. Филиппова // Вісник гігієни та епідеміології : матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання медицини праці та промислової екології» – Донецьк, 2010. – Т. 14, № 1. – С. 143–146. *Здобувачу належить обстеження хворих, обчислювання та аналіз отриманих даних, написання висновків статті.*

12. Глушова, Т. В. Течение туберкульозного менингоенцефалита у ВІС-інфіцирваних лиц [Текст] / Т. В. Глушова, Н. А. Трушина // Український науково-медичний молодіжний журнал : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої Всесвітньому дню здоров'я 2010 року. Спец. вип. – К., 2010. – С. 157–158. *Здобувачу належить обстеження хворих, обчислювання та аналіз отриманих даних, написання висновків, статті.*

13. Глушова, Т. В. Туберкульозний менингіт у ВІЛ-інфікованих осіб [Текст] / Т. В. Глушова // Український науково-медичний молодіжний журнал : матеріали 64 Міжнар. наук.-практ. конф. студ. і молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини», 3–4 листоп. 2010 р. – К., 2010. – Спец. вип. № 4. – С. 365–366.

14. Глушова, Т. В. Ефективність лічення ВІС-інфіцирваних больних туберкульозним менингітом [Текст] / Т. В. Глушова // Матеріали 74-го Міжнар. мед. конгр. молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації». – Донецьк, 2012. – С. 219–220.

15. Глушова, Т. В. Особливості розвитку і летальність від СВІС-асоційованого туберкульозного менингоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст] / Т. В. Глушова // Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – Алушта, 2013. – С. 175–177.

АНОТАЦІЯ

Глушова Т. В. Особливості діагностики та лікування туберкульозного менингоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих хворих. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2015.

Встановлено, що незалежно від ВІЛ-статусу туберкульозний менингоенцефаліт (ТМ) у переважній більшості хворих розвивається на тлі супутнього туберкульозу легень. Атиповий перебіг ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ спостерігається при рівні CD4⁺-лімфоцитів в крові нижче 100 кл/мкл (40,4 %). Морфологічно ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ має перебіг за типом лептоменингіту зі специфічними морфологічними змінами, проте з наявністю численних тромбоваскулітів у головному мозку та м'яких мозкових оболонках.

Виділено три варіанти ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ: ТМ, симптоми якого є першими проявами туберкульозу; ТМ, який розвивається на фоні прийому ПТП, та ТМ, який є наслідком синдрому відновлення імунної системи (СВІС). Доведено, що за умов, що ТМ не є СВІС-асоційованим, приєднання антиретровірусної терапії (АРТ) сприяє зниженню летальності на 41,0 %, за випадками на 100 пацієнто-років – у 6,4 рази. Встановлено, що СВІС виникає у 54,8 % пацієнтів та призводить до смерті у 17,6 % хворих. Побудовано математичну модель прогнозування наслідків та оцінки впливу АРТ на ефективність лікування ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.

Ключові слова: туберкульозний менингоенцефаліт, ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, діагностика, лікування.

ANNOTATION

Tlustova T. V. Persons living with HIV tuberculous meningoencephalitis diagnostics and treatment features. – Manuscript.

Candidate's thesis in Medical Science in speciality 14.01.26 – Phthisiology. – State Organization «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskiy National academy of medical sciences of Ukraine», Kyiv, 2015.

It is established that without regard to HIV-status tuberculous meningoencephalitis (TM) develops in majority of patients on accompanying pulmonary tuberculosis. Atypical course of TM of patients with tuberculosis/HIV co-infection occurs at CD4⁺ lymphocyte blood level lower than 100 kl/mcl (40.4 %). Morphologically TM of patients with tuberculosis/HIV co-infection is present in the form of leptomeningitis with specific morphological changes, but with the presence of numerous thrombovasculitis in brain and meninx vasculosa.

