

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО**

На правах рукопису

ТЛУСТОВА ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА

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

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

14.01.26 – фтизіатрія

Дисертація на здобуття наукового
ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник
Корж Олена Володимирівна
д.мед.н., професор

Донецьк – 2014

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	11
1.1 Особливості клінічної картини, перебігу та діагностики туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ	11
1.2 Сучасні погляди на лікування туберкульозного менінгоенцефаліту та застосування антиретровірусної терапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ	24
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	31
2.1 Клініко-лабораторна характеристика обстежених груп пацієнтів та застосовані методи дослідження	31
2.2 Методи оцінки впливу антиретровірусної терапії на ефективність лікування туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.....	40
2.3 Статистичний аналіз результатів досліджень.....	43
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗНОМУ МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТІ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ.....	46
3.1 Особливості клінічної картини туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.....	46
3.2 Показники біохімічного й цитологічного складу ліквору та периферичної крові при туберкульозному менінгоенцефаліті у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.....	62
3.3 Варіанти туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко- інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від умов його виникнення	73
3.4 Аналіз причин та структури госпітальної летальності хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ.....	76

РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ТА МОЗКОВИХ ОБОЛОНКАХ ПРИ РОЗВИТКУ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТУ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ.....	89
РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТУ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ.....	101
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	119
ВИСНОВКИ.....	136
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	139
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	141

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ

АлТ	—	аланінамінотрансфераза
АсТ	—	аспартатамінотрансфераза
АРТ	—	антиретровірусна терапія
ВДТБ	—	вперше діагностований туберкульоз
ВГЛВ	—	внутрішньогрудні лімфатичні вузли
ВІЛ	—	вірус імунодефіциту людини
ВШ	—	відношення шансів
ДІ	—	довірчий інтервал
ІФ	—	інтенсивна фаза
КСБ	—	кислотостійкі бактерії
КТ	—	комп'ютерна томографія
МБТ	—	мікобактерії туберкульозу
МРТБ	—	мультирезистентний туберкульоз
ПТП	—	протитуберкульозні препарати
ПФ	—	підтримуюча фаза
СВІС	—	синдром відновлення імунної системи
СНІД	—	синдром набутого імунодефіциту
ТМ	—	туберкульозний менінгоенцефаліт
ТМЧ	—	тест медикаментозної чутливості
ЦНС	—	центральна нервова система
ЧМН	—	черепно-мозкові нерви
ШОЕ	—	швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Незважаючи на покращення епідемічної ситуації з туберкульозу в Україні, показники захворюваності залишаються високими, відображаючи реальну загрозу дестабілізації та прогресування епідемії. Основними факторами, що призводять до цього, є неухильне поширення в Україні ВІЛ-інфекції та збільшення кількості осіб з хіміорезистентним туберкульозом [1, 2, 24, 52]. В Україні туберкульоз є найчастішою опортуністичною інфекцією, що розвивається у ВІЛ-інфікованих та стає причиною їх смерті [31]. На фоні прогресуючого імунodefіциту перебіг захворювання набуває агресивного характеру з поширенням мікобактерій туберкульозу (МБТ) в усьому організмі та формуванням позалегенових форм, із яких найзагрозливішою є туберкульозний менінгоенцефаліт (ТМ) [52, 138, 153]. Зумовлені ВІЛ-інфекцією зміни імунного статусу, метаболічні розлади, наявність супутніх захворювань та опортуністичних інфекцій ускладнюють діагностику та зумовлюють відстрочення необхідного лікування, що значно погіршує прогноз [12, 42, 127].

На фоні ВІЛ-інфікування перебіг ТМ має несприятливий характер, відрізняється поганою відповіддю на лікувальні заходи [4, 6, 104]. Вирішальне значення для прогноза ТМ має своєчасна діагностика [31, 42, 127]. 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 [32, 156, 162], 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 [5, 12, 104].

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 гранульом [76]. 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 [12].

Особливо суперечливим залишається питання стосовно впливу антиретровірусної терапії (АРТ) на прогнозу ВІЛ-асоційованого ТМ. У деяких роботах повідомляється, що приєднання АРТ до антимікобактеріального лікування ТМ підвищує летальність [32, 113], в інших дослідженнях робиться висновок, що ранній початок АРТ не впливає на результати лікування [148]. 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 [40, 109, 162].

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 противірусного 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості клінічної картини, перебігу та діагностики туберкульозного менингоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

На сьогодні є доведеним фактом, що в осіб, інфікованих ВІЛ та МБТ, підвищений ризик захворіти на активний туберкульоз, при цьому період від стану інфікованості туберкульозом до розвитку активної хвороби значно коротший, ніж у ВІЛ-негативних [6, 7, 9, 35, 112, 118, 145]. Це скорочує час, необхідний для звернення по медичну допомогу та встановлення правильного діагнозу. Багато зарубіжних та вітчизняних науковців вважають, що серед ВІЛ-позитивних осіб спостерігається значне недовиявлення туберкульозу, а головним чинником, що утруднює діагностику захворювання в цього контингенту пацієнтів, є відсутність чутливих, специфічних та швидких методів верифікації діагнозу, особливо в осіб із негативним мазком мокротиння, причому між негативним мазком та несприятливим результатом лікування, включаючи смерть, відмічається прямий зв'язок [31, 53, 66, 71, 118, 121, 136]. Згідно з даними ВООЗ, у країнах, що розвиваються, майже 60 % хворих із вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) є ВІЛ-інфікованими, і рекомендовані ВООЗ підходи до діагностики та лікування туберкульозу у вказаних осіб часом втрачають своє значення.

Туберкульоз є однією з найчастіших опортуністичних інфекцій, що розвиваються у ВІЛ-інфікованих осіб. Перебіг туберкульозу на фоні прогресуючого імунodefіциту у великому відсотку випадків набуває агресивного характеру та супроводжується генералізацією інфекції з формуванням позалегенових форм захворювання [9, 16, 24–26, 38, 41, 52, 99, 139].

Одним із найтяжчих проявів генералізації туберкульозної інфекції є туберкульозний менінгоенцефаліт та у структурі всіх форм туберкульозу частка випадків специфічного ураження нервової системи становить 1,6 % [42, 53]. Вирішальне значення для прогнозу захворювання має своєчасна діагностика. ТМ за відсутності специфічної антимікобактеріальної терапії протягом 2–3 тижнів закінчується летально у 100 % випадків навіть у ВІЛ-негативних осіб, тому зволікання з терміновим призначенням етіотропного лікування є абсолютно неприйнятним [36, 53]. Відсутність туберкульозу легень чи іншого органа, негативні результати мікробіологічного дослідження спинномозкового ліквору на МБТ, як і неможливість проведення таких досліджень, не можуть бути вирішальними моментами для виключення туберкульозної етіології ураження центральної нервової системи (ЦНС).

Зволікання з початком специфічної терапії значно підвищує смертність хворих на ТМ [162]. Проте навіть на фоні протитуберкульозної терапії і за відсутності ВІЛ-інфікування летальність при ТМ протягом 6 міс. становить 21–43 % [4]. Отже, запізня діагностика ТМ являє собою серйозну проблему, бо тісно пов'язана із високою смертністю, у тому числі у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [68, 71, 79, 155].

Вказані висновки збігаються із закордонними дослідженнями, в яких підкреслюється, що швидка діагностика та ранній початок лікування ще до прогресування хвороби є вирішальними факторами для прогнозу ТМ. Автори зауважують, що ТМ може маніфестувати гостро і коли диференціальна діагностика з бактеріальним менінгітом є утрудненою, обов'язковим є одночасне проведення протитуберкульозної та антибактеріальної терапії. Автори пропонують надавати перевагу швидкому початку протитуберкульозної терапії, коли у хворого спостерігаються тривала лихоманка, порушення свідомості або захворювання прогресує на фоні лікування антибіотиками [107, 141].

На сьогодні в ряді робіт показано, що найважливішими факторами ризику ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб є IV стадія ВІЛ-інфекції, наявність ВІЛ-асоційованої кахексії, гостро прогресуючі генералізовані форми туберкульозу, значний

ступінь зниження в крові кількості лейкоцитів, $CD4^+$ -клітин, рівнів гемоглобіну та еритроцитів [4, 37, 55, 56, 64].

Частота ТМ при розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб значно варіює. За даними В. Н. Бондаренко ТМ розвивається у 15,5 % хворих із ВІЛ-асоційованим туберкульозом, у структурі якого 74,1 % становлять генералізовані форми. У таких випадках ТМ характеризується коротким продромальним періодом (у середньому 3 дні), гострим перебігом (у середньому 32 дні), і у 98,0 % випадків закінчується летально [4]. В інших працях частота виникнення ТМ в осіб із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ коливалася від 3 до 18,7 %, а летальність – від 21,0 до 63,3 % [85, 101, 104, 113].

У дослідженні Madeleine Okome Nkoumou та співавторів також наголошується на негативній ролі ВІЛ-інфікування в розвитку ТМ. За даними авторів, серед усіх пацієнтів із менінгітами туберкульозна етіологія процесу зустрічалася переважно у ВІЛ-інфікованих осіб. Протягом 12 років спостереження частота реєстрації туберкульозного менінгіту серед ВІЛ-позитивних була у 235 разів вищою порівняно із хворими, не інфікованими ВІЛ, а смертність дорівнювала 43 %. У переважній більшості хворих туберкульозний менінгіт розвивався на фоні значного зниження кількості $CD4^+$ -лімфоцитів у крові й мав несприятливий прогноз [73].

Наведені дані є схожими з результатами пізніше проведених досліджень, у яких визначається, що ВІЛ-інфікування є важливим фактором ризику розвитку туберкульозного менінгіту, і цей ризик підвищується в міру прогресування імуносупресії [162].

На відміну від цих є дані, що ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ може перебігати на фоні відносно задовільного стану імунітету, коли середня кількість $CD4^+$ -лімфоцитів у крові дорівнює 414 в 1 мкл, коливаючись від 66 до 825 клітин. До розвитку ТМ може призвести також незавершене й неповноцінне лікування туберкульозу в період, що передував менінгоенцефаліту [157].

Дані щодо особливостей клінічної картини при розвитку ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб на сьогодні не є однозначними. Так, повідомляється, що

найбільш частими симптомами ТМ у ВІЛ-інфікованих є лихоманка, яка зустрічається у 100 % осіб, порушення свідомості (78 %), менінгеальні знаки (78 %) та головний біль (56 %) [157]. Інші автори встановили, що на момент госпіталізації 65 % хворих мали ознаки туберкульозу іншої локалізації [101]. Головний біль був провідним симптомом ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб, тоді як ригідність м'язів потилиці та вогнищева неврологічна симптоматика зустрічалися тільки в половини хворих [154]. У дослідженні Н. N. Luma серед симптомів ВІЛ-асоційованого ТМ також найчастіше реєстрували головний біль (83,0 %), летальність пацієнтів досягала 79,8 %, а низький рівень Т-хелперів був несприятливим прогностичним критерієм [104].

Дослідження білоруських науковців продемонстрували, що серед ВІЛ-інфікованих і ВІЛ-негативних хворих на ТМ переважали генералізовані гостро прогресуючі форми туберкульозу. Проте серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів вірогідно частіше зустрічалися позалегеневі форми туберкульозу. У клінічній картині ТМ у всіх хворих незалежно від наявності ВІЛ-інфекції домінувало порушення свідомості різного ступеня (від 87,5 до 84,2 % випадків). Серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів ТМ мав більш гострий перебіг та характеризувався коротшим продромальним періодом [4].

С. Vinnard та співавтори із характерних рис ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб виділяли порушення свідомості, наявність церебральних інфарктів при радіологічному обстеженні та більшу частоту позитивного культурального дослідження спинномозкового ліквору на МБТ. За даними авторів клінічна картина ТМ у ВІЛ-інфікованих хворих найчастіше включає розлади свідомості, а зміни при радіологічному дослідженні стану головного мозку свідчать про церебральні інфаркти, що зумовлює більш часті позитивні результати культурального дослідження цереброспинальної рідини [162].

Порівнянне вивчення клініко-лабораторної картини та перебігу ТМ не виявило суттєвих розбіжностей між групами ВІЛ-інфікованих та ВІЛ-негативних пацієнтів за симптомами початку захворювання, клінічними ознаками ТМ, результатами дослідження ліквору та рівнем смертності [157]. Автори

зазначають, що ТМ із високим ступенем вірогідності ($p < 0,001$) виникав частіше у ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульоз (10 %), ніж у ВІЛ-негативних (2 %).

Симптоми ураження черепно-мозкових нервів (ЧМН) досі вважаються характерними ознаками ТМ у ВІЛ-негативних осіб [120]. Автори підкреслюють, що симптоми подразнення ЧМН були в їх дослідженнях найбільш важливими критеріями, які дозволили провести диференціальну діагностику туберкульозного менінгіту з бактеріальним.

У роботі [156] робиться висновок, що неврологічний статус у ВІЛ-інфікованих хворих із туберкульозом нервової системи не має відмінностей від такого у ВІЛ-негативних пацієнтів, проте в осіб із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ частіше виникає специфічне ураження речовини головного мозку (понад 56 %).

Також не було знайдено вірогідних відмінностей між ВІЛ-інфікованими та ВІЛ-негативними хворими на ТМ за перебігом, клінічною й неврологічною симптоматикою та лабораторними показниками дослідження ліквору за даними російських фтизіатрів [32].

На відміну від уявлень щодо відсутності суттєвої різниці клінічних ознак ТМ у ВІЛ-інфікованих та ВІЛ-негативних осіб в літературі є численні дані про зміну класичного перебігу (патоморфоз) менінгіту на фоні ВІЛ-інфікування. Так, повідомляється, що атиповий перебіг ТМ спостерігається більше ніж у половини ВІЛ-інфікованих пацієнтів (до 56,4 %), при цьому у 50,0 % випадків атипіві варіанти захворювання супроводжувалися відсутністю класичного менінгеального симптомокомплексу, у 20,0 % випадків один з біохімічних показників ліквору (білок, глюкоза, хлориди) перебував у межах норми. Зауважується, що ТМ на фоні ВІЛ-інфікування може перебігати з клінічною картиною, характерною для порушення мозкового кровообігу [18, 19, 60].

Пізніше були зроблені висновки, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при рівні $CD4^+$ -лімфоцитів у крові більше за 100 кл/мкл туберкульозний менінгіт має класичний перебіг, проте при зниженні кількості $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше за 100 кл/мкл ТМ тривалий час перебігає в стертій формі, ховаючись під маскою

лихоманки неясного генезу, при цьому у хворих відсутні скарги, не визначаються осередкові неврологічні симптоми [5].

У літературі описані атипові варіанти перебігу туберкульозу оболонок мозку і ЦНС у ВІЛ-інфікованих хворих за типом гострого серозного менінгіту, гострого гнійного менінгіту, гострого делірію, черепно-мозкової травми, гострого порушення мозкового кровообігу (ішемічний інсульт, субарахноїдальний крововилив) [18, 19, 60]. У цих працях повідомляється також про можливість перебігу ТМ за типом гострого вестибулярного нейроніту а також у вигляді хронічної енцефалопатії з прогресуючим порушенням когнітивних функцій.

На розлади когнітивної функції у ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ звертали увагу і у праці L. Ho Emily, проте зауважено, що порушення ментального статусу може бути наслідком безлічі інших причин, включаючи безпосереднє ураження головного мозку ВІЛ та опортуністичними інфекціями [96].

При проведенні комп'ютерної томографії (КТ) головного мозку було встановлено, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів була меншою вираженість таких класичних ознак ТМ, як обструктивна гідроцефалія та базальне збільшення. На думку авторів, це могло бути однією з причин затягування діагностики ТМ у даної категорії хворих.

Особливості клініко-лабораторної картини можна, очевидно, пояснити змінами, що пвідбуваються безпосередньо у тканині головного мозку та його оболонках, проте таких досліджень ще небагато. За даними результатів автопсій, проведених у різних лікарнях Смоленська, ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб характеризувався типовою базальною локалізацією з незначною ексудацією та невеликою кількістю туберкульозних горбиків у субарахноїдальному просторі [76]. Мікроскопічно в мозкових оболонках було визначено гіперемію та набряк, які супроводжувалися переважно альтеративними реакціями. Останні проявлялися утворенням зон коагуляційного казеозного некрозу, які були значно інфільтровані поліморфноядерними клітинами, лімфоцитами, макрофагами. Різні автори звертають увагу на наявність різного типу васкулітів, які мали місце

у тканині головного мозку та м'яких мозкових оболонках, а також на нечастий розвиток у ВІЛ-інфікованих типових туберкульозних гранульом, особливо у хворих із генералізованими, гостро прогресуючими формами туберкульозу [48, 76].

У деяких статтях повідомляється, що туберкульозний менінгіт частіше проявляється мозковими інфарктами й масовими пошкодженнями, у результаті чого в мозковій паренхімі та мозкових оболонках частіше можна знайти кислостійкі бактерії (КСБ) [101].

Багато уваги приділялося пошуку факторів прогнозування летального кінця при ТМ. Так, повідомляється, що серед ВІЛ-негативних пацієнтів із ТМ летальність становила приблизно 17 %. Порівняно із тими, хто вижив, померлі особи були старшими за віком, мали порушений ментальний статус, супутні ускладнення та лейкоцитоз у крові. Указані фактори, на думку авторів, були найбільш важливими предикторами смерті від туберкульозного менінгіту [163].

У ВІЛ-інфікованих осіб прогноз ТМ є значно гіршим, тому що виникає, як правило, на фоні генералізації туберкульозної інфекції з розвитком гострого гематогенного дисемінованого туберкульозу множинних локалізацій. За таких умов летальність досягає 65,4 %, а застосування 5–6 протитуберкульозних препаратів (ПТП) у максимально допустимих дозах не дає позитивного ефекту, призводячи до летального кінця за короткий проміжок часу [39].

В інших роботах як несприятливі прогностичні ознаки наводяться резистентність до антимікобактеріальних препаратів, несвоєчасність виявлення захворювання і негативна динаміка при контрольному рентгенологічному та/або об'єктивному обстеженні пацієнта на тлі адекватної протитуберкульозної терапії [59, 60]. Інші автори вважають, що більш чітким предиктором летального кінця є пролонгація початку специфічного лікування [162].

Є дані, що несприятливими прогностичними факторами для ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ є тривалість хвороби перед госпіталізацією без лікування більше ніж 14 діб та рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 200 кл/мм³ [101]. Смерть ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ тісно корелювала із

низьким рівнем CD4⁺-лімфоцитів у крові і в інших дослідженнях [79]. Із летальним прогнозом були пов'язані також такі ознаки, як наявність вираженої неврологічної симптоматики на момент госпіталізації, кількість CD4⁺-лімфоцитів у крові нижче від 50 клітин в 1 мм³ та виділення мультирезистентних штамів МБТ [158]. Схожої думки дотримуються й російські автори, які повідомляють, що головними причинами смерті ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ТМ були запізня діагностика, у результаті чого хворі надходили до стаціонару у вкрай тяжкому стані, та наявність резистентності МБТ до ПТП [32]. За даними автора летальність серед ВІЛ-інфікованих осіб становила 66,1 %, тоді як серед ВІЛ-негативних – 31,1 %.

Інші науковці вважають, що у ВІЛ-позитивних осіб із туберкульозним менінгітом важливими прогностичними факторами, які слід враховувати в першу чергу, є взаємодії лікарських засобів, виникнення запального СВІС та сумнівна користь від додаткового призначення кортикостероїдів [11]. Автори також наголошують на тому, що серед пацієнтів із ВІЛ-асоційованим туберкульозним менінгітом реєструється висока частота хіміорезистентного туберкульозу [1, 57, 97].

Аналіз результатів спостереження за ВІЛ-інфікованими та ВІЛ-негативними пацієнтами засвідчив, що показниками, найбільш тісно пов'язаними із внутрішньогоспітальною смертністю від ВІЛ-асоційованого ТМ, були вік понад 40 років, показник згідно із шкалою коми Глазго < 8 балів, відсутність головного болю, рівень білка у лікворі, більший за 0,6 г/л, та III стадія хвороби [127]. Такі показники, як вік понад 40 років та рівень протеїну, вищий за 0,60 г/л визначалися як фактори ризику, і для ВІЛ-інфікованих і для ВІЛ-негативних пацієнтів. У роботі також повідомляється, що ВІЛ-інфікування, лікування кортикостероїдами або відстрочення специфічного лікування не впливали на смертність.

Туберкульозний менінгіт та туберкульозне ураження ЦНС у ВІЛ-інфікованих осіб у 40,0 % випадків розвивалися на фоні адекватної

антимікобактеріальної терапії, що було зумовлено наявністю резистентності до ПТП, причому летальність серед таких пацієнтів дорівнювала 54,5 % [60].

Пізніше, при проведенні мультицентрових досліджень в рамках SAPiT в Північній Африці, була підтверджена можливість розвитку туберкульозного менінгіту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, які вже певний період отримували ПТП [67]. У цих випадках розвиток менінгіту передвіщав несприятливий наслідок, високу смертність і рецидиви туберкульозу навіть на фоні прийому АРТ.

Стосовно частоти виявлення у хворих на ТМ резистентності МБТ до ПТП та її впливу на прогноз захворювання існують суперечливі дані, хоча більшість науковців розглядає резистентність до ПТП як несприятливий фактор. Так, було показано, що у хворих на ТМ первинна резистентність до ізоніазиду сприяла підвищенню смертності у 2,1 раза [114]. У інших роботах повідомляється, що у пацієнтів із ВІЛ-асоційованим туберкульозним менінгітом стійкість до ізоніазиду асоціювалася із підвищеною смертністю, але особливо фатальною була одночасна стійкість до ізоніазиду та рифампіцину, або мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) [21, 108]. Відіграло також роль і походження штаму туберкульозних мікобактерій: у пацієнтів, інфікованих молодшими штамми МБТ була нижча летальність, ніж у тих, у кого висівалися «давні» штамми. На підставі цього автори роблять висновок, що стійкість до ізоніазиду, мультирезистентність та походження МБТ є важливими детермінантами смертності серед пацієнтів із ВІЛ-асоційованим туберкульозним менінгітом.

Мультирезистентність у хворих на ТМ на тлі ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ вважається чітким предиктором смерті у країнах із низьким рівнем медичного забезпечення через недоступність препаратів другого ряду. Проте всупереч цим висновкам автори зауважують, що монорезистентність до ізоніазиду несе меншу загрозу: вона супроводжувалася уповільненням санації ліквору, але не була причиною несприятливого завершення захворювання [88, 95].

Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ значно ускладнює діагностику обох захворювань. У зв'язку з низьким виявленням КСБ у мокротинні ВІЛ-

інфікованих пацієнтів, особливо при розвинутому імунodefіциті, у світі продовжують удосконалювати існуючі та розробляти нові діагностичні методи, такі як отримання культури МБТ із ліквору, реакцію ампліфікації амінокислот, визначення мікобактеріальних дериватів у різних рідинах організму [145].

Результати визначення МБТ у лікворі при розвитку ТМ на фоні ВІЛ-інфікування є нечисленними. Повідомляється як про низьку частоту позитивних результатів мікроскопічного та культурального дослідження ліквору, які мало відрізняються від показників ВІЛ-негативних хворих, так і про більш часте виявлення збудника [101, 162].

Важливе значення в діагностиці ТМ, особливо у плані його диференціації з іншими менінгоенцефалітами, продовжують надавати цитологічному та біохімічному дослідженню спинномозкової рідини. Інформативними вважають також оцінку симптомів продромального періоду, обстеження очного дна, КТ головного мозку [8, 32]. Підтверджують специфічну етіологію менінгіту позитивна культура МБТ із ліквору та мікроскопія з метою виявлення КСБ, виявлення туберкульом або базального збільшення на КТ головного мозку, а також явний клінічний успіх протитуберкульозного лікування.

У зарубіжній літературі для діагностики ТМ у ВІЛ-негативних пацієнтів пропонується використовувати набір найбільш статистично значущих факторів, до яких належать вік хворих, тривалість хвороби, кількість лейкоцитів у крові та лікворі, а також відносна кількість нейтрофілів у лікворі. На підставі зазначених даних автори вивели формулу та склали діагностичний алгоритм, застосування яких дає змогу діагностувати ТМ та відрізнити його від менінгоенцефалітів бактеріальної етіології [89].

Цікавими є праці, у яких досліджували ліквор і сироватку крові хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт [90, 110]. У результаті було виявлено п'ять олігоклональних імуноглобулінів у лікворі без присутності таких у крові. Дослідження з антигенами *Mycobacterium tuberculosis* та бацилами Calmette-Guérin дозволило виявити зони специфічних антитіл у лікворі, які відповідали G зонам олігоклональних та поліклональних спинномозкових імуноглобулінів,

причому таких змін не було визначено в сироватці крові. Це свідчило, що антитіла, визначені в лікворі, були синтезовані в межах ЦНС. У лікворі пацієнтів контрольної групи з менінгітами іншої етіології не було отримано антитіл проти *Mycobacterium tuberculosis* та штаму Calmette-Guérin, що, на думку авторів, дозволяє використовувати зазначені імунологічні методики для верифікації туберкульозної етіології менінгітів.

На цей час імунологічна діагностика ТМ усе ще має менше значення і не набула значного поширення в повсякденній клінічній практиці. Разом із тим у ряді робіт також пропонується як біологічний матеріал для дослідження використовувати ліквор, що, на думку авторів, є більш інформативним, ніж дослідження крові [72, 87, 142]. Автори пропонують для діагностики ТМ визначати в лікворі як специфічні імунні комплекси, так і вміст вільних антитіл до МБТ. При цьому за умов прогресування хвороби імунні комплекси у лікворі зникають, проте з'являються вільні антитіла.

В інших працях показано, що для верифікації туберкульозної етіології процесу можна визначати в сечі мікобактеріальну ліпоарабіноманозу, проте цей метод є інформативним не у всіх контингентів: діагностична цінність дослідження зростає у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливо в осіб із кількістю $CD4^{+}$ -лімфоцитів у крові менше за 200 кл/мкл [160].

Останнім часом як діагностичний критерій туберкульозної етіології менінгіту зарубіжними науковцями застосовується ідентифікація специфічного мікобактеріального ферменту, зв'язаного з моонуклеарами (ELISPOT) [131]. Автори наголошують, що чутливість комбінованого визначення у спинномозковій рідині рівня аденозиндезамінази (вище від 5,8 од/л) та позитивного моонуклеарного тесту ELISPOT дорівнює 94 %, при цьому ймовірність відсутності туберкульозного менінгіту при обох негативних тестах становить 95 %.

Є повідомлення про розробку та перший досвід застосування нового методу діагностики ТМ шляхом визначення судинного ендотеліального фактора росту, який спричиняє набряк та виникнення інфарктів головного мозку та

корелює із клінічними та радіологічними симптомами захворювання [161]. Існують роботи, у яких для діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб, у тому числі туберкульозного менінгіту, пропонується визначати в крові та лікворі вміст γ -інтерферону [91, 92, 134].

Указані методи, безсумнівно, дозволять підвищити точність діагностики ТМ, проте проведення складних біохімічних та імунологічних досліджень все ще не знайшло значного поширення у фтизіатричних закладах України, крім того, досі залишається остаточно не висвітленим питання щодо можливості використання вказаних критеріїв для діагностики ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб.

На сьогодні немає однозначної думки про особливості складу ліквору у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ТМ. Так, повідомляється, що у ВІЛ-інфікованих склад ліквору не має відмінностей від такого хворих, не інфікованих ВІЛ, і для діагностики захворювання можуть бути застосовані стандартні діагностичні алгоритми, окрім туберкулінодіагностики, яка в 100 % випадків дає негативну реакцію [156]. Разом із тим ті ж автори констатують, що склад ліквору у ВІЛ-інфікованих пацієнтів порівняно з ВІЛ-негативними відрізнявся незначними ознаками запалення з відсутністю плеоцитозу і більш низьким умісту білка.

Є дані, що ВІЛ-інфікування неістотно змінює клінічні маніфестації, лабораторні та радіологічні результати, відповідь на лікування, проте деякі відмінності все ж таки відзначені. Так, у лікворі ВІЛ-інфікованих хворих була меншою кількість лімфоцитів, епітеліоїдних клітин та гігантських клітин Пирогова–Лангганса, у мозковій паренхімі та мозкових оболонках частіше знаходили КСБ. Патологія на рентгенограмах органів грудної клітки визначалася в 46 % хворих на ТМ [101].

Не було знайдено суттєвих відмінностей при вивченні складу ліквору і в інших працях [8, 82, 156]. У всіх ВІЛ-інфікованих осіб із ТМ визначалися зниження рівня глюкози, підвищення рівня білка та плеоцитоз із переважанням мононуклераних клітин, що практично не відрізнялося від традиційних змін ліквору при ТМ у ВІЛ-негативних осіб. Середня кількість клітин у лікворі ВІЛ-

інфікованих дорівнювала 234 в 1 мкл, рівень глюкози – 1,3 ммоль/л, проте рівень протеїну в 43 % осіб був нормальним.

Повідомляється про те, що ТМ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може перебігати на фоні нормальних параметрів спинномозкового ліквору [5]. За даними авторів, у лікворі таких хворих у більшості випадків був відсутнім плеоцитоз, визначалися нормальні або підвищені рівні білка та глюкози, методом мікроскопії частіше виявлялися МБТ. Нормальні рівні глюкози спостерігалися у 15 % випадків, білка – у 40 %, кількості клітин – у 10 %.

Згідно з дослідженнями останніх років у Камеруні [154] діагностику ТМ у ВІЛ-інфікованих слід все ж таки проводити за визначенням показників у лікворі, тому що в переважній більшості хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ навіть на фоні значної імуносупресії зі зменшенням CD4⁺-лімфоцитів у крові нижче від 50 кл/мкл визначаються характерні для ТМ зміни у вигляді підвищеного рівня білка, зниженої концентрації глюкози та помірного цитозу з переважанням мононуклеарів. КСБ у мазку осаду виявляються нечасто і не перевищують 1,9 %, проте при проведенні радіологічного дослідження у 70,6 % випадків визначається гідроцефалія. Летальність таких пацієнтів дорівнює 70,6 %.

Таким чином, більшість науковців дійшла висновку про незначні зміни клініко-лабораторної картини при розвитку ТМ на фоні ВІЛ-інфікування. Проте частина науковців повідомляє про переважно атиповий перебіг захворювання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, із наявністю суттєвих відмінностей за клінічною картиною менінгоенцефаліту, лабораторними ознаками, результатами радіологічного дослідження. Отже, існуючі літературні дані все ще нечисленні та залишаються суперечливими, тому вказані питання потребують подальшого уточнення.

1.2. Сучасні погляди на лікування туберкульозного менінгоенцефаліту та застосування антиретровірусної терапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

Лікування ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ є складним завданням, його успішність залежить від багатьох факторів, включаючи чутливість МБТ до ПТП, стан імунітету, розвиток супутніх захворювань та опортуністичних інфекцій [2, 4, 9, 10, 46, 150]. У зарубіжному керівництві з діагностики й лікування ТМ наголошується, що лікування ТМ навіть за умов відсутності ВІЛ-інфікування повинно тривати 12 місяців, із яких протягом перших 2 місяців приймаються чотири ПТП [138]. На думку деяких науковців покращити виживання хворих на ТМ може внутрішньовенне призначення високих доз рифампіцину [88, 147]. Також гарний ефект дає призначення кортикостероїдів, причому їх позитивний вплив може бути збільшений за рахунок одночасного прийому аспіріну, який здатний впливати на синтез ейкозаноїдів [88].

Як правило, при розвитку ТМ термін стандартних режимів протитуберкульозної хіміотерапії подовжується, процес лікування ускладнюється через порушення свідомості та акту ковтання. Для підсилення протитуберкульозної активності рядом фтизіатрів пропонується до стандартних режимів хіміотерапії ТМ приєднувати фторхінолони, при цьому підкреслюється, що для найкращого ефекту фторхінолони слід призначати рано, ще до розвитку коми [130].

Про доцільність одночасного застосування фторхінолонів у лікуванні туберкульозного менінгіту як у ВІЛ-інфікованих, так і ВІЛ-неінфікованих осіб наголошується і в праці Rovina Ruslami [109]. Були застосовані стандартні режими протитуберкульозної хіміотерапії, рифампіцин вводили внутрішньовенно у звичайних та підвищених на 33 % дозах. На цьому фоні приєднували стандартні та підвищені дози моксифлоксацину. У результаті було встановлено, що інтенсифікація лікування протягом перших 2 тижнів

хіміотерапії шляхом підвищення доз не призводила до збільшення частоти токсичних реакцій, а спостереження за хворими протягом 6 місяців показало значно нижчу смертність у групі осіб, які отримували підвищені дози рифампіцину. Ефективність даного методу була однаково високою і у хворих на ВІЛ-асоційований ТМ, і в пацієнтів із тяжким перебігом хвороби.

Як додатковий засіб більшість фахівців вважає за доцільне призначати кортикостероїдні гормони. Так, застосування дексаметазону вірогідно підвищувало виживання хворих на ТМ, цей ефект стабільно простежувався в підгрупах, які були розподілені за тяжкістю захворювання та наявністю супутнього ВІЛ-інфікування [146]. Проте дексаметазон не запобігав розвитку тяжких функціональних розладів, які виникали на фоні менінгіту. Ряд авторів повідомляє про успішне застосування пульс-терапії метилпреднізолоном у лікуванні складних із торпідним перебігом випадків ТМ [149].

У ВІЛ-інфікованих хворих лікувальний процес значно ускладнюється через наявність тяжких супутніх захворювань, особливо вірусних гепатитів, частота яких, за різними даними, коливається у межах 35–54 % [41, 84, 94].

Лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ часто потребує комбінованого призначення противірусних та ПТП, що знижує прихильність хворих до лікування, спричиняє розвиток токсичних ефектів внаслідок взаємодії препаратів, а також створює загрозу виникнення туберкульоз-асоційованого СВІС, який може представляти загрозу для життя [22, 29, 40, 145, 165].

Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Туберкульоз" затверджено (Наказом МОЗ України від 21.12.2012 № 1091 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі») у пацієнтів із ВІЛ та туберкульозом пріоритетним є лікування туберкульозу, особливо в разі туберкульозу легень із бактеріовиділенням [30]. У протоколі вказано, що АРТ слід розпочинати в усіх пацієнтів з активним туберкульозом незалежно від кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові після досягнення задовільної переносимості

ефективної протитуберкульозної терапії, як це викладено у Клінічному протоколі антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (затверджено Наказом МОЗ України від 12.07.2010 № 551) [29]. У цьому ж протоколі для лікування хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ рекомендується дотримуватися вимог Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання туберкульоз та ВІЛ-інфекцію (затверджено Наказом МОЗ України від 28.05.2008 року № 276), в якому йдеться, що у випадку позалегенового туберкульозу слід розпочинати АРТ також незалежно від кількості $CD4^{+}$ -лімфоцитів у крові, але не раніше ніж за 2 тижні після початку антимікобактеріальної терапії за умов її гарної переносимості [28].

Сьогодні, аналізуючи результати більшості проведених широкомасштабних зарубіжних досліджень, науковці дійшли висновку, що пацієнтів із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ та кількістю $CD4^{+}$ -лімфоцитів у крові, меншою за 50 клітин/мкл, приєднання АРТ після двох тижнів протитуберкульозного лікування сприяє зниженню летальності та запобігає розвитку нових СНІД-асоційованих опортуністичних інфекцій [125, 140, 144, 148]. Ці позитивні моменти перевищують можливі негативні наслідки при розвитку туберкульоз-асоційованого СВІС, який при ранньому початку АРТ виникає значно частіше. У пацієнтів із рівнем $CD4^{+}$ -лімфоцитів у крові, вищим за 50 клітин/мкл, співвідношення ризик/користь свідчить швидше про доцільність затримки АРТ до початку підтримуючої фази (ПФ) протитуберкульозного лікування. Автори підкреслюють також, що отримані дані стосуються переважно хворих із туберкульозом легень та не можуть бути застосовані для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з іншими формами туберкульозу, зокрема туберкульозним менінгітом, при якому виживання є кращим за умов гарного контролю над опортуністичними інфекціями перед початком АРТ.

У сучасній літературі, а також серед практикуючих лікарів ще точаться дискусії щодо безпечності призначення АРТ у ранні терміни при розвитку ТМ, хоча ці повідомлення дуже нечисленні. Вважається, що раннє приєднання протівірусних препаратів спричиняє підвищення смертності внаслідок

погіршення стану пацієнтів, що пов'язано із виникненням СВІС та розвитком токсичних реакцій [32].

Серед лікувальних заходів у ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ, окрім специфічної поліхіміотерапії, на перше місце висувається своєчасне призначення АРТ, яка значно підвищує виживання даного контингенту пацієнтів. До того ж автори радять одночасно застосувати глюкокортикостероїди [133, 162]. Такої ж думки дотримуються й інші автори, які пропонують як додаткові ефективні лікувальні заходи при ТМ розглядати проведення АРТ, потенціювання антимікобактеріального ефекту та призначення кортикостероїдів [83, 109].

Деякі автори висловлюють думку, що ефективними засобами запобігання розвитку ТМ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є також своєчасне призначення АРТ, крім того вважається за доцільне проводити хіміопрофілактику туберкульозу в туберкулінпозитивних осіб [73].

Аналіз ефективності лікування генералізованого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб в умовах протитуберкульозного стаціонару м. Санкт-Петербурга показав, що летальність на фоні застосування АРТ знижувалася в 1,4 раза, а клінічне покращення відмічалось у два рази частіше, ніж у хворих, які не отримували АРТ [39]. При цьому важливе значення має своєчасність приєднання АРТ, тому що початок противірусного лікування в ПФ супроводжується зростанням показників летальності на 10–15 % [81].

Протилежні результати щодо ефективності АРТ у хворих на ТМ були отримані фтизіатрами Іркутського обласного туберкульозного диспансеру, які повідомили, що на фоні призначення противірусного лікування частота випадків із летальним кінцем була вищою – 41,7 проти 9,1 % серед тих, хто не отримував АРТ [32]. Як основні чинники смерті автори називають тяжкі токсичні реакції, спричинені противірусними препаратами, та хіміорезистентний туберкульоз. Крім того, несприятливим фактором, що зумовлював низьку ефективність терапії, автори вважають виключення із схеми лікування рифампіцину через його взаємодію з антиретровірусними засобами. Тому у праці робиться висновок, що першочерговим завданням ведення ВІЛ-позитивних хворих на ТМ

є адекватне лікування туберкульозу, яке само по себе покращує імунний статус та підвищує рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, а призначення АРТ у ранні терміни лікування туберкульозу є небезпечним через токсичні реакції.

В інших роботах спостереження за ВІЛ-інфікованими хворими на ТМ протягом 12 місяців показало, що ранній (до двох місяців) початок АРТ не покращував результати лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ТМ, проте і не спричиняв підвищення летальності. У групі осіб, яким було розпочато АРТ до закінчення інтенсивної фази (ІФ) лікування, спостерігалися більш тяжкі побічні ефекти застосування медикаментозних препаратів, на підставі чого автори роблять висновок про доцільність відстрочення АРТ [93, 94, 148].

У більш нових дослідженнях було обстежено дві групи хворих на ВІЛ-асоційований ТМ: тих, хто отримував тільки стандартну антимікобактеріальну поліхіміотерапію, та пацієнтів, яким було розпочато АРТ як у перший тиждень, так і після 2 місяців протитуберкульозного лікування [113, 114]. У результаті не було виявлено статистично вірогідних відмінностей між групами за виживанням залежно від прийому АРТ. Більш того, несприятливі наслідки фінал спостерігались у пацієнтів на всіх стадіях менінгіту. Ризик смерті в пацієнтів, які приймали АРТ, був таким же, як і в осіб, які були обстежені до того, як АРТ стала доступною, на підставі чого автори роблять висновки, що навряд чи АРТ покращує виживання даного контингенту хворих. Коментуючи наявні літературні дані про покращення виживання хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ за умов приєднання АРТ, автори зауважують, що такі позитивні результати є, швидше за все, наслідком зменшення частоти розвитку інших опортуністичних інфекцій, ніж впливом на перебіг туберкульозу. Головним висновком даних досліджень стало те, що ВІЛ-асоційований ТМ має настільки поганий прогноз, що час початку АРТ не впливає суттєво на виживання таких хворих. Автори підкреслюють також, що прогноз може бути покращений шляхом ранньої госпіталізації хворих у спеціалізовані відділення, підвищення якості діагностики при використанні нових швидких молекулярних тестів, а також шляхом профілактики ко-інфекції, що є скоріше правилом, ніж винятком у

ВІЛ-інфікованих осіб. Крім того, наголошується на необхідності пошуку нових ефективних засобів лікування туберкульозного менінгіту.

Як можливу причину високої смертності ВІЛ-інфікованих хворих від туберкульозного менінгіту було оцінено частоту виявлення стійкості ВІЛ до лікарських засобів [105]. Установлено, що причиною високої ранньої смертності від ВІЛ-асоційованого туберкульозного менінгіту, яка, за даними авторів, досягає 58,0 %, навряд чи можна вважати розвиток стійкості ВІЛ до антиретровірусних препаратів, тому що питома вага таких пацієнтів становить 6,4 %. Авторами було ідентифіковано підтверджену резистентність ВІЛ до ненуклеозидних та нуклеозидних/нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази.

ТМ може розвинутися як результат виникнення СВІС. У цьому випадку ефективність лікування та прогноз суттєво погіршуються [100, 106, 124, 151]. Науковці встановили, що розвиток СВІС-асоційованого ТМ є досить частим тяжким ускладненням АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, перебіг такого менінгоенцефаліту характеризується високим рівнем нейтрофілів у лікворі та позитивною культурою МБТ. Підкреслюється, що предикторами розвитку СВІС-асоційованого ТМ можуть бути високий рівень фактора некрозу пухлини α та низький – інтерферону γ у спинномозковому лікворі, окрім того це може служити приводом для відстрочення АРТ.

Серед хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ, які отримували одночасно ПТП та АРТ, у 12,6 % осіб розвинувся СВІС. Із них у 30,8 % був вперше виниклий ТМ. За даними авторів, порівняно із групою хворих, які не отримували АРТ, не було виявлено вірогідних розбіжностей за рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, тривалістю або результатами протитуберкульозного лікування. Із пацієнтів із СВІС повністю одужали 62 % хворих і 38 % померли, причому найбільш загрозливим був ТМ, при розвитку якого померло 75 % пацієнтів [151].

Існує також інша думка про частоту виникнення та ефективність лікування неврологічних проявів СВІС. Так, розвиток парадоксального неврологічного туберкульоз-асоційованого СВІС було зафіксовано у 12 % випадків серед всіх

пацієнтів із СВІС, що виник у перші 3 місяці приєднання АРТ до комплексного лікування туберкульозу [124]. Серед цих пацієнтів ознаки менінгіту спостерігалися в 56,5 % осіб. Це вимагало госпіталізації хворих до стаціонарних відділень, усім пацієнтам призначалися кортикостероїди. Шестимісячне спостереження показало, що 70 % хворих вижило і тільки 13 % померло.

Разом із тим, в іншій роботі було встановлено, що під час протитуберкульозного лікування ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ частота виникнення неврологічних розладів суттєво не відрізнялася від показників осіб, які АРТ не отримували, та становила по 40 % пацієнтів в обох групах. Крім того, час розвитку неврологічних порушень або смерті у групах також не відрізнявся. На підставі цього автори роблять висновок, що на сьогодні немає доказів, що ранній початок АРТ супроводжується вищою частотою розвитку СВІС-асоційованого ушкодження ЦНС [113].

Таким чином, не зважаючи на широке проведення в усьому світі наукових досліджень із вивчення особливостей клініко-лабораторної картини, перебігу, методів діагностики, лікування та прогнозування наслідків ТМ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, багато питань залишаються остаточно не висвітленими, а існуючі дані часто мають суперечливий характер. На думку переважної більшості науковців, які досліджують указані питання, головним на сьогодні є пошук нових підходів для прискорення діагностики, своєчасного виявлення хіміорезистентності збудника та визначення впливу АРТ на ефективність лікування, у тому числі завдяки встановленню оптимального терміну її початку. З огляду на неухильне поширення обох інфекцій в Україні розв'язання зазначених питань набуває особливої актуальності й диктує необхідність проведення подальших наукових досліджень, що дозволить знизити показники смертності та подовжити життя пацієнтів.

РОЗДІЛ 2

ОБ’ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Клініко-лабораторна характеристика обстежених груп пацієнтів та застосовані методи дослідження

На базі туберкульозно-легеневих відділень комунальної лікувально-профілактичної установи «Обласна клінічна туберкульозна лікарня» (м. Донецьк) було обстежено 137 хворих на ТМ, які перебували на стаціонарному лікуванні з 1985 по 2013 р. З обстежених 97 осіб мали ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ і 40 пацієнтів – негативний ВІЛ-статус.

ВІЛ-інфікування підтверджувалося методами імуноферментного аналізу та імуноблотінгу у Донецькому обласному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом згідно клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на поєднанні захворювання туберкульоз та ВІЛ-інфекцію (затверджено Наказом МОЗ України від 28.05.2008 № 276) [28]. Туберкульозну етіологію менінгоенцефаліту визначали за допомогою критеріїв Suzaan Marais із урахуванням даних мікробіологічного дослідження ліквору, комп’ютерної і магнітно-резонансної томографії головного мозку, результатів проведення тесту ампліфікації нуклеїнових кислот на наявність мікобактеріальної ДНК у лікворі, оцінки клініко-лабораторної картини захворювання, обстеження на наявність супутнього туберкульозу легень і/або туберкульозу інших локалізацій [153]. У випадку смерті хворих проводили оцінку макропрепаратів та гістологічне дослідження тканини мозку та мозкових оболонок.

У дослідження включали пацієнтів із підтвердженим та ймовірним ТМ [153]. Підтвердженим вважали ТМ, якщо у лікворі були знайдені КСБ і/або зростала культура МБТ, або був позитивним тест ампліфікації нуклеїнових кислот (за умов атестованої тест-системи), або туберкульозна етіологія підтверджувалася гістологічним дослідженням під час автопсії.

Як ймовірний розцінювали менінгоенцефаліт, що окрім типових клінічних симптомів менінгіту і виключення альтернативних діагнозів, мав такі ознаки, сума балів за якими становила 12 і більше: тривалість симптомів більше ніж 5 днів; наявність симптомів, характерних для туберкульозу (інтоксикація, тривалий кашель); характерні зміни ліквору із зростанням кількості клітин не більше ніж 900 в 1 мл, превалюванням лімфоцитів в клітинному осаді ліквору ($> 50\%$), підвищенням рівня білка більше ніж 1 г/л; зменшенням рівня глюкози нижче від 50% порівняно з показниками у крові або нижче 2,2 ммоль/л; наявність підтвердженого радіологічними і мікробіологічними методами туберкульозного ураження легень або інших органів. Додатковим критерієм була наявність таких ознак ТМ, як обструктивна гідроцефалія та базальне збільшення на КТ головного мозку.

У дослідження не включали пацієнтів із можливим ТМ та ураженням головного мозку та мозкових оболонок нетуберкульозної етіології, а також осіб із супутніми нетуберкульозними ураженнями нервової системи (гострі розлади мозкового кровообігу, пухлини мозку, токсоплазмоз головного мозку, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія тощо).

Розподіл обстежених осіб відповідно до використаних критеріїв наведено у табл. 2.1. Як видно з табл. 2.1, у більшості ВІЛ-інфікованих осіб діагноз ТМ був підтверджений за результатами патологоанатомічного дослідження. У ВІЛ-негативних хворих допоміжними критеріями, окрім вищенаведених, служили результати спостереження за динамікою патологічного процесу на фоні протитуберкульозної хіміотерапії. У багатьох випадках, особливо серед ВІЛ-інфікованих осіб, мало місце поєднання критеріїв, що підвищувало точність діагностики. Основна частина ВІЛ-інфікованих хворих надходила до відділення маючи 2-гу стадію ТМ у періоді виражених клінічних проявів [32, 41]: 78 осіб, або $(80,4 \pm 4,0)\%$. Симптоми, характерні для продромальної стадії, визначено у 7 ВІЛ-позитивних осіб – $(7,2 \pm 2,6)\%$, 3-тю стадію менінгоенцефаліту (стадія парезів та паралічів) було діагностовано у 12 хворих – $(12,4 \pm 3,3)\%$.

Таблиця 2.1

**Розподіл обстежених хворих відповідно до критеріїв підтвердження
туберкульозної етіології менінгоенцефаліту ($M \pm m$)**

Критерії верифікації діагнозу	Хворі з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ (n = 97)				ВІЛ-негативні (n = 40)			
	Підтверджен- ний ТМ		Ймовірний ТМ		Підтверджен- ний ТМ		Ймовірний ТМ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гістологічне дослідження (автопсія)	73	75,3 ± 4,4	–	–	14	35,0 ± 7,5	–	–
Наявність збудника у лікворі (мазок і/або культура)	10	10,3 ± 3,1	–	–	5	12,5 ± 5,2	–	–
Позитивний тест ампліфікації нуклеїнових кислот	5	5,2 ± 2,2	–	–	–	–	–	–
Наявність мікробіологічно (гістологічно) підтвердженого туберкульозу легень і/або туберкульозу інших локалізацій	–	–	18	18,6 ± 3,9	–	–	22	55,0 ± 7,9
Типова клініко-лабораторна та радіологічна картина ТМ	–	–	18	18,6 ± 3,9	–	–	22	55,0 ± 7,9
Усього випадків	79*	81,4 ± 3,9	18*	18,6 ± 3,9	18*	45,0 ± 7,9	22*	55,0 ± 7,9

Примітка. * – загальна кількість випадків не збігається з кількістю пацієнтів за результатами різних обстежень, оскільки наявність бактеріовиділення та/або збудника в лікворі спостерігалася у хворих, які померли у лікарні і в яких діагноз ТМ був підтверджений також і гістологічним методом.

У групі ВІЛ-негативних пацієнтів 2-гу стадію ТМ реєстрували у 33 осіб ($82,5 \pm 6,0$ %), продромальну – у 3 хворих ($7,5 \pm 4,2$ %) і 3-тю – у 4 хворих ($10,0 \pm 4,7$ %). Переважна більшість хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ були споживачами наркотичних засобів або в минулому, або діючими (рис. 2.1).

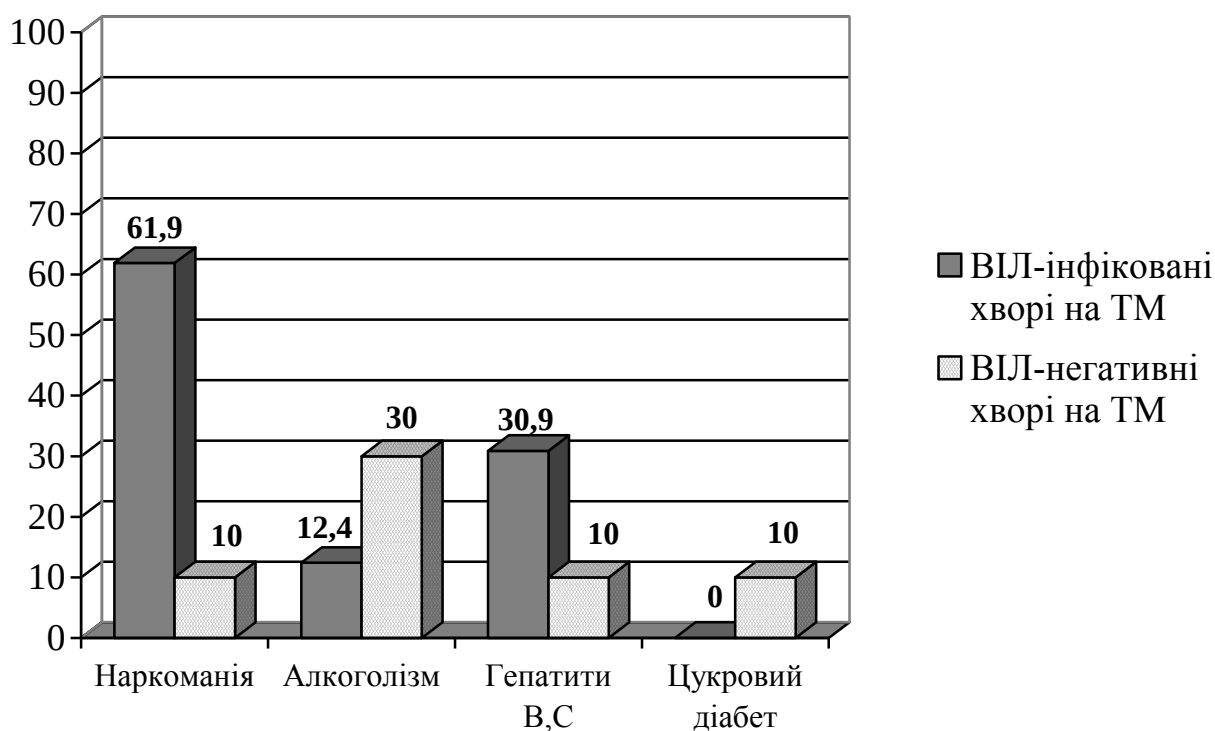


Рис. 2.1. Частота супутньої патології в обстежених групах хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт, %

Як наслідок, серед ВІЛ-інфікованих хворих визначалася висока питома вага осіб з імунологічно підтвердженими вірусними гепатитами В і/або С. Частка пацієнтів із цією патологією була значно вищою, адже не всі хворі були обстежені на наявність маркерів гепатитів, хоча й мали клініко-лабораторні ознаки тяжкого ураження печінки. Алкоголізм частіше зустрічався в групі ВІЛ-негативних, серед них же були зареєстровані й випадки цукрового діабету, що в жодному випадку не зустрічався серед хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.

З урахуванням даних літератури про появу особливостей перебігу ТМ на тлі ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ при зниженні рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше ніж 100 кл/мкл [5] та на підставі власних попередніх досліджень

обстежених ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ 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.

Середній вік ВІЛ-інфікованих хворих із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл становив $(34,0 \pm 0,7)$ року, ВІЛ-інфікованих із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові вище від 100 кл/мкл – $(34,8 \pm 1,1)$, ВІЛ-негативних хворих – $(36,4 \pm 2,0)$ року (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Характеристика обстежених хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт
($M \pm m$)**

Показники	ВІЛ-інфіковані, $CD4^+$ -лімфоцитів у крові < 100 кл/мкл ($n = 52$)		ВІЛ-інфіковані, $CD4^+$ -лімфоцитів у крові ≥ 100 кл/мкл ($n = 45$)		ВІЛ-негативні ($n = 40$)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Чоловіки	36	$69,2 \pm 6,4$	32	$71,1 \pm 6,8$	31	$77,5 \pm 6,6$
Безробітні	37	$71,2 \pm 6,3$	30	$66,7 \pm 7,0$	25	$62,5 \pm 7,7$
Службовці	4	$7,7 \pm 3,7$	5	$11,1 \pm 4,7$	3	$7,5 \pm 4,2$
Робочі	9	$17,3 \pm 5,2$	7	$15,6 \pm 6,4$	7	$17,5 \pm 6,0$
Пенсіонери (інваліди)	2	$3,8 \pm 2,7$	3	$6,7 \pm 3,7$	5	$12,5 \pm 5,2$
ВДТБ, випадки	38	$73,1 \pm 6,2$	35	$77,8 \pm 6,2$	27	$67,5 \pm 7,4$
Повторне лікування, випадки	14	$26,9 \pm 6,2$	10	$22,2 \pm 6,2$	8	$20,0 \pm 6,3$

За віковими та соціальними характеристиками статистично значущих відмінностей між групами ВІЛ-інфікованих та ВІЛ-негативних пацієнтів не визначалося. ВІЛ-позитивні хворі на ТМ були дещо молодшими, серед них було більше безробітних та менше пенсіонерів (інвалідів).

У групах ВІЛ-інфікованих хворих та ВІЛ-негативних пацієнтів реєструвався переважно ВДТБ, інші хворі отримували повторне лікування.

Усім пацієнтам проводилося комплексне клініко-лабораторне та радіологічне обстеження, що включало опитування, об'єктивний огляд, оцінку неврологічного статусу, оглядову рентгенографію органів грудної клітки у двох проекціях, за необхідності – рентгенівське томографічне дослідження.

Частині хворих для підтвердження діагнозу проводили тест ампліфікації нуклеїнових кислот у лікворі у сертифікованих лабораторіях м. Донецька та магнітно-резонансну томографію головного мозку у нейрохірургічному відділенні Донецького обласного територіального медичного об'єднання.

Із застосуванням стандартних наборів реактивів проводили клінічні та біохімічні аналізи: загальний аналіз крові з підрахуванням лейкоцитарної формули, загальний аналіз сечі, визначення вмісту в крові глюкози.

Стан функції печінки оцінювали шляхом визначення в крові рівня білірубину, активності аланінамінотрансферази (АлТ) та аспартатамінотрансферази (АсТ), проведення тимолової проби. Для вивчення функції нирок та стану білкового метаболізму в організмі за допомогою стандартних наборів реактивів у сироватці крові визначали рівень загального білка, сечовини, креатиніну. Ступінь активності запального процесу оцінювали за цифрами швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), рівнями сіромукоїду та сіалових кислот в крові. Для характеристики ступеня інтоксикації організму розраховували лейкоцитарний індекс інтоксикації [58].

Для уточнення впливу спричиненої ВІЛ імуносупресії на особливості клініко-лабораторної картини й перебігу ТМ у пацієнтів з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ, ефективність його лікування і прогноз в Донецькому обласному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом виконували імунологічне

обстеження, визначали величину вірусного навантаження з послідуочим аналізом отриманих результатів. Проводили аналіз лейкограми з підрахуванням загальної кількості лімфоцитів та імунокомпетентних клітин. У непрямій реакції поверхневої імунофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл визначали такі антигени: $CD3^+$ (Т-лімфоцити); $CD8^+$ (Т-цитотоксичні клітини, супресори); $CD4^+$ (Т-хелпери), розраховували індекс імунної реактивності за співвідношенням $CD4^+/CD8^+$ [17]. Для аналізу використовували результати імунологічного обстеження, які були отримані за 1–2 місяці до госпіталізації, в інших випадках дослідження повторювали у відділенні протягом першого тижня після надходження хворого у відділення КЛПУ «Обласна клінічна туберкульозна лікарня» (м. Донецьк).

Усім хворим, які мали скарги на кашель, проводили мікроскопічне дослідження мазка мокротиння, забарвленого за Цилем–Нільсеном, на наявність КСБ та культуральне дослідження з посівом на рідке середовище на апараті ВАСТЕС та тверде середовище Левенштейна–Йєнсена [30, 50]. Ті ж методики застосовували для дослідження ліквору. Пошук КСБ у мазках осаду ліквору проводили у 58 ВІЛ-інфікованих та у 28 ВІЛ-негативних пацієнтів, посів на живильне середовище – відповідно у 21 та 9 хворих. При зростанні культури МБТ із мокротиння чи ліквору проводили тест на медикаментозну чутливість (ТМЧ) виділеного збудника до ПТП 1-го ряду – ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу, стрептоміцину, піразинаміду.

Неврологічне обстеження включало оцінку свідомості (ясна, збудження, загальмованість) та поведінки. Розвиток у хворого ейфорії або депресивного стану, агресивності, дезорієнтації у просторі та часі, когнітивних порушень розцінювали як неадекватну поведінку. Визначали наявність симптомів натягнення (ригідність м'язів потилиці, позитивних симптомів Керніга та Брудзинського) та ураження ЧМН [33].

Усім хворим для уточнення етіологічної природи менінгіту виконували спинномозкову пункцію. У положенні на правому боці з приведеною до грудей головою, розігнутою спиною, приведеними до живота стегнами і зігнутими в

колінах ногами під місцевою анестезією 0,25 % розчином новокаїну з дотриманням правил асептики та антисептики в типовому місці (проміжок між 3-м і 4-м або 4-м і 5-м остистими відростками поперекових хребців) пункційною голкою розміром 0,9 x 90 мм у строго сагітальному напрямі виконували прокол до зникнення опору по ходу голки, після чого витягували мандрен. При правильному проколі в просвіті голки з'являлася крапля спинномозкової рідини, яка витікала самовільно. Рівень лікворного тиску оцінювали за швидкістю витікання крапель спинномозкової рідини з голки (в нормі 60 крапель за хвилину) [33, 43]. Для дослідження брали 3–4 мл ліквору, після чого мандрен вводили у голку, після чого голку витягували. На місце проколу накладали асептичну пов'язку. Після маніпуляції хворі 2 години знаходилися в положенні лежачи на животі з підведеним ножним кінцем ліжка і дотримувалися постільного режиму протягом 2–3 днів.

Використовуючи стандартні набори реактивів, проводили біохімічне дослідження ліквору з визначенням рівнів білка, глюкози та хлоридів. Цитологічне дослідження ліквору включало визначення кількості клітинних елементів в 1 мл ліквору з розрахунком питомої ваги лімфоцитів, нейтрофілів, макрофагів, еозинофілів, клітин мезотелію, виконували реакції Панді та Нонне–Апельта для якісного визначення наявності підвищеного рівня білка у лікворі [33].

Для визначення факторів, що найбільше чином впливали на госпітальну летальність, проводили ретроспективний аналіз медичних карт 87 ВІЛ-інфікованих осіб, померлих від ТМ у стаціонарних відділеннях КЛПУ «Обласна клінічна туберкульозна лікарня» (м. Донецьк). Вивчали тривалість симптомів до моменту госпіталізації та період спостереження у стаціонарі. Для виділення факторів, що впливали на прогноз ВІЛ-асоційованого ТМ були виділені 50 медичних карт пацієнтів, які пройшли імунологічне, мікробіологічне, радіологічне та лабораторне обстеження в повному обсязі. Для порівняння використовували результати обстеження 30 осіб, які вижили та були виписані на амбулаторне лікування в ПФ. Аналізували симптоми захворювання, дані

неврологічного обстеження, мікробіологічного й лабораторного дослідження мокротиння, крові та ліквору з використанням вищезазначених методів.

З метою визначення впливу ВІЛ-інфекції на морфологічні реакції при розвитку туберкульозного запалення м'яких мозкових оболонок та головного мозку був проведений порівняльний аналіз результатів патологоанатомічного дослідження 63 осіб, померлих від ТМ. Серед них 45 були ВІЛ-інфікованими, вони відповідно до дизайну дослідження також були розподілені на групи залежно від стану імунної системи: 27 осіб із кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл (медіана – 32,0 кл/мкл), 18 – із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів крові понад 100 кл/мкл (медіана – 126,0 кл/мкл).

У групу порівняння увійшли 18 хворих на ТМ, які не були інфіковані ВІЛ. Аналізували вік хворих, дані про основний клінічний та патологоанатомічний діагноз, вивчали результати гістологічного дослідження тканини головного мозку та м'яких мозкових оболонок. При виготовленні гістологічних препаратів тканина фіксувалася у 12 % розчині формаліну, зрізи забарвлювалися гематоксилін-еозином.

При надходженні до відділення всім хворим розпочинали стандартне лікування препаратами першого ряду із застосуванням ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу, стрептоміцину. Після проведення ТМЧ за умов встановлення хіміорезистентного туберкульозу здійснювали корекцію лікування із застосовуванням ПТП 2-го ряду.

Патогенетична терапія призначалася всім хворим на ТМ і включала ін'єкції дексаметазону або преднізолону, внутрішньовенне введення L-лізину есцинату, сечогінні та метаболічні препарати. Хворим на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ проводили профілактику опортуністичних інфекцій згідно з клінічним протоколом діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків (затверджено Наказом МОЗ України від 13.04.2007 № 182) [27].

2.2. Методи оцінки впливу антиретровірусної терапії на ефективність лікування туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

Для розв'язання поставленого завдання було проведено обстеження 31 хворого на ВІЛ-асоційований ТМ, яким протягом стаціонарного етапу лікування в ІФ було розпочато АРТ (основна група). У дослідження не включали пацієнтів зі СВІС-асоційованим ТМ, противірусне лікування починали за відсутності прогресивного погіршення стану хворих, клініко-лабораторних ознак гепатобіліарної та ниркової недостатності, задовільної переносимості ПТП, високої прихильності до лікування. Питання про АРТ не ставилося при тяжких порушеннях свідомості, розладах ковтання, наявності виражених функціональних розладах, поганій переносимості ПТП, низькій прихильності, відсутності у відділенні повноцінних схем противірусної терапії. Для лікування ВІЛ-інфекції використовували стандартну схему АРТ для наївних пацієнтів, яка включала 2 нуктеотидних/нуклеозидних та 1 ненуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази. Проводили корекцію добової дози рифампіцину відповідно до маси тіла [29].

Досліджувані показники порівнювали із такими 28 хворих на ВІЛ-асоційований ТМ, які отримували тільки ПТП (група порівняння). До групи порівняння увійшли пацієнти, які мали показання до АРТ, і стан яких дозволяв її призначення. Основними причинами неотримання АРТ були низька прихильність або відмова від лікування, відсутність повноцінних схем АРТ у Донецькій області протягом 2010–2011 років. Усі хворі групи порівняння знаходилися у відділенні більше ніж 30 ліжко-днів. У дослідження не включали пацієнтів у вкрай тяжкому стані, які померли протягом першого місяця перебування у стаціонарі.

Всім хворим проводили клініко-радіологічне, мікробіологічне та імунологічне обстеження за вищезазначеними методами, пацієнти отримували

протитуберкульозну терапію в ІФ та патогенетичне лікування менінгоенцефаліту.

Хворі обох груп були приблизно однакового віку – $(35,9 \pm 1,3)$ року в основній групі і $(36,9 \pm 1,5)$ року – в групі порівняння, чоловіків було відповідно 22 $((71,0 \% \pm 8,2) \%)$ і 18 $((64,3 \pm 9,1) \%)$, підтверджені супутні гепатити В і/або С мали 8 $((25,8 \pm 7,9) \%)$ та 9 $((32,1 \pm 8,8) \%)$ хворих, споживачами наркотичних засобів було по 11 осіб в кожній групі – $(35,5 \pm 8,6) \%$ і $(39,3 \pm 9,2) \%$ відповідно. Групи були порівнянними за віком, статтю, тривалістю симптомів ТМ та станом імунітету (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Характеристика туберкульозного процесу в обстежених групах хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт, які отримували та не отримували АРТ ($M \pm m$)

Показники	Основна група (n = 31)		Група порівняння (n = 28)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ураження легень, випадків	30	$96,8 \pm 3,2$	28	100,0
Дисемінація в легенях, випадків	22	$71,0 \pm 8,2$	20	$71,4 \pm 8,5$
Деструкції в легенях, випадків	5	$16,1 \pm 6,6$	7	$25,0 \pm 8,2$
Бактеріовиділювачі за мазком і/або культурою, випадків	10	$32,3 \pm 8,4$	11	$39,3 \pm 9,2$
МРТБ, випадків	2	$6,5 \pm 4,4$	2	$7,1 \pm 4,9$
Генералізований туберкульоз	11	$35,5 \pm 8,6$	12	$42,9 \pm 9,4$
Медіана тривалості симптомів до госпіталізації, днів	14,0		10,5	
Медіана рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у крові до початку АРТ, кл/мкл	40,0		46,5	

Практично всі пацієнти мали специфічне ураження легень, приблизно однакову частоту розвитку деструкцій, бактеріовиділення та мультирезистентності. Проводили аналіз кількості отриманих доз ПТП до початку АРТ, частоти розвитку побічних явищ та виникнення запального туберкульоз-асоційованого СВІС, терміну від початку АРТ до розвитку СВІС. Як СВІС розцінювали погіршення перебігу встановленого ТМ за підсиленням клініко-лабораторних симптомів менінгоенцефаліту (порушення свідомості, підсилення або поява менінгеальних знаків, погіршення показників ліквору), збільшенням і/або появою рентгенологічних змін у легенях, розвитком туберкульозу інших локалізацій [29, 40, 100, 124]. СВІС діагностували при виключенні інших причин, які могли призвести до погіршення перебігу туберкульозного процесу: розвиток або прогресування інших опортуністичних інфекцій, непереносимість ПТП, ухиляння від їх прийому, мультирезистентність або наявність ризику МРТБ [30]. Туберкульоз-асоційований запальний СВІС реєстрували за умов появи перших симптомів не пізніше ніж за 3 місяці від початку прийому АРТ [29].

В обстежених пацієнтів було також проведено порівняння результатів дослідження цитологічного й біохімічного складу крові та ліквору. Показники рутинного аналізу крові в основній групі та групі порівняння не виходили за межі фізіологічної норми, окрім абсолютного вмісту лімфоцитів, який був приблизно однаково зниженим в обох групах – (1016 ± 97) кл/мкл і (1084 ± 108) кл/мкл, показників ШОЕ і питомої ваги паличкоядерних нейтрофілів, які були підвищеними і становили відповідно $(27,8 \pm 4,0)$ мм/год і $(36,6 \pm 4,5)$ мм/год та $(6,3 \pm 0,9) \%$ і $(7,3 \pm 1,1) \%$, $p > 0,05$. Не було суттєвих відмінностей між групами за показниками біохімічних аналізів крові, майже всі визначені показники не виходили за межі фізіологічної норми. Єдиним відхиленням була активність АлТ, рівні якої були дещо підвищеними в обох групах – $(0,83 \pm 0,07)$ та $(0,72 \pm 0,06)$ мкмоль/(мл год), $p > 0,05$. Це було пов'язано з наявністю супутніх гепатитів та гепатотоксичністю ПТП. Практично у всіх хворих в обох групах визначалися підвищені показники тимолової проби – $(8,2 \pm 1,1)$ Од і $(9,5 \pm 1,1)$ Од відповідно.

Основні зміни ліквору в основній групі та групі порівняння були характерними для класичної картини ТМ і представлені помірним збільшенням рівня білка, лімфоцитарним плеоцитозом, зменшенням рівнів глюкози і хлоридів, позитивними пробами Панді й Нонне–Апельта. За показниками медіани рівнів зазначених складових відмінностей між групами не визначалося. В обох групах досить часто спостерігався нейтрофільний плеоцитоз: у 15 ($48,4 \pm 9,0$ %) осіб основної групи і у 12 ($42,9 \pm 9,4$ %) – в групі порівняння, $p > 0,05$.

За інтегральний показник ефективності лікування приймали рівні госпітальної летальності, які розраховували за визначенням кількості померлих у відділенні хворих у відсотках та при перерахунку на сумарний термін їх спостереження в пацієнто–роках [34].

2.3. Статистичний аналіз результатів досліджень

При аналізі результатів, отриманих у дослідженні, були використані методи біостатистики [34]. Статистичний аналіз проводився з використанням пакета MedStat (Ю. Є. Лях, В. Г. Гур'янов, 2006, ліцензійна копія № MS 000029) і Statistica 6.0 (ліцензійна копія № 254372B StatSoft, Inc., 2003).

Для оцінки кількісних ознак у роботі наводяться значення середньої арифметичної та стандартна похибка середньої ознаки, що підлягала аналізу. У випадку якісних ознак наводиться показник частоти їх прояву (%).

У випадку нормального розподілу наявність відмінностей середніх значень у групах порівняння оцінювалась за критерієм Стьюдента. У випадку, коли розподіл показників відхилявся від нормального, отримані дані були наведені у вигляді медіани та 25-го і 75-го процентилів (Me (25%; 75%)), вірогідність відмінностей оцінювалась за непараметричним критерієм Вілкоксона–Манна–Уїтні, вірогідним вважався рівень значущості $p < 0,05$. При порівнянні частоти прояву якісних ознак використано точний метод Фішера [34]. Нульова гіпотеза про відсутність відмінностей відкидалась при рівні значущості $p < 0,05$.

Для виявлення лінійних зв'язків між ознаками використовували методи кореляційного аналізу. Для оцінки ступеня лінійного зв'язку між парою ознак розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона (R). У випадку, коли значення коефіцієнта кореляції відрізнялося від 0 при рівні значущості $p < 0,05$, приймалася гіпотеза про наявність між ознаками лінійного кореляційного зв'язку.

Для проведення аналізу ризику настання летального кінця, впливу АРТ на ефективність лікування та визначення оптимального терміну початку АРТ у хворих на ВІЛ-асоційований ТМ були використані методи побудови і аналізу багатфакторних математичних моделей [51]. Як результуюча ознака прогнозувався летальний кінець у хворого на ВІЛ-асоційований ТМ (змінна Z): $Z = 1$ – у разі смерті (87 випадків), $Z = 0$ – у разі позитивного результату (29 випадків). Як ознаки чинників при побудові математичних моделей використовували 52 ознаки: вік, стать, ВІЛ-статус, тривалість симптомів захворювання до госпіталізації, наявність цукрового діабету, споживання наркотичних засобів в анамнезі, алкоголізму, гепатитів В і С, головний біль, нудота, блювота, неадекватність поведінки, підвищення температури тіла, стан свідомості, ригідність потиличних м'язів, симптоми натягнення (Керніга, Брудзинського), кахексія, ураження ЧМН, кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну, ШОЕ, рівень лейкоцитів та формула білої крові (рівень лімфоцитів, палочкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів), рівень у сироватці крові білірубину, сечовини, креатиніну, глюкози, загального білка, активність АлТ та АсТ, значення тимолової проби, наявність деструкції, результати мікроскопії та культурального дослідження мокротиння та ТМЧ, рівень білка у лікворі, клітинних елементів (лімфоцитів, нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів, макрофагів, плазмоцитів), глюкози, хлоридів, рівень у крові $CD4^+$ -лімфоцитів, прийом АРТ, наявність кандидозу, результат лікування.

Для перевірки якості прогнозування моделі всі спостереження (із використанням генератора випадкових чисел) були розподілені в 3 множини: навчальну (використовувалася для розрахунку параметрів моделі 86 хворих),

контрольну (використовувалася для контролю перенавчання моделі, 10 хворих) і підтверджуючу (використовувалася для перевірки адекватності моделі при оцінці нових випадків, 20 хворих).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗНОМУ МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТІ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ

3.1. Особливості клінічної картини туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

У результаті проведених досліджень встановлено, що ВІЛ-інфікування суттєво підвищувало ризик розвитку ТМ. Так, протягом 2009–2012 рр. у туберкульозно-легеневих відділеннях КЛПУ «Обласна клінічна туберкульозна лікарня» (м.Донецьк) знаходилося 1949 хворих на туберкульоз, із яких 559 осіб були ВІЛ-інфікованими ($(28,7 \pm 1,0) \%$) і 1390 – ВІЛ-негативними ($(71,3 \pm 1,0) \%$). Серед пацієнтів із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ розвиток ТМ було зафіксовано у 85 випадках, що становило $(15,2 \pm 1,5) \%$, тоді як у групі ВІЛ-негативних пацієнтів менінгоенцефаліт діагностовано у 18 осіб, що дорівнювало $(1,3 \pm 0,3) \%$. Отже, на фоні ВІЛ-інфікування розвиток туберкульозного ураження нервової системи відбувався в 11,7 разів частіше, ніж у ВІЛ-негативних хворих, відмінності між групами набували статистичної значущості з високим ступенем вірогідності, $p < 0,001$.

Отримані нами дані майже ідентичні цифрам, отриманим В. Н. Бондаренко [4]. Але суттєво відрізняються від результатів дослідження Madeleine Okome Nkoumou зі співавторами, в якому повідомлялося, що частота розвитку туберкульозного менінгоенцефаліту серед ВІЛ-позитивних осіб була у 235 разів вищою порівняно із хворими, не інфікованими ВІЛ [73]. Ми припускаємо, що такі високі показники, наведені в роботі, зумовлювалися наявністю менінгоенцефалітів, спричинених збудниками інших опортуністичних інфекцій, тоді як у наших дослідженнях туберкульозна етіологія менінгіту не викликала сумнівів у жодному випадку. Таким чином, фактором, який значною мірою

підвищує ризик розвитку ТМ, є наявність ВІЛ-інфікування, що збігається з відомими результатами досліджень вітчизняних науковців.

Під час аналізу результатів обстеження всіх хворих на ВІЛ-асоційований ТМ, встановлено, що середній термін від виявлення ВІЛ-позитивного статусу до розвитку ТМ становив 2,7 року, медіана дорівнювала 1 рік, 75-й процентиль – 4,8 року. У 38 пацієнтів ($(39,2 \pm 5,0) \%$) ВІЛ-інфікування було виявлено після або одночасно з розвитком у них туберкульозу. У 21 хворого ($(21,6 \pm 4,2) \%$) тестування на ВІЛ було проведено безпосередньо у відділеннях КЛПУ «Обласна клінічна туберкульозна лікарня» (м.Донецьк), що свідчить, на наш погляд, про неефективність заходів із раннього виявлення ВІЛ-інфікування серед населення. Серед 76 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які вже перебували на обліку в кабінетах довіри, на догоспітальному етапі кількість $CD4^+$ -лімфоцитів у крові було визначено тільки в 15 осіб ($(19,7 \pm 4,6) \%$), і в жодному випадку не було досліджено вірусне навантаження. Також жодній ВІЛ-інфікованій особі не проводилася хіміопрофілактика туберкульозу. Таким чином, диспансерне спостереження за пацієнтами з позитивним ВІЛ-статусом потребує суттєвого удосконалення і що одним із шляхів запобігання розвитку ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ є своєчасне імунологічне та вірусологічне обстеження та виконанням необхідних профілактичних та лікувальних заходів [27–29].

Серед обстежених ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ визначалася висока питома вага осіб із низьким рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові (рис. 3.1). Кількість $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, нижче за 100 кл/мкл, мали 52 пацієнти, що становило $(53,6 \pm 5,1) \%$, причому у 44 хворих $(45,4 \pm 5,1) \%$ рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові був нижчим за 50 кл/мкл. Загалом же у $(77,3 \pm 4,3) \%$ пацієнтів кількість $CD4^+$ -лімфоцитів у крові не перевищувала 200 кл/мкл. В інших пацієнтів стан імунітету був дещо кращим, з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові понад 200 кл/мкл, проте тільки у $(10,2 \pm 3,1) \%$ хворих він перевищував 350 кл/мкл.

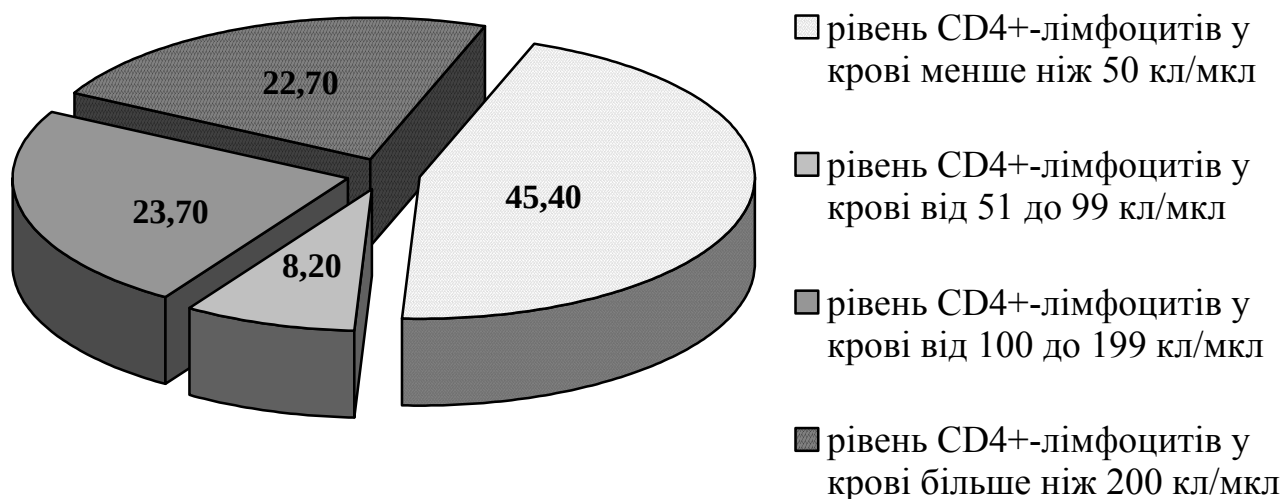


Рис. 3.1. Розподіл ВІЛ-позитивних хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт залежно від кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові (%)

Отже, тяжкий імунodefіцит є фактором ризику розвитку ТМ, що зумовлює необхідність проведення ретельного моніторингу стану імунної системи у ВІЛ-інфікованих осіб.

Для уточнення значущості імуносупресії у виділених групах обстежених ВІЛ-інфікованих пацієнтів ми проаналізували стан імунної системи (табл. 3.1).

Як видно з табл. 3.1, між групами визначалися суттєві відмінності майже за всіма вивченими показниками. Серед хворих, у яких кількість CD4⁺-лімфоцитів у крові була менше 100 кл/мкл, переважали особи з надглибоким імунodefіцитом, у переважної більшості рівень CD4⁺-лімфоцитів у крові був нижчим за 50 кл/мкл – $(84,6 \pm 5,0) \%$, а медіана вмісту Т-хелперів дорівнювала 28,5 кл/мкл.

При вивченні взаємозв'язків між рівнем абсолютної кількості лімфоцитів та CD4⁺-лімфоцитів у крові в загальній когорті ВІЛ-інфікованих пацієнтів були виявлені прямі позитивні кореляційні зв'язки – $R = +0,86$.

Таблиця 3.1

Стан імунної системи в групах хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

(M ±m)

Показники крові	ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові < 100 кл/мкл (n = 52)		ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові ≥ 100 кл/мкл (n = 45)		Статистична значущість відмінностей, p
	Середнє	Me (25 %; 75%)	Середнє	Me (25 %; 75%)	
Лімфоцити, %	16,8 ± 2,6	16,0 (10,0; 23,5)	18,0 ± 1,1	12,0 (17,6; 23,0)	>0,05
Лімфоцити, кл/мкл	579,1 ± 50,2	744 (365,0; 1102,0)	988,2 ± 78,1	880,0 (672,0; 1335,0)	<0,05
CD3 ⁺ , %	72,6 ± 2,8	77,6 (64,9; 83,5)	82,5 ± 3,9	84,5 (79,9; 89,2)	>0,05
CD3 ⁺ , кл/мкл	379,9 ± 50,5	336,0 (239,5;401,5)	1159,2 ± 97,4	902,0 (791,0; 1405,0)	<0,05
CD4 ⁺ -лімфоцити, %	7,4 ± 0,9	6,5 (2,9; 11,0)	22,5 ± 2,3	22,0 (16,3; 28,4)	<0,05
CD4 ⁺ -лімфоцити, кл/мкл	29,9 ± 2,5	28,5 (13,8; 44,2)	268,6 ± 30,2	190,0 (127,0;350,0)	<0,001
CD8 ⁺ , %	54,5 ± 4,4	59,8 (44,5; 67,2)	61,4 ± 3,9	62,2 (53,0;73,0)	>0,05
CD8 ⁺ , кл/мкл	285,5 ± 25,7	261,0 (177,3; 313,3)	819,0 ± 53,4	847,0 (471,0; 1063,3)	<0,05
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,17 ± 0,01	0,12 (0; 0,21)	0,37 ± 0,03	0,41 (0,22; 0,62)	<0,05
Вірусне навантаження, копій/мл	185540 (119171; 1615033)		63523 (10096; 509765)		<0,05

Отримані нами результати суперечать висновкам, зробленим у дослідженні [123], у якому не виявлено суттєвого зниження вмісту лімфоцитів навіть на фоні значного зменшення $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, а тому не рекомендували замінювати визначення $CD4^+$ -лімфоцитів у крові підрахуванням загальної кількості лімфоцитів. Погоджуючись з авторами щодо необхідності оцінки імунного статусу шляхом визначення $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, ми все ж вважаємо, що в пацієнтів із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ зниження загальної кількості лімфоцитів може свідчити про розвиток вираженої імуносупресії і тому може бути орієнтиром для планування лікарської тактики до моменту отримання результатів імунологічного обстеження.

У групі хворих із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, нижчим за 100 кл/мкл, виявлялися позитивні кореляційні зв'язки між рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові та загальною кількістю лімфоцитів ($n = 52$; $R = +0,68$; $p < 0,05$). Серед хворих із більш високим умістом $CD4^+$ -лімфоцитів у крові такі відношення були більш інтенсивними. Очевидно, що визначені відмінності могли бути зумовлені більш тяжким функціональним станом організму при розвитку тяжкого імунодефіциту з появою ознак хронічного стресу, за умов якого змінюються або послаблюються існуючі взаємозв'язки [49].

Під час вивчення залежності вірусного навантаження від кількості $CD4^+$ -лімфоцитів у крові більш тісні зв'язки були виявлені серед пацієнтів із вищою кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові: $n = 45$; $R = -0,61$; $p < 0,05$. Інтенсивність кореляцій була помітно слабшою та не досягала статистичної значущості серед пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, нижчим за 100 кл/мкл. Очевидно, що за умов вираженого пригнічення імунітету та генералізації туберкульозної інфекції в організмі інтенсивність реплікації вірусу підвищується не тільки за відсутності імунного контролю, але і внаслідок стимуляції туберкульозними мікобактеріями [98, 115], а також через тяжкі метаболічні розлади [119].

Для характеристики загального стану ВІЛ-інфікованих хворих залежно від ступеня імуносупресії ми проаналізували, які порушення та супутні захворювання зустрічалися найбільш часто.

В осіб із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижчим за 100 кл/мкл, порівняно із хворими з кращим станом імунітету у 3,3 раза частіше виявлялася гепатоспленомегалія: 33 ($63,5 \pm 6,7$ %) проти 9 ($20,0 \pm 6,0$ %) випадків відповідно, $p < 0,05$, було зареєстровано більше випадків опортуністичних інфекцій: 40 ($76,9 \pm 5,8$ %) і 9 ($20,6 \pm 5,4$ %), $p < 0,05$, які були представлені в основному кандидозом слизової порожнини рота, язика, стравоходу: 32 ($61,5 \pm 6,7$ %) і 4 ($15,6 \pm 5,4$ %) відповідно. У 2 пацієнтів було зафіксовано пневмоцистну пневмонію (по одному випадку у групах).

Можна зробити висновок, що стан ВІЛ-інфікованих хворих із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, нижчим за 100 кл/мкл, був більш тяжким, оскільки значна поширеність опортуністичних інфекцій спричинювала збільшення інтоксикації та вимагала проведення відповідної медикаментозної корекції (або їх профілактики), що підсилювало медикаментозне навантаження на організм.

Таким чином, в міру прогресування імунодефіцитного стану спостерігалось прогресивне зменшення абсолютної кількості лімфоцитів, пропорційне зниженню рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, втрата взаємозв'язків між кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові та вірусним навантаженням, різке збільшення питомої ваги осіб із опортуністичними інфекціями.

При аналізі характеру туберкульозного процесу у легенях у різних групах обстежених пацієнтів виявлено, що у групах хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ статистично значущих відмінностей між частотою специфічного ураження легень, туберкульозу лімфатичних вузлів, плеври, розвитку ізольованого ТМ знайдено не було. Разом із тим у пацієнтів із показниками $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше 100 кл/мкл в 1,6 раза частіше реєструвалось ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (ВГЛВ), спостерігалось збільшення випадків поширених форм туберкульозу із залученням до процесу, окрім мозкових оболонок і мозку, двох і більше органів.

У пацієнтів із рівнем CD4⁺-лімфоцитів у крові більше ніж 100 кл/мкл не було зареєстровано випадків туберкульозу сечостатевих органів (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Частота ураження туберкульозом різних органів в обстежених групах хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт (M±m)

Випадки ураження туберкульозом	ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові < 100 кл/мкл (n = 52)		ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові ≥ 100 кл/мкл (n = 45)		ВІЛ-негативні (n = 40)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
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:

1. * – статистично вірогідна різниця показника порівняно з групою ВІЛ-інфікованих хворих із рівнем CD4⁺-лімфоцитів менше 100 кл/мкл (p < 0,05).

2. [#] – статистично вірогідна різниця показника порівняно з групами ВІЛ-позитивних хворих ($p < 0,03$).

Хворі, не інфіковані ВІЛ, мали супутній туберкульоз легень у 100 % випадків, ознаки генералізації туберкульозу реєструвалися значно рідше, ніж у ВІЛ-позитивних осіб, і спостерігалися лише у 2 пацієнтів, у яких, окрім ураження нервової системи, був туберкульоз легень і хребта.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами досліджень інших науковців [26, 38, 44, 62, 80, 152], які показали, що в міру підсилення імуносупресії перебіг туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб приймає тяжкий генералізований характер і супроводжується клініко-радіологічними ознаками численного ураження внутрішніх органів.

Разом із тим, на відміну від робіт [79, 101, 159], в яких у ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ інші форми туберкульозу, зокрема патологію на рентгенограмах органів грудної клітки, знаходили у 46-51 % осіб, в наших дослідженнях ми реєстрували супутній туберкульоз легень значно частіше (94,8 %).

Отже, на підставі отриманих нами результатів можна зробити остаточний висновок, що у ВІЛ-інфікованих осіб, як і у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, туберкульозне ураження нервової системи відбувається, як правило, на тлі супутнього легеневого процесу. При цьому відмітною рисою перебігу туберкульозу в таких пацієнтів є розвиток позалегенових форм туберкульозу, що стає найбільш вираженим в міру прогресування імуносупресії й супроводжується ураженням внутрішніх органів (плеври, сечостатевих органів тощо).

Для виявлення особливостей легеневого туберкульозу у хворих на ТМ ми провели порівняльний аналіз показників у групах ВІЛ-інфікованих хворих та пацієнтів, не інфікованих ВІЛ (табл. 3.3). Статистично значущих відмінностей між групами ВІЛ-інфікованих хворих із різним станом імунітету та ВІЛ-негативними пацієнтами виявлено не було. Частота дисемінованого туберкульозу легень була приблизно однаковою в усіх групах незалежно від ВІЛ-статусу, що ми пояснювали гематогенним шляхом поширення інфекції при

розвитку ТМ, проте серед ВІЛ-негативних осіб частіше зустрічалися хворі з вогнищевим та фіброзно-кавернозним туберкульозом легень.

Таблиця 3.3

Характеристика туберкульозу легень у групах хворих на туберкульозний менингоенцефаліт ($M \pm m$)

Показники	ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові < 100 кл/мкл (n = 52)		ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові ≥ 100 кл/мкл (n = 45)		ВІЛ-негативні (n = 40)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Туберкульоз легень, у тому числі:	49	94,2 ± 3,2	39	86,7 ± 5,1	40	100
вогнищевий	1	2,0 ± 2,0	3	7,7 ± 4,3	4	10,0 ± 4,7
інфільтративний	10	20,4 ± 5,8	11	28,2 ± 7,2	7	19,0 ± 8,6
казеозна пневмонія	1	2,0 ± 2,0	0	0	0	0
дисемінований	36	73,5 ± 6,3	23	59,0 ± 7,9	27	67,5 ± 7,4
фіброзно-кавернозний	1	2,0 ± 2,0	2	5,1 ± 3,5	2	5,0 ± 3,4
Деструкції в легенях	14	28,6 ± 6,5	9	23,1 ± 6,7	14	35,0 ± 7,5
Усього хворих із МБТ+	25	48,1 ± 6,9	15	33,3 ± 7,0	13	32,5 ± 7,4
за мазком	17	32,7 ± 6,5	9	20,0 ± 6,0	6	15,0 ± 5,6
за культурою	22	42,3 ± 6,9	13	28,9 ± 6,8	11	27,5 ± 7,1
за мазком і культурою	14	26,9 ± 6,2	7	15,6 ± 5,4	5	15,0 ± 5,6

Деструкції в легенях спостерігалися відповідно у (28,6 ± 6,5) % та (23,1 ± 6,7) % ВІЛ-позитивних пацієнтів, причому їх частота суттєво не відрізнялася від показників осіб, не інфікованих ВІЛ. Бактеріовиділення всіма методами в усіх

групах хворих на ТМ незалежно від ВІЛ-статусу реєструвалося менше, ніж у половині випадків, причому у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів до 100 кл/мкл позитивні результати мікроскопічного та культурального дослідження мокротиння реєструвалися найчастіше.

В усіх групах хворих на ТМ більшу інформативність мав культуральний метод. Низьку частоту бактеріовиділення у хворих на ТМ ми пов'язували з особливостями патогенетичних шляхів розвитку туберкульозу нервової системи, зокрема гематогенним шляхом поширення МБТ із формуванням переважно дисемінованих форм туберкульозу легень. Звертав на себе увагу той факт, що частота бактеріовиділення в групах ВІЛ-інфікованих пацієнтів була вищою, ніж частота розвитку деструкцій у легенях, що особливо було помітним у пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижчим за 100 кл/мкл.

Схожі результати були отримані деякими вітчизняними та закордонними авторами, які повідомляли, що частина ВІЛ-інфікованих хворих без наявного деструктивного процесу в легенях виділяє МБТ [26, 44, 67]. На думку авторів, причиною цього служили дрібні ділянки розпаду, які не були помітними на рентгенограмах і томограмах. Ми вважаємо, що такі результати можуть бути обумовлені ще й розвитком туберкульозу бронхів (аденогенного і/або гематогенного генезу), адже, як було показано вище, в міру пригнічення імунітету та зниження кількості $CD4^+$ -лімфоцитів у крові серед хворих помітно зростала частота специфічного ураження ВГЛВ та генералізованих форм туберкульозу.

Отримані нами дані не дозволяють також погодитися з існуючими в ряді літературних джерел висновками про більш рідкісний розвиток деструкцій та бактеріовиділення на фоні ВІЛ-інфікування, у тому числі при значному зниженні рівня Т-хелперів [26, 116, 129]. У наших дослідженнях кількість ВІЛ-інфікованих бактеріовиділювачів та частота розвитку в них деструкцій легень була такою ж самою, як і серед пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, хоча бактеріовиділення за мазком у ВІЛ-інфікованих визначалося також нечасто, як і в дослідженні Smita Bhagwan зі співавторами [67].

За результатами мікробіологічного вивчення ліквору встановлено, що КСБ в осаді ліквору у хворих на ВІЛ-асоційований ТМ (58 досліджень) визначалися нечасто: у 3 осіб ($(5,2 \pm 2,9) \%$), проте зростання культури на живильному середовищі отримано в 10 із 21 дослідження, що становило $(47,6 \pm 10,9) \%$ (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Результати мікробіологічного дослідження та тесту медикаментозної чутливості МБТ у групах хворих на ТМ ($M \pm m$)

Показники	ВІЛ-позитивні (n = 97)		ВІЛ-негативні (n = 40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Позитивні результати мікроскопії осадку ліквору	3	$5,2 \pm 2,9$	2	$5,0 \pm 3,4$
Всього зроблено посівів:	102		23	
- мокротиння	81	$83,5 \pm 3,8$	15	$37,5 \pm 7,7$
- ліквору	21	$21,6 \pm 4,2$	9	$22,5 \pm 6,6$
Усього позитивних культур:	45	$43,1 \pm 4,9$	13	$56,5 \pm 10,3$
- з мокротиння	35	$43,2 \pm 5,5$	11	$73,3 \pm 11,4$
- з ліквору	10	$47,6 \pm 10,9$	3	$33,3 \pm 15,7$
Усього зроблено ТМЧ:	41	$93,2 \pm 3,8$	13	100,0
- з мокротиння	35	100,0	10	$90,9 \pm 8,7$
- з ліквору	6	$60,0 \pm 16,5$	3	100,0
Відсутність резистентності	11	$26,8 \pm 6,9$	7	$53,8 \pm 13,5$
Випадки хіміорезистентності із всіх ТМЧ:	30	$73,2 \pm 6,9$	5	$38,5 \pm 13,5$
до одного ПТП	5	$12,2 \pm 5,1$	4	$30,8 \pm 12,8$
полірезистентність	2	$4,9 \pm 3,4$	0	0
мультирезистентність	19	$46,3 \pm 7,8$	3	$23,1 \pm 11,7$
резистентність до ізоніазиду	21	$51,2 \pm 7,8$	3	$23,1 \pm 11,7$
резистентність до рифампіцину	21	$51,2 \pm 7,8$	3	$23,1 \pm 11,7$
резистентність до етамбутолу	10	$24,4 \pm 6,7$	0	0
резистентність до стрептоміцину	23	$56,1 \pm 7,8$	5	$38,5 \pm 13,5$

Статистично значущих відмінностей за визначеними показниками між групами не було. Частота отримання позитивних результатів культурального

дослідження ліквору в групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів була в 1,4 раза вищою, ніж серед ВІЛ-негативних пацієнтів, причому позитивні результати культурального дослідження ліквору визначалися навіть частіше за дослідження мокротиння.

Отже, можна говорити про те, що у ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ культуральний метод дослідження ліквору набуває особливої інформативності для верифікації туберкульозної етіології менінгоенцефаліту та проведення тестування на чутливість збудника до ПТП.

Аналіз результатів первинного тестування МБТ на медикаментозну чутливість до ПТПв першого ряду, виділених із мокротиння та спинномозкової рідини ВІЛ-інфікованих хворих, показав, що первинна хіміорезистентність до різних поєднань ПТП зустрічалася у $(73,2 \pm 6,9) \%$ випадків із всіх проведених ТМЧ, що було майже у 2 рази частіше, ніж у групі хворих, не інфікованих ВІЛ, у яких цей показник дорівнював $(38,5 \pm 13,5) \%$, $p = 0,062$.

Частота випадків первинної мультирезистентності МБТ до ПТП першого ряду серед хворих на ВІЛ-асоційований ТМ також була у 2 рази вищою, ніж у групі ВІЛ-негативних пацієнтів, хоча відмінності між групами не набували статистичної значущості, $p = 0,236$.

Слід зауважити, що невелика кількість спостережень серед ВІЛ-негативних осіб та різні розміри вибірки в групах порівняння не дозволяють зробити остаточні висновки. Отже, через більш рідкісний розвиток ТМ серед осіб, не інфікованих ВІЛ, для досягнення адекватної кількості випадків у групах ми аналізували результати обстеження ВІЛ-негативних хворих на ТМ, які перебували на лікуванні в період до 2005 р., коли методи культурального обстеження та тестування МБТ до ПТП у нашій клініці були недоступними. Отримані нами результати культурального дослідження біологічного матеріалу (мокротиння, ліквор) ВІЛ-інфікованих пацієнтів у цілому не суперечать відомим літературним даним щодо частого виявлення мультирезистентності у хворих на ВІЛ-асоційований ТМ [32, 108, 117, 158]. Науковці розцінюють мультирезистентність як одну з головних причин та предикторів летального

кінця серед даної категорії пацієнтів. Ми вважаємо, що вказані питання ще остаточно не висвітлені й потребують подальшого вивчення [86], проте немає сумнівів, що проблема хіміорезистентного туберкульозу набуває особливої актуальності в пацієнтів з ВІЛ-асоційованим ТМ.

Для уточнення особливостей клінічної картини ТМ на фоні ВІЛ-інфікування ми проаналізували тривалість продромального періоду, основні скарги та симптоми захворювання.

Так, було визначено, що в загальній когорті ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігався гострий початок захворювання із швидким прогресуванням процесу: медіана та 25-й і 75-й процентилі тривалості клінічних симптомів менінгіту до дня госпіталізації у спеціалізоване відділення в групі ВІЛ-позитивних осіб дорівнювали відповідно 8,0 (5,0; 18,0) дня, у хворих, не інфікованих ВІЛ, – 17,0 (12,0; 22,0) дня, $p < 0,05$. У загальній когорті ВІЛ-інфікованих пацієнтів у 33 осіб ($(34,0 \pm 4,8) \%$) тривалість продромального періоду була меншою за 5 днів, що не є характерним для класичної картини ТМ.

Проте особливо гостро ТМ перебігав в осіб із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше за 100 кл/мкл, серед яких пацієнтів із тривалістю симптомів ТМ менше ніж 5 днів складала 26, або $(50,0 \pm 6,9) \%$. Серед ВІЛ-інфікованих хворих із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові більше ніж 100 кл/мкл гострий початок було зареєстровано в 7 осіб ($(15,6 \pm 5,4) \%$), тобто у 3,2 раза рідше, $p < 0,001$. У групі хворих на ТМ, не інфікованих ВІЛ, випадків із тривалістю продромального періоду менше за 5 днів не було виявлено в жодному випадку. Отже, встановлені особливості можна вважати притаманними ВІЛ-асоційованому ТМ, що має бути враховано під час верифікації туберкульозної етіології менінгіту у ВІЛ-інфікованої людини.

Дані клінічного обстеження пацієнтів із ТМ наведені у табл. 3.5. У міру прогресування імуносупресії збільшувалася кількість хворих із більш стертою клінічною картиною.

$(M \pm m)$

Показники	ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові < 100 кл/мкл (n = 52)		ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові ≥ 100 кл/мкл (n = 45)		ВІЛ-негативні (n = 40)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гострий початок	26	50,0 ± 6,9	7	15,6 ± 5,4 [#]	0	0
Головний біль	47	90,4 ± 4,1	41	91,1 ± 4,2	38	95,0 ± 3,4
Лихоманка	48	92,3 ± 3,7	40	88,9 ± 4,7	26	65,0 ± 7,5 [#]
Нудота	17	32,7 ± 6,5	23	51,1 ± 7,5	24	60,0 ± 7,7*
Блювання	16	30,8 ± 6,4	23	53,3 ± 7,4	19	47,5 ± 7,9
Неадекватна поведінка	23	44,2 ± 6,9	13	28,9 ± 6,8	8	38,1 ± 10,6
Кахексія	26	50,0 ± 6,9	18	40,0 ± 7,3	8	38,1 ± 10,6
Ясна свідомість	15	28,8 ± 6,3	14	31,1 ± 6,9	11	27,5 ± 7,1
Порушення свідомості:	37	71,2 ± 6,3	31	68,9 ± 6,9	29	72,5 ± 7,1
збудження	3	5,8 ± 3,2	6	13,3 ± 5,1	2	5,0 ± 3,4
загальмованість	34	65,4 ± 6,6	25	55,6 ± 7,4	27	67,50 ± 7,4
Ригідність м'язів потилиці: є	45	86,5 ± 4,7	36	80,0 ± 6,0	39	97,5 ± 2,5
немає	7	13,5 ± 4,7	5	20,0 ± 6,0	1	2,5 ± 2,5
Симптоми натягнення:						
позитивні	43	82,7 ± 5,2	39	86,7 ± 5,1	38	95,0 ± 3,4
негативні	9	17,3 ± 5,2	6	13,3 ± 5,1	2	4,8 ± 4,6
Ураження ЧМН:						
є	38	73,1 ± 6,2	41	91,1 ± 4,2*	39	97,5 ± 2,5 [#]
немає	14	26,9 ± 6,2	4	8,9 ± 4,2	1	2,5 ± 2,5

Примітки:

1. * – статистично значима різниця показника порівняно з групою ВІЛ-інфікованих хворих із рівнем CD4⁺-лімфоцитів нижчим за 100 кл/мкл ($p < 0,02$).
2. # – статистично значима різниця показника порівняно з групою ВІЛ-інфікованих хворих із рівнем CD4⁺-лімфоцитів, нижчим за 100 кл/мкл ($p < 0,02$).

Так, якщо в групі ВІЛ-негативних пацієнтів нудота та блювання спостерігалися у $(60,0 \pm 7,7) \%$ і $(47,5 \pm 7,9) \%$ випадків відповідно, то у ВІЛ-інфікованих хворих з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче за 100 кл/мкл, частота реєстрації таких симптомів становила $(32,7 \pm 6,5) \%$ і $(30,8 \pm 6,4) \%$, відмінності за частотою розвитку нудоти були статистично значущими.

Отримані результати ми розцінили як особливості клінічної картини ВІЛ-асоційованого ТМ, які виникали при розвитку глибокої імуносупресії. Те ж стосувалося і лихоманки, яка у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з вираженим пригніченням імунітету може відображувати циркуляцію МБТ у крові, що врешті решт закінчується розвитком гострих генералізованих форм туберкульозу.

Відповідно до табл. 3.5 при надходженні до відділення випадки неадекватної поведінки найчастіше реєструвалися у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів нижче за 100 кл/мкл. Визначення «неадекватна поведінка» застосовувалося нами у разі наявності у хворого ейфорії чи, навпаки, депресивних станів, агресивності, дезорієнтації у просторі та часі, когнітивних порушень. Порушення свідомості у ВІЛ-інфікованих осіб проявлялися переважно розвитком загальмованості і практично не залежали від стану імунітету.

При неврологічному обстеженні в переважній більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів незалежно від стану імунітету спостерігалися класичні ознаки менінгоенцефаліту у вигляді ригідності потиличних м'язів – 81 особа $((83,5 \pm 3,8) \%)$, позитивних симптомів натягнення – 82 особи $((84,5 \pm 3,7) \%)$, симптомів ураження ЧМН – 79 осіб $((81,4 \pm 3,9) \%)$. З огляду на це ми зробили висновок про збереження інформативності традиційних неврологічних ознак при діагностиці ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб. Разом із тим було встановлено, що серед хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ в міру прогресування імунodefіциту збільшується кількість хворих з атипovим перебігом ТМ і відсутністю класичних неврологічних симптомів, особливо ураження ЧМН. Так, табл. 3.5 свідчить, що

при зменшенні рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл такі випадки реєструвалися вірогідно найчастіше, ніж в інших групах.

При вивченні поєднання окремих показників у групі ВІЛ-позитивних хворих із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше за 100 кл/мкл визначено, що на тлі значного пригнічення імунної системи одночасна відсутність ригідності м'язів потилиці та симптомів натягнення спостерігалася в 6 осіб із 52 ($(11,5 \pm 4,4) \%$), а у 2 пацієнтів ($(3,8 \pm 2,7) \%$) вказані результати поєднувалися з відсутністю симптомів ураження ЧМН. Усього ж за результатами оцінки неврологічного статусу серед даного контингенту хворих було зареєстровано 21 випадок ($(40,4 \pm 6,8) \%$) атипового перебігу ТМ із відсутністю тих або інших неврологічних симптомів менінгоенцефаліту.

У групі ВІЛ-інфікованих осіб із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, більшим за 100 кл/мкл, було діагностовано 15 випадків ($(33,3 \pm 7,0) \%$) із нехарактерним для ТМ неврологічним статусом. Одночасну відсутність ригідності м'язів потилиці та симптомів натягнення було зареєстровано у 3 пацієнтів ($(6,7 \pm 3,7) \%$) даної групи, повної відсутності неврологічної симптоматики не визначалося.

У групі ВІЛ-негативних хворих із 40 пацієнтів тільки у 2 ($(5,0 \pm 3,4) \%$) було зареєстровано атипову клінічну картину ТМ із відсутністю або ригідності м'язів потилиці, або симптомів натягнення та ознак ураження ЧМН. Основними клінічними проявами ТМ у цих хворих були нудота, блювання, головний біль та лихоманка. Така нехарактерна клінічна картина спостерігалася в обох хворих упродовж усього періоду спостереження, причому в одного пацієнта туберкульозна етіологія менінгіту була підтверджена на автопсії.

Таким чином, у більшості хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ спостерігалися характерні клінічні симптоми ТМ. Проте в міру прогресування імунодефіциту і пригнічення імунної відповіді збільшувалася кількість хворих на ТМ, у яких під час обстеження були відсутніми характерні неврологічні ознаки менінгоенцефаліту. Із цього випливає, що перебіг ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб міг набувати атипового характеру, що реєструвалось переважно в осіб із

вираженим імунodefіцитом і особливо часто спостерігалось при зниженні рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше за 100 кл/мкл, проте частота таких випадків не перевищувала $(40,4 \pm 6,8) \%$.

3.2. Показники біохімічного й цитологічного складу ліквору та периферичної крові при туберкульозному менінгоенцефаліті у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

Аналіз біохімічного складу ліквору показав, що в переважній більшості ВІЛ-позитивних пацієнтів спостерігалися зміни, притаманні класичному перебігу ТМ. Так, у лікворі визначалося помірне збільшення концентрації білка (90 визначень) від 0,53 до 12,7 г/л – 64 випадки $((71,1 \pm 4,8) \%)$, зниження вмісту глюкози (78 визначень) від 0 до 2,3 ммоль/л – 64 випадки $((76,9 \pm 4,8) \%)$, хлоридів (73 визначення) від 81,0 до 119,0 ммоль/л – 69 випадків $((94,5 \pm 2,7) \%)$.

Проте під час аналізу показників залежно від кількості $CD4^+$ -лімфоцитів у крові та при порівнянні з ВІЛ-негативними хворими були виявлені певні особливості. Так, серед хворих на ВІЛ-асоційований ТМ із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл було найбільше осіб із нормальним вмістом білка (45 досліджень) в лікворі – 13 $((28,9 \pm 6,6) \%)$, тоді як в групі пацієнтів із кращим станом імунітету (45 визначень) таких хворих не було 5 $((11,1 \pm 4,7) \%)$, $p < 0,05$.

Серед ВІЛ-негативних хворих на ТМ нормальних значень концентрації білка в лікворі не визначалося в жодному випадку. Уміст хлоридів у лікворі був помірно зниженим в обох групах ВІЛ-інфікованих та в групі ВІЛ-негативних хворих, відмінності між групами статистичної значущості не набували. Зміни клітинного складу ліквору у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ мали характер помірного цитозу від 9 до 926 клітин в 1 мл ліквору (90 визначень) – 82 випадки $((91,1 \pm 2,7) \%)$, серед клітин переважали лімфоцити від 52,0 до 100 % (82 визначення) – 45 випадків $((54,9 \pm 5,5) \%)$. Таким чином, зміни ліквору в більшості ВІЛ-інфікованих осіб були притаманні типовій картині ТМ (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Особливості складу ліквору в обстежених групах хворих на туберкульозний менингоенцефаліт ($M \pm m$)

Показники	ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові < 100 кл/мкл (n = 52)		ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові ≥ 100 кл/мкл (n = 45)		ВІЛ-негативні (n = 40)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальний рівень білка	13	28,9 ± 6,6	5	11,5 ± 4,7*	0	0
Нормальний рівень глюкози	7	18,4 ± 6,3	7	17,5 ± 6,0	2	5,0 ± 3,4*
Відсутність плеоцитозу	8	17,8 ± 5,7	2	4,4 ± 3,1	4	10,3 ± 4,9
Нейтрофільний плеоцитоз	16	36,4 ± 7,3	14	36,8 ± 7,8	4	11,1 ± 5,2 [#]

Примітки:

1. * – статистично вірогідна різниця показника порівняно з групою ВІЛ-інфікованих хворих із рівнем CD4⁺-лімфоцитів у крові нижче за 100 кл/мкл.
2. [#] – статистично вірогідна різниця показника порівняно з обома групами хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.

Серед хворих із зниженням рівня CD4⁺-лімфоцитів у крові менше від 100 кл/мкл на відміну від пацієнтів з кращим імунітетом зростала кількість осіб, у лікворі яких був відсутнім плеоцитоз (45 визначень): у 8 випадках ((17,8 ± 5,7) %) кількість клітин знаходилася у межах від 1 до 9 кл/мл, причому у 6 ((13,3 ± 5,1) %) випадках число клітинних елементів не перевищувало 4 кл/мл.

В іншій групі ВІЛ-інфікованих хворих відсутність плеоцитозу виявлено тільки у 2 випадках із 45 проведених досліджень, що дорівнювало $(4,4 \pm 3,1) \%$, відмінності між групами ВІЛ-інфікованих осіб набували характер тенденції, $p=0,087$. Серед пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, нормальну кількість клітин у лікворі визначено в 4 випадках із 39 проведених досліджень, або $(10,3 \pm 4,9) \%$, що було в 1,7 раза рідше, ніж в групі ВІЛ-позитивних хворих із рівнем CD4-лімфоцитів, нижчим за 100 кл/мкл.

При вивченні клітинного складу осаду ліквору встановлено, що серед загальної когорти ВІЛ-інфікованих пацієнтів кількість осіб з характерним лімфоцитарним плеоцитозом становила 45 $((54,9 \pm 5,5) \%)$, що було помітно меншим порівняно з ВІЛ-негативними пацієнтами, в яких переважання лімфоцитів у клітинному складі ліквору спостерігали у 29 випадках із 36 проведених визначень, або у $(80,6 \pm 6,6) \%$.

Нейтрофільний плеоцитоз (коливання від 53,0 до 100,0 % нейтрофілів) у групі ВІЛ-інфікованих осіб зустрічався частіше, ніж серед осіб, не інфікованих ВІЛ (коливання від 60,0 % до 98,0 % нейтрофілів): відповідно 30 випадків $((36,6 \pm 5,5) \%)$ проти 4 випадків $((11,1 \pm 5,2) \%)$, $p < 0,05$.

Під час аналізу показників ВІЛ-інфікованих пацієнтів залежно від стану імунітету встановлено, що переважання нейтрофілів у клітинному складі ліквору зустрічалось з приблизно однаковою частотою в обох групах ВІЛ-інфікованих пацієнтів незалежно від ступеня імуносупресії: у 16 випадках із 44 досліджень $((36,4 \pm 7,3) \%)$ та у 14 із 38 досліджень $((36,8 \pm 7,8) \%)$ відповідно.

Таким чином, можна зробити висновок, що відмітною рисою перебігу ТМ на фоні ВІЛ-інфікування є зростання частоти нейтрофільного плеоцитозу в лікворі. При цьому були виявлені статистично значущі відмінності і за середніми значеннями та медіанами вмісту вказаних клітин у лікворі ВІЛ-інфікованих хворих із рівнем CD4⁺-лімфоцитів у крові, меншим за 100 кл/мкл, та особами, не інфікованими ВІЛ (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Показники цитологічного та біохімічного складу ліквору в групах хворих на
туберкульозний менінгоенцефаліт ($M \pm m$)**

Показники	ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові < 100 кл/мкл (n = 52)		ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові ≥ 100 кл/мкл (n = 45)		ВІЛ-негативні (n = 40)	
	Середнє	Ме (25 %; 75%)	Середнє	Ме (25 %; 75%)	Середнє	Ме (25 %; 75%)
Білок, г/л	1,62 ± 0,36	0,92 (0,50; 1,56)	1,41 ± 0,19	1,13 (0,62; 2,22)	2,05 ± 0,68	0,99 (0,50; 1,85)
Глюкоза, ммоль/л	1,48 ± 0,17	1,70 (0,62; 2,15)	1,78 ± 0,27	1,85 (1,10; 2,30)	1,80 ± 0,22	1,70 (0,99; 2,45)
Хлоридів, ммоль/л	102,3 ± 1,8	103,4 (94,6; 110,0)	106,6 ± 2,4	110,0 (100,0; 113,7)	105,3 ± 2,3	105,0 (101,0; 109,5)
Клітин, кл/мл, з них:	135,0 ± 25,3	76,0 (15,0;188,0)	206,5 ± 41,6	135,5* (63,0;286,0)	193,5 ± 25,3	158,0* (24,5;355,5)
Нейтрофіли, %	40,9 ± 4,5	40,5 (14,0; 68,0)	41,7 ± 6,2	31,5 (16,7; 58,5)	25,1 ± 5,5	20,5* (9,3;36,3)
Лімфоцити, %	54,8 ± 4,6	50,0 (28,0; 85,0)	61,5 ± 5,5	69,0 (41,5; 79,5)	73,0 ± 5,1	77,5* (63,3;98,8)

Примітка. * – показник вірогідно відрізняються порівняно з групою ВІЛ-позитивних хворих із рівнем CD4⁺-лімфоцитів у крові нижче за 100 кл/мкл, $p < 0,05$.

Отримані результати частково узгоджуються із висновками [6], у яких наголошується на переважанні нейтрофілів у лікворі хворих на ВІЛ-асоційований ТМ, проте в наших дослідженнях нейтрофільний плеоцитоз спостерігався не в усіх пацієнтів, як про то повідомляється авторами, а не більше, ніж у $(36,8 \pm 7,8) \%$ ВІЛ-інфікованих.

Звертали до себе увагу найнижчі значення числа клітинних елементів у лікворі у хворих із вираженою імуносупресією та рівнем CD4⁺-лімфоцитів в крові нижче за 100 кл/мкл, що ми пов'язували зі зниженням загальної клітинної відповіді на фоні прогресуючого імунодефіциту.

Кількість еозинофілів у лікворі ВІЛ-інфікованих хворих коливалася в межах від 0,5 до 7,0 % і в більшості осіб була незначною (80-й перцентиль дорівнював 6 %), що не дозволяло розцінювати дані зміни як прояви алергічної реакції [3, 15].

Щодо плазматичних клітин відомо, що вони іноді зустрічаються у хворих на ТМ [3, 32, 77]. Повідомляється, що при розвитку туберкульозного ураження нервової системи плазматичні клітини з'являються при мляво перебігаючому запальному процесі, отже, їх наявність може відображати низьку реактивність організму та нездатність до адекватної імунної відповіді. Це узгоджувалося з нашими дослідженнями й було особливо наочним при порівнянні двох груп ВІЛ-інфікованих пацієнтів: при низькому рівні $CD4^+$ -лімфоцитів в крові кількість плазматичних клітин була у 2,3 раза вищою, ніж в іншій групі, при цьому число клітинних елементів в лікворі пацієнтів першої групи було найнижчим.

Відомо, що макрофаги беруть участь у санації ліквору, тому мають значення для прогнозу захворювання [3, 15, 70, 78]. Ми вважаємо, що наявність макрофагів у лікворі ВІЛ-інфікованих пацієнтів може мати вторинний компенсаторний характер і, можливо, відображати відносно збережену реактивність організму.

Підсумовуючи отримані дані, можна зробити висновок, що в міру прогресування імунодефіциту та пригнічення імунної клітинної відповіді нормальний уміст білка в лікворі, як і зменшення кількості клітинних елементів зі збільшенням питомої ваги плазматичних клітин, можуть свідчити про зниження реактивності організму із втратою здатності до захисних запальних реакцій.

З метою характеристики загального функціонального стану хворих на ТМ ми провели аналіз результатів лабораторного та біохімічного обстеження крові (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Показники периферичної крові в обстежених групах хворих на
туберкульозний менінгоенцефаліт ($M \pm m$)**

Показники	ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові < 100 кл/мкл (n = 52)	ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові ≥ 100 кл/мкл (n = 45)	ВІЛ-негативні (n = 40)
Еритроцити, 10 ¹² /л	3,6 ± 0,1	3,9 ± 0,1	4,0 ± 0,1
Гемоглобін, г/л	113,0 ± 2,9	124,0 ± 3,3*	126,9 ± 4,1*
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,4 ± 0,4	5,6 ± 0,4	6,8 ± 0,6
Еозинофіли, %	1,4 ± 0,2	1,7 ± 0,5	1,4 ± 0,1
Паличкоядерні, %	5,9 ± 0,6	6,1 ± 1,1	5,3 ± 1,0
Сегментоядерні, %	71,8 ± 1,5	68,9 ± 1,6	66,7 ± 3,9
Лімфоцити, %	16,8 ± 1,4	18,1 ± 1,7	20,6 ± 3,8
Абсолютна кількість лімфоцитів, кл/мкл	823 ± 80	988 ± 101	1330 ± 215
Моноцити, %	4,5 ± 0,8	5,1 ± 0,5	5,7 ± 0,9
ШОЕ, мм/год	32,2 ± 3,2	33,4 ± 4,4	28,4 ± 4,6
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	1,61 ± 0,08	1,21 ± 0,06	0,99 ± 0,07*

Примітка. * – показник вірогідно відрізняється порівняно з групою ВІЛ-позитивних хворих із рівнем CD4⁺-лімфоцитів у крові нижче 100 кл/мкл, $p < 0,05$.

Як видно з табл. 3.8, у групі пацієнтів із рівнем CD4⁺-лімфоцитів у крові менше від 100 кл/мкл, визначалися найнижчі показники гемоглобіну. Серед даного контингенту загальна кількість пацієнтів із анемією становила 30 осіб

((57,7 ± 6,9) %), причому тяжку анемію з рівнем гемоглобіну, нижчим за 100 г/л, мали 13 пацієнтів ((25,0 ± 6,0) %).

В іншій групі ВІЛ-інфікованих анемію зареєстровано дещо рідкісніше: 20 ((44,4 ± 7,4) %) випадків, тяжку анемію – у 6 ((13,3 ± 5,1) %), проте відмінності мали характер тенденції і не набували статистичної значущості, $p > 0,05$.

Статистично значущих кореляційних зв'язків між рівнями гемоглобіну та CD4⁺-лімфоцитів у крові в групах хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ виявлено не було. Цікаво відмітити, що анемія серед ВІЛ-негативних хворих реєструвалася також досить часто – у 20 ((50,0 ± 7,9) %) осіб, проте наднизьких рівнів гемоглобіну (менше за 100 г/л) не було визначено в жодному випадку.

Отримані результати узгоджуються з даними інших науковців, які реєстрували анемію у 49,6 (65,5 %) ВІЛ-інфікованих осіб [64, 69, 103, 128, 143]. Проте в наших пацієнтів анемія визначалась дещо рідше, ніж у роботах [70, 102], де автори говорять про її наявність у приблизно 91,4 % серед хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ пацієнтів з рівнем CD4⁺-лімфоцитів у крові нижче за 200 кл/мкл, але частіше, ніж у повідомленні [135], у якому анемія реєструвалася тільки у 20,6 % ВІЛ-інфікованих осіб. Очевидно, що такі розбіжності могли бути зумовлені різними методичними підходами до розподілу ВІЛ-інфікованих на групи залежно від ступеня імуносупресії та додатковим негативним впливом на гематологічні показники такої тяжкої інфекції, як туберкульоз [64, 132].

ШОЕ була підвищеною в усіх обстежених групах хворих на ТМ. Відмінностей залежно від ВІЛ-статусу та стану імунної системи виявлено не було. Статистично значущих кореляційних зв'язків між ШОЕ та рівнем CD4⁺-лімфоцитів у крові не визначалося. Про відсутність кореляцій між ШОЕ та CD4⁺-лімфоцитами в крові повідомляється і в роботі [65]. Ми погоджуємося з авторами, які на підставі цього роблять висновок про неможливість застосування ШОЕ як критерію оцінки імунного статусу ВІЛ-інфікованих.

Відносна кількість переважної більшості субпопуляцій лейкоцитів у крові пацієнтів досліджених груп знаходилася у межах фізіологічної норми. Основними змінами незалежно від ВІЛ-статусу були помірний паличкоядерний

зсув лейкоцитарної формули та підвищення ШОЕ. У середині груп зсув вліво із збільшенням питомої ваги паличкоядерних форм більше ніж 6 % було визначено у 22 ($(42,3 \pm 6,9) \%$) ВІЛ-інфікованих пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл.

Відомо, що поєднання паличкоядерного зсуву з одночасним лейкоцитозом свідчить про збереження реактивності організму та підвищення функціональної активності кісткового мозку [58]. У групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл це спостерігалось тільки у 3 випадках ($(5,8 \pm 3,2) \%$), в інших хворих зсув лейкоцитарної формули вліво відбувався на тлі нормальної або зниженої кількості лейкоцитів, що можна було розцінювати як прояви функціонального пригнічення кісткового мозку та його лейкопоетичної діяльності. Очевидно, що головними причинами цього були тяжкий загальний стан хворих та наявність вираженої інтоксикації, про що свідчили також і високі цифри лейкоцитарного індексу інтоксикації.

У групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові більше ніж 100 кл/мкл зсув вліво був зареєстрований у 20 хворих ($(44,4 \pm 7,4) \%$), одночасний лейкоцитоз спостерігався в одному випадку ($(2,2 \pm 2,2) \%$).

Серед ВІЛ-негативних пацієнтів збільшення паличкоядерних форм у складі білої крові було зафіксовано в 15 осіб ($(37,5 \pm 7,7) \%$), паралельний лейкоцитоз спостерігався у 7 хворих ($(17,5 \pm 6,0) \%$), що було помітно частіше, при порівнянні з групами ВІЛ-інфікованих хворих.

Таким чином, зміни периферичної крові свідчать, що розвиток ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб незалежно від ступеня імуносупресії відбувається на тлі зниження загальної реактивності організму, одним із проявів чого є пригнічення функціональної активності кісткового мозку. Ми вважаємо, що такі зміни можуть бути несприятливими прогностичними факторами, вказуючи на необхідність швидкої відповідної корекції, зокрема проведення патогенетичної терапії, спрямованої на усунення інтоксикації та нормалізацію метаболічних розладів.

Гематологічні розлади підсилювалися в міру пригнічення імунітету. Так, у групі пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл визначалися найнижчі показники відносної та абсолютної кількості лімфоцитів. Також серед цих пацієнтів була найвищою питома вага осіб із вираженою лімфопенією за абсолютною кількістю лімфоцитів (менше 1000 кл/мкл): 36 випадків ($(69,2 \pm 6,4) \%$), проти 27 ($(60,0 \pm 7,3) \%$) у групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів з кращим імунітетом та 14 ($(35,0 \pm 7,5) \%$) в групі ВІЛ-негативних. Відмінності між групою ВІЛ-позитивних хворих із надглибоким імунодефіцитом та ВІЛ-негативних пацієнтів набували статистичної значущості, $p = 0,030$.

У групі ВІЛ-інфікованих хворих із відносно збереженим імунітетом та кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові більше ніж 100 кл/мкл були виявлені тісні позитивні кореляційні зв'язки між рівнем $CD4^+$ -клітин у крові та абсолютною кількістю лімфоцитів ($R = +0,84$; $p < 0,005$). Проте в групі ВІЛ-інфікованих осіб такі зв'язки були відсутніми. Можна зробити висновок, що в міру прогресування імуносупресії відбувається втрата існуючих кореляцій, очевидно, через розвиток більш тяжкого функціонального стану хворих та формування ознак хронічного стресу [49].

Отримані нами результати суперечать висновкам [123], які не виявили суттєвого зменшення лімфоцитів навіть на фоні значного зниження кількості $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, а тому не рекомендували замінювати визначення $CD4^+$ -лімфоцитів підрахуванням загальної кількості лімфоцитів. Погоджуючись з авторами щодо необхідності оцінки імунного статусу шляхом визначення $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, ми все ж таки вважаємо, що значне зниження загальної кількості лімфоцитів у ВІЛ-інфікованого пацієнта може свідчити про розвиток імуносупресії і тому бути орієнтиром для планування лікарської тактики до моменту отримання результатів імунологічного обстеження.

Результати вивчення біохімічних показників крові показали, що за більшістю визначених показників статистично значущих відмінностей між групами не виявлялося (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Дані біохімічного дослідження крові хворих на ТМ (М ± m)

Показники	ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові < 100 кл/мкл (n = 52)	ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові ≥ 100 кл/мкл (n = 45)	ВІЛ-негативні (n = 40)
Білок, г/л	74,7 ± 2,7	78,9 ± 2,8	73,3 ± 2,8
Сечовина, ммоль/л	5,7 ± 0,4	6,4 ± 0,6	5,1 ± 0,5
Кретинін, мкмоль/л	87,1 ± 4,5	88,6 ± 4,9	82,7 ± 5,2
Сіалові кислоти, од	4,5 ± 0,4	4,1 ± 0,4	3,5 ± 0,4
Сіромукоїд, од	11,0 ± 1,1	7,7 ± 1,7	11,6 ± 2,1
Загальний білірубін, ммоль/л	15,6 ± 1,7	13,7 ± 1,3	14,4 ± 2,8
Рівень АсТ, мкмоль/ (мл·год)	0,61 ± 0,05	0,61 ± 0,08	0,46 ± 0,06
Рівень АлТ, мкмоль/(мл·год)	0,78 ± 0,08	0,63 ± 0,08	0,69 ± 0,09
Тимолова проба, Од	10,2 ± 0,8	7,8 ± 0,7*	3,3 ± 0,6 [#]
Глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 0,2	4,1 ± 0,2	4,4 ± 0,3

Примітки:

1. *— статистично вірогідна різниця показника між групами ВІЛ-інфікованих хворих із рівнем CD4⁺-лімфоцитів менше від 100 кл/мкл (p < 0,05).
2. [#] – статистично вірогідна різниця показника порівняно з групами ВІЛ-інфікованих хворих (p < 0,05).

У крові пацієнтів усіх груп середні значення рівнів білка, сечовини, кретиніну, білірубину, глюкози не виходили за межі фізіологічної норми, проте підвищена концентрація сіалових кислот та сіромукоїду вказувала на наявність

активних процесів запалення в організмі [13, 74]. Не зважаючи на нормальні значення вмісту білірубіну, відмічалася помірна активізація сироваткових трансаміназ, що, на нашу думку, могло бути пов'язано з високою питомою вагою супутніх гепатитів, у тому числі токсичних, спричинених дією лікарських засобів. Крім того, велика кількість генералізованих форм туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих хворих наводила на думку про можливе специфічне ураження печінки внаслідок гематогенного поширення туберкульозної інфекції. Ще одним механізмом підвищення активності трансаміназ могла бути компенсаторна активація печінкових ферментів для зв'язування надлишкового азоту, що утворювався через активні процеси білкового катаболізму на фоні інфекційного стресу [14, 115].

Крім зазначених порушень звертало на себе увагу значне збільшення в обох групах ВІЛ-інфікованих пацієнтів середніх значень тимолової проби, які у 2,6 та 2,0 раза відповідно перевищували норму (4 одиниці) і вірогідно відрізнялися від показників ВІЛ-негативних хворих. Найвищі середні значення тимолової проби були зареєстровані у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із глибоким пригніченням імунної системи. У групах підвищення тимолової проби реєструвалися в 46 ((88,5 ± 4,4) %) ВІЛ-інфікованих осіб із вкрай низьким імунітетом, у 37 ((82,2 ± 5,7) %) ВІЛ-інфікованих хворих із вищим рівнем Т-хелперів і у 8 ((20,0 ± 6,3) %) ВІЛ-негативних пацієнтів. Порівняно з останньою групою відмінності в обох групах ВІЛ-інфікованих хворих набували статистичної значущості, $p < 0,034$.

Можна зробити висновок, що зростання показників тимолової проби є характерною ознакою ВІЛ-інфікування навіть за умов відсутності симптомів ураження печінки. Можливо, це зумовлювалося різницею в частоті супутніх вірусних гепатитів, котрі серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів зустрічалися набагато частіше, ніж у ВІЛ-негативних. Можливо, така динаміка відображала як безпосереднє ураження печінки вірусом, так і розвиток диспротеїнозів та порушень ліпідного метаболізму, що часто зустрічається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [23, 41, 42, 45, 47, 115].

3.3. Варіанти туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від умов його виникнення

Під час аналізу результатів досліджень ми звернули увагу на різні умови виникнення ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб, що дозволило виділити три його варіанти, які відрізнялися за основними характеристиками перебігу туберкульозного процесу:

1. ТМ, симптоми якого були першими проявами туберкульозу, тобто саме вони змусили хворих звернутися по медичну допомогу (ТМ як початок туберкульозу) – 43 особи ($(44,3 \pm 5,0) \%$).

2. ТМ, що розвинувся на фоні прийому ПТП із приводу туберкульозу іншої локалізації, в основному, туберкульозу легень (ТМ на фоні ПТП) – 38 хворих ($(39,2 \pm 5,0) \%$).

3. ТМ, що у ВІЛ-інфікованих осіб став проявом СВІС після початку АРТ (СВІС-ТМ) – 16 осіб ($(16,5 \pm 3,8) \%$).

Середній вік пацієнтів у групах був приблизно однаковим, переважали чоловіки, більше половини осіб були наркозалежними (табл. 3.10).

У групі пацієнтів, у яких ТМ виник на фоні лікування туберкульозу інших локалізацій, позитивний мазок мокротиння чітко асоціювався із мультирезистентністю. Із 18 хворих із позитивним мазком мокротиння у 16 ($(88,9 \pm 7,4) \%$) осіб було ідентифіковано мультирезистентність. Очевидно, що однією з причин формування хіміорезистентності збудника було повторне лікування, частота якого серед зазначених пацієнтів була найвищою – $(47,4 \pm 8,1) \%$.

Більше половини пацієнтів даної групи мали генералізовані форми туберкульозу. Кількість доз ПТП першого ряду, прийнятих до появи симптомів ТМ, коливалася від 15 до 98, медіана – 42 дози. Очевидно, що прогресування туберкульозу з генералізацією інфекції, розвитком ТМ та високою смертністю хворих було пов'язане перш за все із запізньою діагностикою мультирезистентності.

Таблиця 3.10

**Основні характеристики варіантів туберкульозного
менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ (М ± m)**

Показники	ТМ як початок туберкульозу (n = 43)	ТМ на фоні ПТП (n = 38)	СВІС-ТМ (n = 16)
Середній вік, років	35,7 ± 1,4	34,4 ± 1,6	32,1 ± 1,3
Чоловіків, осіб (%)	29 (67,4 ± 7,1)	28 (73,7 ± 7,1)	11 (68,8 ± 11,6)
Наркозалежність, випадки (%)	30 (69,8 ± 7,0)	25 (65,8 ± 7,7)	10 (62,5 ± 12,1)
Гепатит В та/або С, випадки (%)	6 (14,0 ± 5,3)	8 (21,1 ± 6,6)	6 (37,5 ± 12,1)
Дні до госпіталізації: середнє медіана	17,2 ± 2,2 11	9,6 ± 2,4 6,7*	7,2 ± 1,9* 6*
ВДТБ, випадки (%)	33 (76,7 ± 6,4)	20 (52,6 ± 8,1)	12 (75,0 ± 10,8)
Повторне лікування, випадки (%)	10 (23,3 ± 6,4)	18 (47,4 ± 8,1)	4 (25,0 ± 10,8)
Ураження легень, випадки (%)	41 (95,3 ± 3,2)	37 (97,4 ± 2,6)	15,0 (93,8 ± 6,1)
Деструкції в легенях, випадки (%)	5 (11,6 ± 4,9)	15 (39,5 ± 7,9) [#]	5 (31,3 ± 11,6) [#]
Бактеріовиділювачі за мазком (культурою), випадки – (М ± m) %	5 (11,6 ± 4,9)	27 (71,1 ± 7,4)*	7 (43,7 ± 12,4) [#]
МРТБ, випадки (%)	3 (7,0 ± 3,9)	16 (42,1 ± 8,0)*	0
Генералізований туберкульоз), випадки (%)	12 (27,9 ± 6,8)	22 (57,9 ± 8,0) [#]	13 (81,3 ± 9,8) [*]
Медіана рівня CD4 ⁺ - лімфоцитів у крові, кл/мкл	51,0	44,5	18,0 ²

Примітки:

1. * – статистично вірогідна різниця показника порівняно з групою ТМ як початок туберкульозу (p < 0,005).
2. [#] – статистично вірогідна різниця показника порівняно з групою ТМ як початок туберкульозу (p < 0,05).

Із 16 хворих зі СВІС-асоційованим ТМ у 8 осіб ($(50,0 \pm 12,5) \%$) туберкульоз, у тому числі з менінгоенцефалітом, розвинувся після призначення АРТ у лікувальних закладах за місцем проживання. Медіана рівня в крові $CD4^+$ -лімфоцитів до початку противірусного лікування становила 49,0 кл/мкл, їх кількість у всіх 8 пацієнтів не перевищувала межу в 107 кл/мкл. Термін від початку АРТ до розвитку виражених проявів туберкульозного процесу коливався у межах від 18 до 85 днів, медіана дорівнювала 48,0 дня. Отже, у всіх осіб туберкульоз розвинувся протягом перших 3 місяців після призначення АРТ, що дозволяє розглядати його як СВІС-асоційований. Така динаміка свідчить, на наш погляд, про недостатнє обстеження ВІЛ-інфікованих осіб на предмет наявності активного туберкульозу перед початком АРТ, особливо на фоні глибокої імуносупресії, коли вірогідність мікобактеріємії та стертого перебігу інфекції є дуже високою. Як наслідок, СВІС-асоційований туберкульоз у 7 випадках із 8 ($(87,5 \pm 11,7) \%$) мав генералізований характер, в одному випадку розвинувся ізольований ТМ. Після надходження до спеціалізованого відділення всім хворим було почато протитуберкульозне лікування за 1-ю категорією, переривання АРТ не відбувалося в жодному випадку.

В інших 8 осіб з групи ТМ-СВІС ураження нервової системи виникло на фоні отримання специфічної хіміотерапії з приводу туберкульозу інших локалізацій. Після проведення певного курсу антимікобактеріального лікування пацієнтам було розпочато АРТ, що і стало причиною прогресування туберкульозу й розвитку ТМ. Кількість доз ПТП, отриманих хворими перед початком АРТ, коливалася в межах від 14 до 150, медіана – 36,5 дози. Термін виникнення симптомів СВІС-асоційованого менінгіту після призначення АРТ становив від 5 до 55 днів, медіана – 14,5 дня.

Отже, ретельне обстеження на туберкульоз і проведення специфічної хіміотерапії перед початком АРТ має важливе значення для запобігання розвитку гостро перебігаючих форм СВІС-асоційованого туберкульозу, у цьому плані ми погоджуємося з висновками, зробленими у працях [106, 122, 126].

За скаргами й результатами неврологічного обстеження, лабораторного дослідження ліквору й периферичної крові відмінностей між виділеними варіантами ТМ виявлено не було. Як середні значення, так і показники медіани суттєво не відрізнялися від наведених вище.

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що клініко-лабораторна діагностика ТМ незалежно від механізму його виникнення має проводитися за методикою, призначеною для виявлення туберкульозного ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб. Основні відмінності трьох виділених варіантів ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб стосувалися таких характеристик туберкульозного процесу, як гострота початку, наявність деструкцій та бактеріовиділення, частота мультирезистентності, поширеність туберкульозного процесу та стан імунної системи. Очевидно, що такі моменти можуть бути важливими для планування лікарської тактики, а також впливати на прогноз захворювання.

3.4. Аналіз причин та структури госпітальної летальності хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ

У результаті проведених досліджень встановлено, що одним із вирішальних моментів, які впливали на прогноз життя при розвитку ТМ, була своєчасна діагностика. За аналізом 87 медичних карт померлих хворих на ТМ з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ було встановлено, що 37 осіб ($(42,5 \pm 5,3) \%$) до моменту смерті перебували у відділенні менше, ніж 11 ліжко-днів, причому 18 хворих ($(20,7 \pm 4,3) \%$), тобто кожен п'ятий, надійшли до стаціонару в украй тяжкому, практично термінальному стані та померли за декілька діб (рис. 3.2).

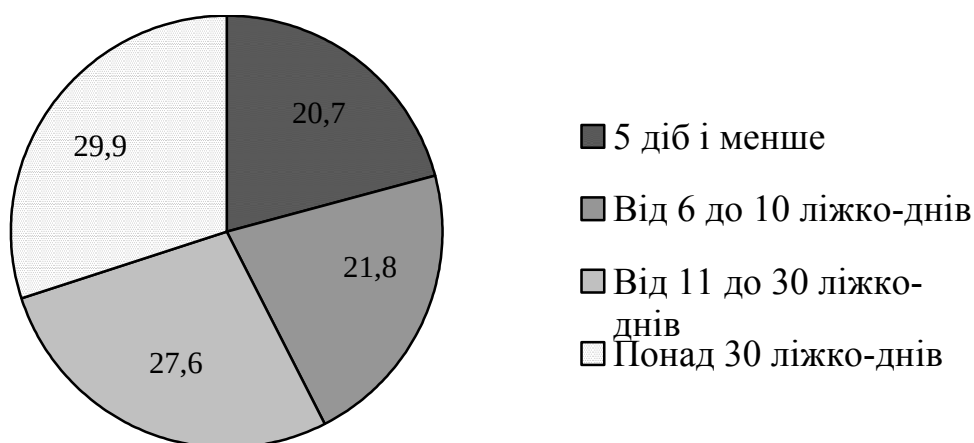


Рис. 3.2. Розподіл хворих на ТМ з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ за тривалістю перебування у відділенні до моменту смерті (%)

Переважає більшість хворих, які померли, надходила до відділення у 2-му періоді ТМ, маючи розвинену клінічну картину захворювання, – 71 особа ((81,6 $\pm$ 4,2) %). Ознаки продромального періоду були в 4 померлих хворих – ((4,6 $\pm$ 2,2) %), у 12 осіб ((13,8 $\pm$ 3,7) %) визначалася стадія парезів та паралічів. Отже, з урахуванням отриманих результатів та літературних даних можна зробити висновок, що своєчасна діагностика ТМ займає одне з вирішальних місць серед факторів, що впливають на показники летальності такого контингенту хворих.

Своєчасність діагностики ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб набуває особливого значення: серед даного контингенту хворих туберкульоз має швидкий прогресуючий перебіг [4, 6, 104]. Так, ВІЛ-інфіковані хворі на ТМ, які померли у відділенні, до надходження у спеціалізований стаціонар відчували симптоми ТМ у середньому протягом (12,7 $\pm$ 1,3) дня, проте серед них визначалася велика кількість осіб із коротким продромальним періодом. У (35,6 $\pm$ 5,1) % осіб із померлих хворих спостерігався швидкий фулмінантний перебіг захворювання, при якому середній термін тривалості симптомів захворювання до надходження у відділення дорівнював 1–5 днів, причому кількість пацієнтів із характерним тривалим початком ТМ понад 14 днів серед ВІЛ-інфікованих становила тільки (27,6 $\pm$ 4,8) % (рис. 3.3).

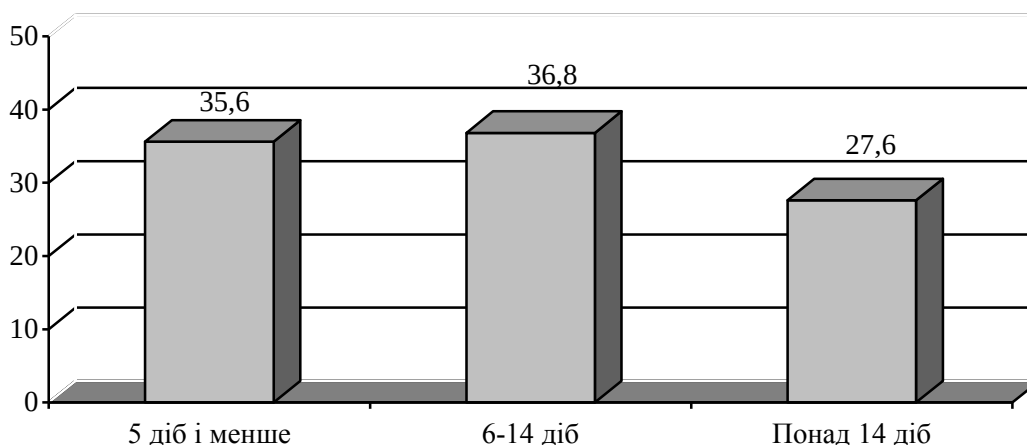


Рис. 3.3. Розподіл померлих хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ за тривалістю продромального періоду ТМ до моменту госпіталізації у спеціалізоване відділення (%)

Усе це свідчить про необхідність широкого інформування фахівців загальної лікарської мережі про особливості перебігу ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб із метою застосування всіх діагностичних методів для своєчасної верифікації туберкульозної етіології менінгоенцефаліту та направлення таких хворих до спеціалізованих протитуберкульозних закладів.

Таким чином, отримані нами результати не співпадають з висновками, зробленими у праці [63]. В статті наголошується на млявому, повільному початку ТМ у ВІЛ-інфікованих хворих, коли тривалість симптомів захворювання до госпіталізації в стаціонар у переважної більшості пацієнтів становить більше ніж 1 місяць. Наші дані найбільше наближаються до результатів інших авторів, які доводять, що розвиток ВІЛ-асоційованого ТМ характеризується коротким продромальним періодом та гострим перебігом [4].

Для аналізу впливу особливостей клінічної картини та лабораторних змін в крові та лікворі на наслідок захворювання були проаналізовані медичні карти 50 померлих хворих на ВІЛ-асоційований ТМ, яким встигли провести повне клініко-лабораторне та радіологічне обстеження, порівняно з 30 ВІЛ-інфікованими пацієнтами, які вижили та були виписані на амбулаторне

лікування. У результаті було встановлено, що при надходженні до відділення у хворих, які потім померли, частіше діагностували генералізовані форми туберкульозу (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Найбільш значущі відмінності між групами хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з ТМ залежно від результатів лікування ($M \pm m$)

Показники	Померлі особи (n = 50)	Ті, хто вижив (n = 30)
Генералізовані форми туберкульозу, випадки (%)	29 (58,0 $\pm$ 7,0)	10 (33,3 $\pm$ 8,6)
Медіана кількості CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові, кл/мкл	36,0	88,0*
МРТБ, випадки (%)	11 (60,0 $\pm$ 6,9)	2 (6,7 $\pm$ 4,6) [#]
Рівень глюкози у лікворі, ммоль/л середнє медіана	1,40 $\pm$ 0,12 1,35	2,12 $\pm$ 0,28* 1,90*
Кількість хворих, що мали рівень глюкози у лікворі, нижчий за 0,5 ммоль/л, випадки (%)	15 (30,0 $\pm$ 6,5)	3 (10,0 $\pm$ 5,5)*
Цитоз ліквору, кл/мл: середнє медіана	134,1 $\pm$ 17,6 92,0	181,5 $\pm$ 32,9 113,0
Кількість лімфоцитів у лікворі, %: середнє медіана	52,1 $\pm$ 4,0 48,0	62,9 $\pm$ 5,5 69,0
Кількість нейтрофілів у лікворі, %: середнє медіана	43,7 $\pm$ 5,7 38,2	33,4 $\pm$ 4,5 23,0
Кількість хворих із нейтрофільним плеоцитозом у лікворі, випадки (%)	16 (40,0 $\pm$ 32,9)	6 (21,4 $\pm$ 7,8)*

Примітки:

1. * – статистично вірогідна різниця показника порівняно з групою померлих хворих ($p < 0,05$).
2. [#] – статистично вірогідна різниця показника порівняно з групою померлих хворих ($p < 0,002$).

І хоча за частотою прижиттєво діагностованого генералізованого туберкульозу відмінності порівняно з пацієнтами, які вижили, не набували статистичної значущості, під час автопсії гострий дисемінований (міліарний) туберкульоз був діагностований у всіх померлих осіб, тобто у 100 % випадків.

Під час оцінки ефективності стаціонарного етапу лікування було виявлено чітку залежність між показниками внутрішньогоспітальної летальності та станом імунітету. У померлих хворих стан імунної системи був значно гіршим, і рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, менший за 200 кл/мкл, був зареєстрований у 46 осіб $((92,0 \pm 3,8) \%)$, причому в 31 пацієнта $((62,0 \pm 6,9) \%)$ кількість Т-хелперів не перевищувала 59 кл/мкл.

Серед хворих, які успішно закінчили ІФ лікування, у 21 особи $((70,0 \pm 8,4) \%)$ також мала місце виражена імуносупресія (рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче за 200 кл/мкл). Проте медіана кількості $CD4^+$ -лімфоцитів у крові була вірогідно вищою, а хворих, у яких визначався рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче за 50 кл/мкл, було у 1,6 раза менше – 12 осіб $((40,0 \pm 8,9) \%)$.

Така ж динаміка спостерігалася і при вивченні показників госпітальної летальності в досліджених групах хворих на ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ. Так, серед пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, нижчим за 100 кл/мкл, померло 37 осіб $((71,2 \pm 6,3) \%)$, летальність з урахуванням періоду спостереження дорівнювала 228,1 на 100 пацієнто-років (методику розрахунку див. на стор. 43).

У групі пацієнтів з кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові більше ніж 100 кл/мкл протягом стаціонарного етапу лікування померло 19 осіб $((42,2 \pm 7,4) \%)$, летальність становила 106,1 на 100 пацієнто-років, $p < 0,05$. У групі ВІЛ-негативних осіб за період перебування у стаціонарі померло 14 осіб $((35,0 \pm 7,5) \%)$, з урахуванням тривалості спостереження летальність дорівнювала 81,9 на 100 пацієнто-років. Відмінності за тривалістю спостереження й летальністю за розрахунком на 100 пацієнто-років були статистично значущими порівняно з показниками пацієнтів з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, нижчим за 100 кл/мкл, $p < 0,05$.

Таким чином, якщо показники летальності між групами хворих на ТМ, що мали ВІЛ-негативний статус, та хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з кількістю CD4⁺-лімфоцитів більше ніж 100 кл/мкл суттєво не відрізнялися, то за умов глибокого пригнічення імунної системи і зменшення рівня Т-хелперів нижче від 100 кл/мкл прогноз для життя значно погіршувався. Основною причиною цього був більш тяжкий перебіг туберкульозу з розвитком його генералізованих форм.

Ще одним із факторів, що негативно впливав на прогноз на життя при ВІЛ-асоційованому ТМ, був хіміорезистентний туберкульоз. Під час аналізу медичних карт померлих хворих встановлено, що кількість випадків підтвердженого МРТБ була у 8,9 раза вищою, ніж серед пацієнтів, які завершили лікування у стаціонарі, $p < 0,002$. У загальній когорті всіх обстежених хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, кому було проведено ТМЧ, у 30 випадках визначалася первинна стійкість МБТ до різних поєднань ПТП, що дорівнювало $(73,2 \pm 6,9) \%$, із них у 19 випадках було діагностовано мультирезистентність, що становило $(63,3 \pm 8,8) \%$ від всіх випадків хіміорезистентності. Із 19 осіб із МРТБ померли у відділенні 17 пацієнтів $((89,5 \pm 7,0) \%)$. Слід відзначити, що із 19 хворих із МРТБ у 6 $((31,6 \pm 10,7) \%)$ осіб результати ТМЧ були отримані після смерті, у 4 хворих за допомогою апарата ВАСТЕС мультирезистентність встановлено протягом першого місяця перебування у відділенні й лікування скориговано препаратами 2-го ряду, що, очевидно, сприяло виживанню 2 пацієнтів. Іншим 9 пацієнтам препарати другого ряду були призначені після отримання результатів ТМЧ на твердому живильному середовищі, проте всі хворі померли на фоні прогресування туберкульозу, зокрема ТМ. Усе вищесказане свідчить про необхідність розробки та застосування швидких тестів визначення медикаментозної чутливості МБТ, отже посів на тверде середовище Левенштейна-Йєнсена і навіть дослідження на апараті ВАСТЕС не дозволяють швидко отримати необхідну інформацію. Через це втрачається найбільш важливий період перебігу ТМ, коли інтенсивне лікування ще може бути ефективним. Первинна стійкість МБТ до ПТП може бути одним із найбільш

несприятливих факторів, що зумовлюють високу летальність хворих на ВІЛ-асоційований ТМ, що збігається з висновками вітчизняних та закордонних науковців [32, 108, 117, 158].

У літературних джерелах високу летальність серед хворих на МРТБ пов'язують перш за все з недоступністю препаратів другого ряду [108, 117]. В нашій клініці ми мали всі необхідні препарати другого ряду для формування повноцінної схеми лікування згідно з результатами ТМЧ, проте корекція схеми протитуберкульозної хіміотерапії проводилася занадто пізно. Не викликає сумнівів, що мультирезистентність є одним із визначальних факторів, і, окрім своєчасної діагностики ТМ, усе більшої актуальності набуває розробка ефективних методів швидкого тестування чутливості МБТ, включаючи молекулярно-генетичні, зокрема GeneXpert MTB/Rif.

З огляду на вищесказане заслуговують на увагу результати мікробіологічного дослідження. У літературі існують повідомлення, що на фоні глибокого пригнічення імунної системи бактеріовиділення у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ виявлять нечасто [26, 97]. Ми не встановили більш рідкісного бактеріовиділення у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ порівняно з ВІЛ-негативними пацієнтами, не було виявлено також суттєвих відмінностей і між групами хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ з різним рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові. Разом із тим наявність бактеріовиділення, зокрема позитивного мазка мокротиння, може бути критерієм несприятливого перебігу хвороби. Так, за аналізом 50 медичних карт пацієнтів з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ, що померли від ТМ, бактеріовиділення за мазком визначалося у 21 особи ($(42,0 \pm 7,0) \%$), причому більше, ніж у половини бактеріовиділювачів, визначався МРТБ – в 11 ($(52,4 \pm 10,9) \%$) хворих. Отже, мультирезистентність може бути однією з причин відсутності ефекту від лікування ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Враховуючи той факт, що на фоні глибокої імуносупресії розвивається переважно гострий міліарний туберкульоз із формуванням дисемінованих форм легеневого процесу, при якому бактеріовиділення визначається нечасто,

позитивний мазок мокротиння у хворих на ТМ, що мали ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, може асоціюватися з мультирезистентністю. У наших дослідженнях це було особливо помітним у групі хворих, у яких ТМ виник на фоні проведення повноцінного протитуберкульозного лікування з приводу туберкульозу інших локалізацій. З урахуванням цього ми припускаємо, що всі ВІЛ-інфіковані хворі на ТМ, у яких мазок мокротиння є позитивним і які мають дисеміновані форми туберкульозу, мають високий ризик мультирезистентності, який суттєво підвищується, якщо ТМ розвинувся на фоні протитуберкульозного лікування. За цих обставин ми вважаємо за доцільне підсилення схеми лікування ТМ приєднанням з самого початку препаратів 2-го ряду, зокрема ін'єкційного аміноглікозиду та фторхінолону, принаймні до отримання результатів ТМЧ, проте, безсумнівно, вказані питання потребують подальших наукових досліджень.

Під час аналізу особливостей клінічної картини у 50 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які померли від ТМ, порівняно з 30 хворими на ВІЛ-асоційований ТМ, які вижили та були виписані з відділення для продовження лікування в ПФ, було встановлено, що за такими симптомами, як головний біль, лихоманка, порушення свідомості, нудота, блювання, наявність менінгеальних знаків та симптомів ураження ЧМН статистично значущих відмінностей не визначалося. Серед померлих дещо частіше зустрічалися особи з кахексією: 23 ((46,0 ± 7,0) %) проти 11 ((37,9 ± 9,0) %). Отже, клінічна картина ТМ у померлих та тих, хто вижив, не мала будь-яких відмінностей, на підставі яких однозначно можна було спрогнозувати результат лікування ТМ.

При цьому атиповий перебіг захворювання при порівнянні результатів обстеження померлих та пацієнтів, які вижили, не асоціювався із несприятливим наслідком: відсутність ригідності потиличних м'язів реєстрували відповідно у 8 ((16,0 ± 5,2) %) та 4 ((13,3 ± 6,2) %) випадках, негативні симптоми натягнення (Керніга, Брудзинського) у 9 ((18,0 ± 5,4) %) та 4 ((13,3 ± 6,2) %) випадках, відсутність симптомів ураження ЧМН – у 12 ((24,0 ± 6,0) %) та 4 ((13,3 ± 6,2) %) випадках, $p > 0,05$.

Аналіз біохімічного складу ліквору показав, що середній рівень глюкози в померлих ВІЛ-інфікованих хворих (37 визначень) був нижчим: $(1,40 \pm 0,12)$ ммоль/л проти $(2,40 \pm 0,28)$ ммоль/л, у тих, хто вижив (27 визначень). Медіана дорівнювала відповідно 1,35 та 1,90 ммоль/л, причому рівень глюкози, менший за 0,5 ммоль/л, було зареєстровано в 15 $((30,0 \pm 6,5) \%)$ померлих осіб, тоді як в групі пацієнтів, які вижили, – у 3 $((10,0 \pm 5,5) \%)$ осіб. Отже, низький рівень глюкози в лікворі у 2,1 раза частіше реєструвався серед померлих осіб, на підставі чого можна припустити, що зниження концентрації глюкози в лікворі є несприятливим прогностичним фактором. Концентрація хлоридів між групами померлих та тих, хто вижив, за середніми показниками суттєво не відрізнялася і становила $(102,8 \pm 10,1)$ ммоль/л проти $(107,0 \pm 15,5)$ ммоль/л вміст білка дорівнював відповідно $(1,60 \pm 0,25)$ г/л, проти $(1,23 \pm 0,10)$ г/л. Не було також відмінностей і при аналізі розподілу значень у середині груп.

За цитологічним дослідженням ліквору у хворих на ВІЛ-асоційований ТМ було виявлено тенденцію до зниження кількості клітинних елементів у померлих осіб (43 визначення) порівняно з тими, хто вижив (30 визначень): $(134,1 \pm 17,6)$ кл/мл проти $(181,5 \pm 30,9)$ кл/мл відповідно, $p > 0,05$. У переважної більшості померлих хворих кількість клітин у лікворі була невисокою й не перевищувала 445 кл/мл. Як видно із табл. 3.11, за середніми значеннями відносної кількості лімфоцитів спостерігалася тенденція до зниження їх числа в померлих осіб, у них визначалося збільшення питомої ваги нейтрофілів. Одночасно збільшувалася кількість пацієнтів із нейтрофільним плеоцитозом: 16 $((40,0 \pm 32,9) \%)$ у групі померлих хворих проти 6 $((21,4 \pm 7,8) \%)$ серед осіб, які вижили, $p = 0,350$.

Вище нами було відзначено частий розвиток анемії у ВІЛ-інфікованих осіб. У науковій літературі існують повідомлення, що анемія в даного контингенту хворих є несприятливим прогностичним фактором та чітко асоціюється із смертністю [69, 135].

Ми проаналізували ці зв'язки у ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ. У результаті було встановлено, що із 50 померлих ВІЛ-інфікованих пацієнтів

анемію (рівень гемоглобіну менше ніж 120 г/л) було визначено у 26 осіб ($(52,1 \pm 7,4) \%$), у тому числі 11 хворих ($(22,0 \pm 5,9) \%$) мали тяжку анемію із рівнем гемоглобіну, нижчим за 100 г/л. Серед тих, хто вижив і був виписаний з відділення, анемія спостерігалася у 13 осіб ($(43,3 \pm 9,0) \%$), у тому числі з рівнем гемоглобіну, нижчим за 100 г/л – у 4 осіб ($(13,3 \pm 6,2) \%$). Відмінності за частотою реєстрації тяжкої анемії не були статистично значущими, $p > 0,05$. Отже можна зробити висновок, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТМ наявність анемії, навіть тяжкої, не може розглядатися, як предиктор смерті.

Таким чином, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ТМ із летальністю найбільш чітко асоціювалися такі фактори, як гострий початок, несвоєчасна діагностика, тяжкий ступінь імунодефіциту, мультирезистентність, низький рівень глюкози в лікворі. Виявлені залежності свідчать про доцільність проведення серед населення численних інформаційно-профілактичних заходів для ранньої діагностики ВІЛ-інфікування та ретельного моніторингу рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у крові з метою запобігання розвитку вираженого імунодефіциту. Особливої актуальності набуває також розробка та впровадження у спеціалізовані протитуберкульозні заклади швидких методів тестування МБТ на медикаментозну чутливість, зокрема генно-молекулярних.

Для більшої уявності ми проаналізували показники госпітальної летальності залежно від виділених нами трьох варіантів ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб (рис 3.4). У результаті аналізу цих даних було встановлено, що найбільш загрозливим для життя варіантом ТМ був той, що виник на фоні протитуберкульозного лікування (38 пацієнтів померли 32, або $(84,2 \pm 5,9) \%$).

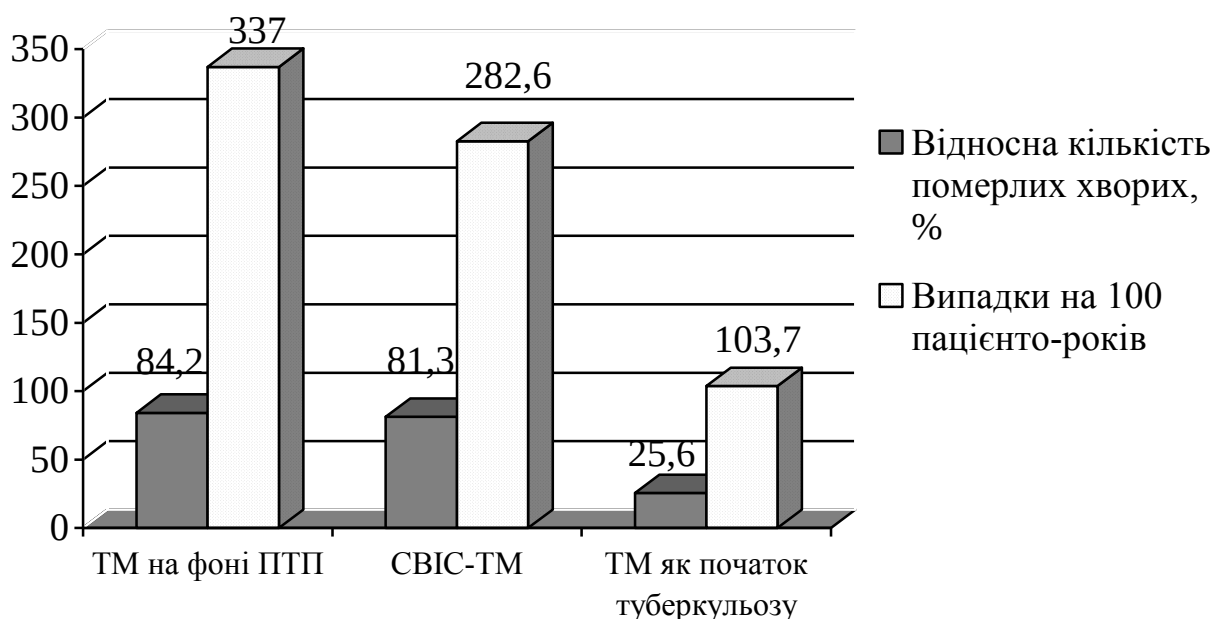


Рис. 3.4. Показники госпітальної летальності при різних варіантах ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від умов його виникнення (%, випадки на 100 пацієнто-років)

Очевидно, що така негативна динаміка зумовлена прогресуванням туберкульозного процесу з розвитком генералізації туберкульозної інфекції навіть за умов отримання специфічної поліхіміотерапії, що, як було показано вище, спричинено високою частотою первинної мультирезистентності МБТ. Дещо меншими, але також дуже високими були показники летальності у хворих, у яких туберкульоз виник як результат розвитку СВІС після початку АРТ і серед яких померло 13 осіб із 16, що становило $(81,3 \pm 9,8) \%$.

Найбільш сприятливим для виживання пацієнтів був варіант, коли симптоми ТМ виникали як перші прояви туберкульозу. Серед таких хворих летальність була найнижчою: померло 10 осіб із 43, або $(25,6 \pm 6,6) \%$. Відмінності за показниками летальності у відсотках між цими пацієнтами та хворими інших груп набували статистичної значущості із високим ступенем вірогідності, $p < 0,005$.

Аналіз показників летальності з урахуванням сумарного терміну спостереження за ВІЛ-інфікованими хворими у випадках на 100 пацієнто-років

показав ідентичний розподіл варіантів ТМ щодо прогнозу для життя. Кількість смертей на 100 пацієнто-років була найнижчою в групі пацієнтів, у яких ТМ розвинувся як початок туберкульозного процесу. Прогноз був помітно гіршим для пацієнтів, у яких туберкульоз виник через розвиток СВІС після початку АРТ, але найвища летальність була зареєстрована серед осіб, у яких специфічне ураження нервової системи розвинулося на фоні проведення специфічної хіміотерапії з приводу туберкульозу іншої локалізації.

Таким чином, найбільш сприятливим щодо лікування та прогнозу для життя був варіант, коли туберкульоз починався симптомами менінгоенцефаліту. У таких хворих ТМ маніфестував поступово, переважна більшість пацієнтів мали ВДТБ, визначався кращий стан імунної системи, була низькою частота виявлення МРТБ і генералізованого туберкульозу. Як наслідок, у даній групі показники летальності були найнижчими.

СВІС-асоційований ТМ виникав у осіб із низьким рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові перед початком АРТ, характеризувався генералізацією туберкульозного процесу, гострим початком, фулмінантним перебігом та несприятливим прогнозом із високими показниками госпітальної летальності. Очевидно, що єдиним шляхом запобігання СВІС-асоційованому ТМ є ретельне обстеження пацієнтів на наявність активного туберкульозу та лікування розвинутого процесу перед початком АРТ.

Найбільш фатальний перебіг мав ТМ, що розвинувся на фоні адекватного протитуберкульозного лікування з приводу туберкульозу інших локалізацій. У даній групі реєструвалася найбільш висока летальність. Це зумовлено в першу чергу великою частиною пацієнтів із МРТБ із несвоєчасною діагностикою мультирезистентності, у наслідок чого відбувалося прогресування процесу.

З огляду на це особливої актуальності набуває розробка та впровадження методів швидкісного виявлення резистентності МБТ до протитуберкульозних засобів, у тому числі із застосуванням генно-молекулярних методів у дослідженні ліквору при підозрі на туберкульозну етіологію менінгіту [85].

Результати данного розділу опубліковані у 7 роботах:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Тлустова, Т. В. Течение туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных лиц [Текст] / Т. В. Тлустова, 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.
6. Тлустова, Т. В. Туберкульозний менінгіт у ВІЛ-інфікованих осіб [Текст] / Т. В. Тлустова // 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.
7. Тлустова, Т. В. Особливості розвитку і летальність від СВІС-асоційованого туберкульозного менингоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст] / Т. В. Тлустова // Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – Алушта, 2013. – С. 175–177.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ТА МОЗКОВИХ ОБОЛОНКАХ ПРИ РОЗВИТКУ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТУ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ

Для пояснення виявлених особливостей клініко-лабораторної картини ТМ у ВІЛ-інфікованих ми провели вивчення результатів патологоанатомічного дослідження. При аналізі отриманих даних було встановлено, що особи, які померли від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, були вірогідно молодшими, ніж ВІЛ-негативні хворі: середній вік становив відповідно $(34,5 \pm 1,3)$ року і $(38,9 \pm 1,9)$ року, $p < 0,05$. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, меншим за 100 кл/мкл, практично в усіх випадках прижиттєво було діагностовано специфічне ураження легень, переважною клінічною формою був дисемінований туберкульоз. Також досить часто реєструвалось ураження ВГЛВ – у 15 хворих, що становило $(55,6 \pm 9,6) \%$ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Прижиттєва клініко-рентгенологічна характеристика туберкульозного процесу в групах хворих, померлих від ТМ ($M \pm m$)

Показники	ВІЛ-інфіковані, $CD4^+$ -лімфоцитів у крові < 100 кл/мкл ($n = 45$)		ВІЛ-інфіковані, $CD4^+$ -лімфоцитів у крові ≥ 100 кл/мкл ($n = 18$)		ВІЛ-негативні ($n = 18$)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
Туберкульоз легень, у тому числі:	26	$96,3 \pm 3,6$	15	$83,3 \pm 8,8$	18	100
інфільтративний	5	$19,2 \pm 7,7$	2	$13,3 \pm 8,2$	10	$55,6 \pm 11,7^*$
дисемінований	21	$80,8 \pm 7,7$	13	$86,7 \pm 8,8$	4	$22,2 \pm 9,8^*$

Продовж. табл. 4.1

1	2	3	4	5	6	7
фіброзно-кавернозний	—	—	—	—	4	$22,2 \pm 9,8$
Туберкульоз ВГЛВ і периферичних лімфатичних вузлів	15	$55,6 \pm 9,6$	6	$33,3 \pm 11,1$	—	—
Генералізовані форми	23	$85,2 \pm 6,8$	10	$55,6 \pm 11,7$	—	—

Примітка. * – значення показника вірогідно відрізняється порівняно з групами ВІЛ-інфікованих хворих, $p < 0,05$.

У групі пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, меншим за 100 кл/мкл, у 25 ($92,6 \pm 5,0$) % випадках на поверхні м'яких оболонок на основі мозку в ділянці перехреста зорових нервів, ніжок моста і мозочка визначалися рясні желеподібні жовто-зелені накладення (рис. 4.1).

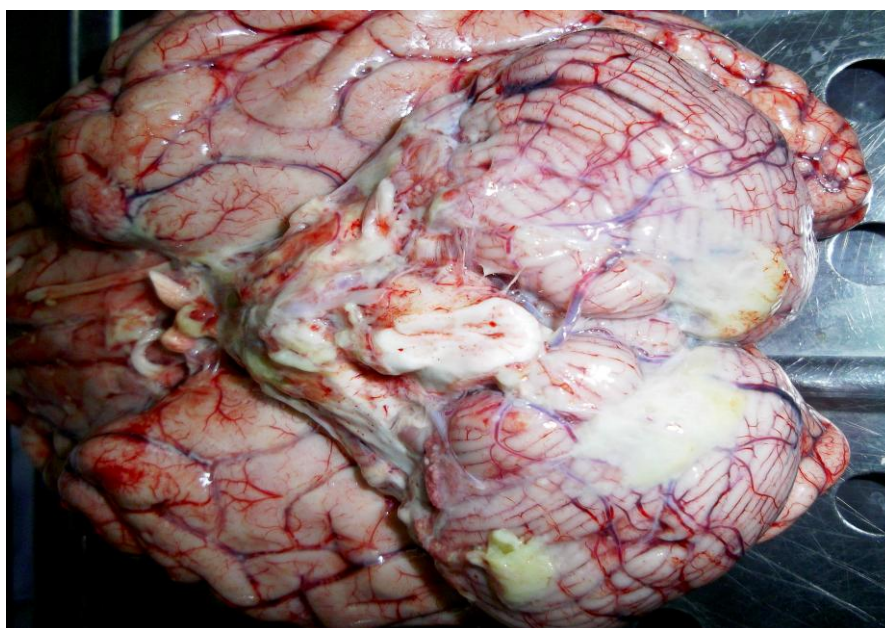


Рис. 4.1. Макропрепарат. Головний мозок. Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше ніж 100 кл/мкл. Рясні фібринозно-гнійні накладення, просоподібні туберкульозні горбики на основі мозку

У цих пацієнтів у 21 ($77,8 \pm 8,0$) % випадків на мозкових оболонках основи мозку визначались туберкульозні горбики у вигляді сіро-жовтих просоподібних висипань, характерних для гострого міліарного туберкульозу. Частота їх виявлення була вірогідно вищою, ніж у групі хворих, не інфікованих ВІЛ (табл. 4.2).

У переважній більшості хворих на ТМ із кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, вищою за 100 кл/мкл, при надходженні до відділення діагностували супутній легеневий процес, превалюючою формою був дисемінований туберкульоз, проте частота специфічного ураження лімфатичних вузлів була на 22,3 % нижчою, ознаки генералізації туберкульозного процесу прижиттєво мали 10 осіб ($(55,6 \pm 11,7)$ %). Під час автопсії причиною смерті цих пацієнтів у 100 % випадків також був генералізований туберкульоз із численним ураженням внутрішніх органів, на основі мозку всіх хворих також визначалися рясні фібринозно-гнійні накладення.

На відміну від пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше за 100 кл/мкл у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із більш високими показниками $CD4^+$ -лімфоцитів у крові туберкульозні горбики на мозкових оболонках основи мозку зустрічалися дещо рідше, проте відмінності між групами ВІЛ-інфікованих осіб не набували статистичної значущості (табл. 4.2).

Таким чином, усі хворі на ТМ із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ помирали в результаті гематогенного поширення МБТ в організмі з розвитком гострого міліарного або дисемінованого туберкульозу множинних локалізацій з ураженням, окрім мозку та мозкових оболонок, легень, плеври, лімфатичних вузлів, печінки, селезінки тощо. Наявність майже у всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів фібринозно-гнійних накладень на основі мозку може свідчити про приєднання неспецифічної флори, що підтверджує доцільність застосування в такого контингенту хворих антибіотиків широкого спектра дії.

Таблиця 4.2

Дані морфологічного дослідження тканини мозку та м'яких мозкових оболонок у померлих від туберкульозного менінгоенцефаліту, ($M \pm m$)

Морфологічні ознаки	ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові < 100 кл/мкл (n = 45)		ВІЛ-інфіковані, CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові ≥ 100 кл/мкл (n = 18)		ВІЛ-негативні (n = 18)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
М'які мозкові оболонки						
Просоподібні висипання на основі мозку	21	77,8 ± 8,0	9	50,0 ± 11,8	6	33,3 ± 11,1*
Туберкульозні гранульоми	6	22,2 ± 8,0	14	77,8 ± 9,8*	12	66,7 ± 11,1*
Вогнища казеозного некрозу	23	85,2 ± 6,8	14	77,8 ± 9,8	12	66,7 ± 11,1
Скупчення лімфоїдних та епітеліоїдних клітин	14	51,9 ± 9,6	12	66,7 ± 11,1	16	88,9 ± 7,4
Фібринозно-гнійні накладення	25	92,6 ± 5,0	18	100,0	4	22,2 ± 9,8 [#]
Васкуліти та тромбоваскуліти	27	100,0	16	88,9 ± 7,4	6	33,3 ± 11,1 [#]
Головний мозок						
Туберкульозні гранульоми	–	–	–	–	2	11,1 ± 7,4
Вогнища казеозного некрозу	1	3,7 ± 3,6	–	–	4	22,2 ± 9,8
Ділянки периваскулярної лімфоїдної інфільтрації	21	77,8 ± 8,0	14	77,8 ± 9,8	18	100,0
Осередки демієлінізації та розм'якшення тканини	23	85,2 ± 6,8	14	77,8 ± 9,8	2	11,1 ± 7,4 [#]
Васкуліти та тромбоваскуліти	27	100,0	14	77,8 ± 9,8	4	22,2 ± 9,8 [#]
Дрібні крововиливи	8	29,6 ± 8,8	1	5,6 ± 5,4	2	11,1 ± 7,4

Примітки:

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

Серед ВІЛ-негативних хворих на ТМ туберкульоз легень був діагностований у 100 % випадків, на відміну від хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ превалюючою формою був інфільтративний туберкульоз ($p < 0,05$), ознаки генералізації туберкульозного процесу прижиттєво не визначалися.

Четверо ВІЛ-негативних пацієнтів страждали від фіброзно-кавернозного туберкульозу легень, ураження ВГЛВ не було виявлено в жодному випадку. Під час автопсії розвиток гострого міліарного туберкульозу з численним ураженням внутрішніх органів визначено у 8 осіб ($(44,4 \pm 11,7) \%$), що вірогідно відрізнялося від показників ВІЛ-інфікованих хворих ($p < 0,03$). Четверо осіб ($(22,2 \pm 9,8) \%$) померли через розвиток казеозної пневмонії, у 4 пацієнтів з фіброзно-кавернозним туберкульозом відбулося прогресування процесу з поширеним ураженням бронхо-легеневої системи.

Просоподібні висипання на основі мозку, характерні для гострого міліарного туберкульозу, визначено у 6 ($(33,3 \pm 11,1) \%$) ВІЛ-негативних пацієнтів, частота їх виникнення була приблизно однаковою порівняно з ВІЛ-інфікованими хворими з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові більше ніж 100 кл/мкл, проте на 44,6 % нижчою за показники в групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше за 100 кл/мкл, відмінності були статистично значущими, $p < 0,05$. На відміну від ВІЛ-інфікованих осіб фібринозно-гнійні нашарування на м'яких мозкових оболонках ВІЛ-негативних хворих було знайдено у 4 випадках ($(22,2 \pm 9,8) \%$), в інших випадках визначалися накладення тільки фібрину.

При аналізі результатів гістологічного дослідження встановлено, що зміни в ушкоджених тканинах мали специфічний характер [11, 20]. Залежно від стану імунної системи було визначено, що у хворих із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше ніж 100 кл/мкл основними морфологічними проявами туберкульозного ураження мозкових оболонок були вогнища казеозного некрозу без наявності периферичної клітинної реакції або із слабо вираженим периферичним клітинним шаром, що спостерігалось у $(85,2 \pm 6,8) \%$ померлих осіб, тоді як

утворення туберкульозних гранульом було визначено тільки у $(22,2 \pm 8,0) \%$ випадків. Майже в половини хворих у м'яких мозкових оболонках визначалися скупчення лімфоїдних та епітеліоїдних клітин, практично у всіх осіб мали місце численні васкуліти та тромбоваскуліти (рис. 4.2).

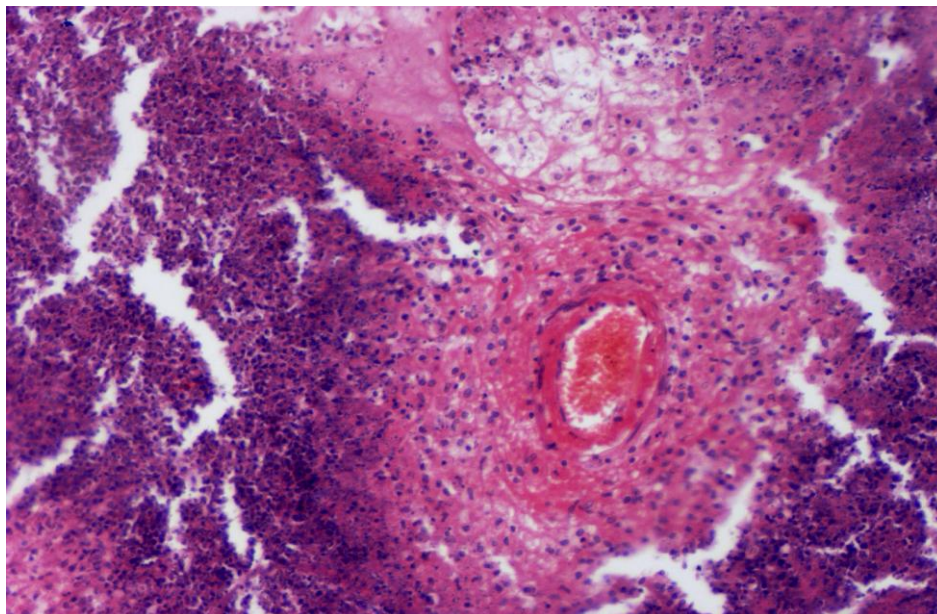


Рис. 4.2. Тканина м'яких мозкових оболонок. Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше ніж 100 кл/мкл. Тромбоваскуліт. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 200

У мозкових оболонках пацієнтів із кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові більше ніж 100 кл/мкл на відміну від попередньої групи у 14 випадках $((77,8 \pm 9,8) \%)$ зустрічалися туберкульозні гранульоми ($p < 0,05$), практично у всіх хворих були вогнища казеозного некрозу. Гранульоми містили у центрі великі зони казеозного некрозу, оточені шаром лімфоїдних та епітеліоїдних клітин, проте клітинний шар був вираженим незначно (рис. 4.3).

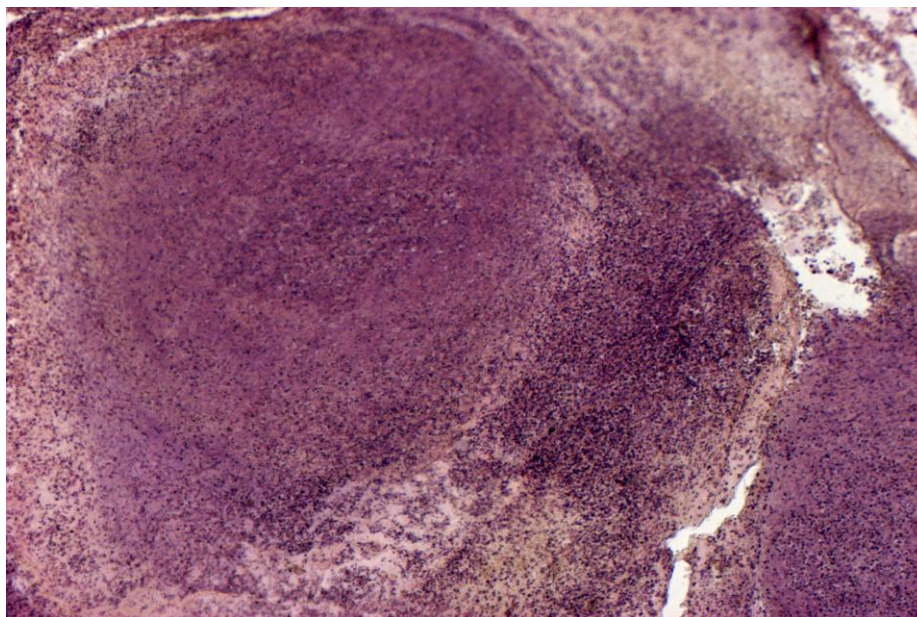


Рис. 4.3. Тканина м'яких мозкових оболонок. Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові більше ніж 100 кл/мкл. Туберкульозна гранульома з великою зоною казеозного некрозу в центрі. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 400

Як і в осіб із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл, у мозкових оболонках цієї групи пацієнтів були знайдені поширені васкуліти та тромбоваскуліти.

У хворих на ТМ, не інфікованих ВІЛ, туберкульозні гранульоми та вогнища казеозного некрозу в мозкових оболонках зустрічалися з однаковою частотою – $(66,7 \pm 11,1) \%$, що приблизно така ж, як і у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові вище від 100 кл/мкл.

У переважної більшості ВІЛ-негативних осіб з ТМ у гістологічних препаратах були знайдені скупчення лімфоїдних та епітеліоїдних клітин, які містили гігантські клітини Пирогова–Лангханса, проте частота виявлення васкулітів та тромбоваскулітів була значно нижчою, ніж у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.

Отримані нами результати обстеження ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ зі надглибоким пригніченням імунної системи не суперечать висновкам інших

науковців, які повідомляли що туберкульозне ураження менінгеальних оболонок у ВІЛ-інфікованих осіб характеризується відсутністю типових туберкульозних гранульом, наявністю численних васкулітів і поширених зон казеозного некрозу [137]. Разом із тим, у наших дослідженнях було показано, що на відміну від пацієнтів із надглибокою імуносупресією, у мозкових оболонках хворих з кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові більше ніж 100 кл/мкл туберкульозні гранульоми визначалися у $(77,8 \pm 9,8)$ % випадків, отже, навіть такий мінімальний рівень імунної відповіді надавав можливості організму відокремити ділянки специфічного запалення від здорової тканини.

Таким чином, відмітною морфологічною рисою ТМ у всіх ВІЛ-інфікованих осіб незалежно від стану імунітету була наявність у мозкових оболонках яскраво виражених васкулітів і тромбоваскулітів, що свідчило про гостре ексудативне запалення з розвитком гіперергічного стану кровоносних судин. При формуванні глибокого імунодефіциту зі зменшенням кількості $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл організм втрачав можливість до клітинних реакцій, тому в даних осіб у мозкових оболонках не зустрічалися туберкульозні гранульоми, а специфічні зміни були представлені переважно вогнищами казеозного некрозу без периферичної клітинної реакції. При відносно збереженому імунітеті з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів вище від 100 кл/мкл, у більшій частини пацієнтів зберігалася здатність до продуктивних реакцій, проте гранульоми, які утворювалися, містили великі зони казеозного некрозу й мали слабо виражений периферичний клітинний шар.

Під час гістологічного дослідження тканини головного мозку ВІЛ-інфікованих пацієнтів специфічних туберкульозних змін знайдено не було. Тільки в одного хворого з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше ніж 100 кл/мкл спостерігалися вогнища казеозного некрозу без периферичної клітинної реакції. У тканині мозку ВІЛ-негативних хворих специфічні ушкодження мозкової тканини знаходили також нечасто – у 4 осіб $((22,2 \pm 9,8) \%)$, зміни були представлені типовими туберкульозними гранульомами. Усе вищесказане дозволяє зробити висновок, що симптоматика енцефаліту, яка спостерігалася у

ВІЛ-інфікованих пацієнтів, зумовлювалася не стільки специфічним ураженням, скільки переважно структурними та запальними розладами у тканині мозку. У ВІЛ-негативних хворих поряд із вказаними механізмами ознаки специфічного запалення зустрічалися дещо частіше.

Незалежно від ВІЛ-статусу та стану імунної системи у всіх померлих у головному мозку спостерігалися повнокров'я, набряк, периваскулярна лімфоїдна інфільтрація, значні дистрофічні зміни нервових клітин. Проте у ВІЛ-інфікованих пацієнтів вірогідно частіше визначалися ділянки демієлінізації та розм'якшення мозкової тканини, причому відмінностей залежно від стану імунітету виявлено не було. Схожі зміни у хворих на ВІЛ-асоційований ТМ знаходили і в інших дослідженнях [12, 101], причому в мазках із таких ділянок часто виявляли КСБ. Зі свого боку, ми розцінювали виявлені морфологічні розлади як мікроінфаркти, що виникали внаслідок численних васкулітів і тромбоваскулітів, що в обох групах ВІЛ-інфікованих хворих реєструвалися відповідно у 100 і 77,8 % випадків.

Морфологічними змінами, які були притаманні переважно ВІЛ-інфікованим хворим із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл, можна було вважати дрібні крововиливи, що визначалися майже у третини пацієнтів і значно рідше спостерігалися в інших групах.

Таким чином, за результатами вивчення макропрепаратів головними особливостями морфологічної картини туберкульозного менінгоенцефаліту в обстежених ВІЛ-інфікованих хворих були наявність на м'яких мозкових оболонках основи мозку у $(95,6 \pm 3,1)$ % осіб рясних фібринозно-гнійних нашарувань та у $(66,7 \pm 7,0)$ % осіб – просоподібних туберкульозних горбиків. Частота виявлення специфічних висипань на основні мозку була найвищою у пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл, досягаючи $(77,8 \pm 8,0)$ %.

У переважної більшості хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ відмітними гістологічними змінами ТМ, що мало залежали від ступеня імуносупресії, були тяжкі судинні порушення (васкуліти та тромбоваскуліти) та

зони демієлінізації і розм'якшення мозкової тканини. При розвитку надглибокої імуносупресії судинні розлади ставали більш тяжкими, про що свідчили дрібні крововиливи у тканині головного мозку в кожного п'ятого пацієнта. Розвиток унаслідок цього структурних ушкоджень нервової системи за типом ішемічного ураження (інфарктів) закономірно супроводжується нейтрофільною інфільтрацією тканин, саме тому в лікворі таких хворих частіше спостерігається нейтрофільний плеоцитоз, а відсутність відмінностей між групами ВІЛ-інфікованих хворих за частотою розвитку судинних розладів зумовлює практично однакову частоту нейтрофільного плеоцитозу в лікворі.

Як і у ВІЛ-негативних пацієнтів, в мозкових оболонках ($82,2 \pm 5,7$) % ВІЛ-інфікованих хворих були ознаки специфічного ураження мозкових оболонок у вигляді вогнищ казеозного некрозу, проте в осіб із відносно збереженим імунітетом поряд із цими змінами виявлялися також і туберкульозні гранульоми, які практично не зустрічалися при зменшенні кількості $CD4^+$ -лімфоцитів нижче від 100 кл/мкл. Туберкульозні гранульоми містили великі зони казеозного некрозу зі слабо вираженою периферичною клітинною реакцією.

Указані зміни свідчать, що при зменшенні рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл організм втрачає здатність до клітинних реакцій і утворення класичних туберкульозних гранульом.

На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що наявність туберкульозних горбиків на м'яких мозкових оболонках основи мозку у ($66,7 \pm 7,0$) % пацієнтів на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, особливо у хворих із значним пригніченням імунітету, свідчить про розвиток базиллярного лептоменінгіту, що є характерним для туберкульозного ураження нервової системи.

Для уточнення впливу виявлених нами морфологічних особливостей на клінічні прояви ТМ, зокрема відсутність характерних неврологічних ознак, ми виділили 2 групи пацієнтів, які відрізнялися за клінічною картиною: 15 осіб з атиповим перебігом, у яких були відсутніми окремі характерні неврологічні симптоми захворювання чи їх поєднання (ригідність потиличних м'язів,

симптоми натягнення, ураження ЧМН), та 15 хворих із класичною неврологічною картиною менінгоенцефаліту.

У результаті було встановлено, що за більшістю морфологічних ознак групи суттєво не відрізнялися (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Частота визначення різних ознак морфологічного дослідження померлих ВІЛ-інфікованих хворих з атипичним та класичним перебігом ТМ (М ± m)

Морфологічні ознаки ТМ	Атипичний перебіг (n = 15)		Класичний перебіг (n = 15)	
	Абс.	%	Абс.	%
М'які мозкові оболонки				
Туберкульозні гранульоми	2	13,3 ± 8,8	5	33,3 ± 12,2
Вогнища казеозного некрозу	13	86,7 ± 8,8	12	80,0 ± 10,3
Скупчення лімфоїдних та епітеліоїдних клітин	6	40,0 ± 12,6	8	53,3 ± 12,9
Головний мозок				
Ділянки периваскулярної лімфоїдної інфільтрації	11	73,3 ± 11,4	11	73,3 ± 11,4
Осередки демієлінізації та розм'якшення тканини	12	80,0 ± 10,3	14	93,3 ± 6,4
Дрібні крововиливи	6	40,0 ± 12,6	1	6,7 ± 6,4*

Примітка. * – міжгрупові значення показника вірогідно відрізняються, $p < 0,05$.

Так, на м'яких оболонках основи мозку пацієнтів обох груп з практично однаковою частотою були вивлені просоподібні туберкульозні горбики та фібринозно-гнійні нашарування, гістологічно у 100 % випадків спостерігалися васкуліти і тромбоваскуліти, були наявні скупчення лімфоїдних та епітеліоїдних клітин, вогнища казеозного некрозу та туберкульозні гранульоми. Також із приблизно однаковою частотою у переважної більшості ВІЛ-інфікованих хворих

обох груп зустрічалися васкуліти та тромбоваскуліти, ділянки периваскулярної лімфоїдної інфільтрації, демієлінізації та розм'якшення тканини. Єдиною відмінністю було переважання дрібних крововиливів у тканині мозку пацієнтів з атиповою неврологічною картиною захворювання, проте це не могло пояснити відсутність у частини хворих неврологічних симптомів ТМ.

Результати данного розділу опубліковані у 3 роботах:

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. Мирошниченко, Т. В. Тлустова // Журнал НАМН України. – 2011. – № 3. – С. 254–262.
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.
3. Особливості морфологічної картини туберкульозного менінгоенцефаліту 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.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТУ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ

Вивчення впливу АРТ на ефективність лікування ТМ у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ показало, що приєднання протівірусних засобів сприяло вірогідному зниженню показників госпітальної летальності. Так, в основній групі (хворі, яким протягом стаціонарного етапу лікування в ІФ було розпочато АРТ) за період спостереження в стаціонарі померло 5 осіб із 31, що дорівнювало $(16,1 \pm 6,6) \%$ (рис. 5.1).