Three types of TM of patients with tuberculosis/HIV co-infection were defied: TM symptoms of which are alone manifestation of tuberculosis; TM that developes in the course of antituberculosis treatment; and TM that results from immune reconstitution syndrome (IRS). It has been proved that upon conditions that TM is not IRS-associated, adding of antiretroviral therapy (ART) promotes reduction of mortality by 41.0 % of 100 patient-years, in 6.4 times. A mathematical model of consequences forecasting and impact assessment on TM treatment of patients with tuberculosis/HIV co-infection was developed.

Key words: tuberculous meningoencephalitis, tuberculosis/HIV co-infection, diagnostics, treatment.

АННОТАЦИЯ

Тлустова Т. В. Особенности диагностики и лечения туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных больных. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2015.

В работе приведены клиничко-лабораторные и морфологические особенности течения туберкулезного менингоэнцефалита (ТМ) у больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ. На основе полученных результатов установлены наиболее эффективные меры по улучшению диагностики и лечения ТМ у больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ.

Установлено, что клиническая картина ТМ у больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ зависит от уровня CD4⁺-лимфоцитов в крови. При снижении уровня CD4⁺-лимфоцитов в крови менее 100 кл/мкл наблюдается атипичная клиническая картина, которая характеризуется увеличением частоты случаев с острым началом и длительностью продромального периода менее 5 дней (50,0 %), отсутствием тошноты (67,3 %) и симптомов поражения черепно-мозговых нервов (26,9 %). Изменения ликвора пациентов с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ при снижении уровня CD4⁺-лимфоцитов в крови менее 100 кл/мкл характеризуются нормальным содержанием белка в ликворе (28,9 %), нормальным содержанием

глюкозы (18,4 %), отсутствием плеоцитоза (17,8 %) и преобладанием нейтрофилов (36,8 %).

Отличительными признаками морфологических изменений у пациентов с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ являются фибринозно-гнойные наложения на мягких мозговых оболочках и многочисленные тромбоваскулиты в ткани мозговых оболочек и головного мозга. Морфологические изменения в мозговых оболочках умерших пациентов имеют характер специфического воспаления: при уровне CD4⁺-лимфоцитов в крови ниже 100 кл/мкл – это зоны казеозного некроза, при количестве CD4⁺-лимфоцитов в крови выше 100 кл/мкл кроме очагов некроза в 77,8 % случаях определяются туберкулезные гранулемы.

В зависимости от условий возникновения ТМ у больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, клинико-лабораторных характеристик и прогноза выделены три варианта ТМ: 1) ТМ, симптомы которого являются первыми проявлениями туберкулеза; 2) ТМ, развивающийся на фоне проведения противотуберкулезного лечения по поводу туберкулеза других локализаций; 3) ТМ, который возникает вследствие туберкулез-ассоциированного синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) после присоединения антиретровирусной терапии (АРТ).

При первых двух вариантах ТМ присоединение АРТ приводит к снижению летальности на 41,0 %, а по показателям в случаях на 100 пациенто-лет – в 6,4 раза. СВИС в виде усугубления симптомов ТМ, развития/ухудшения туберкулеза других локализаций развивается у 54,8 % пациентов и приводит к смерти в 17,6 % случаев.

На основании результатов исследований разработана математическая модель прогнозирования последствий и оценки влияния АРТ на эффективность лечения ТМ у больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, которая дает возможность определять оптимальные сроки начала АРТ с индивидуальным подходом к лечению больных.

Ключевые слова: туберкулезный менингоэнцефалит, ко-инфекция туберкулез/ВИЧ, диагностика, лечение.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АРТ	–	антиретровірусна терапія
ВГЛВ	–	внутрішньогрудні лімфатичні вузли
ВІЛ	–	вірус імунодефіциту людини
КСБ	–	кислотостійкі бактерії
МРТБ	–	мультирезистентний туберкульоз
ПТП	–	протитуберкульозні препарати
СВІС	–	синдром відновлення імунної системи
ТБ	–	туберкульоз
ТМ	–	туберкульозний менінгоенцефаліт
ТМЧ	–	тест медикаментозної чутливості

Підписано до друку 24.07.2015 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 55.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua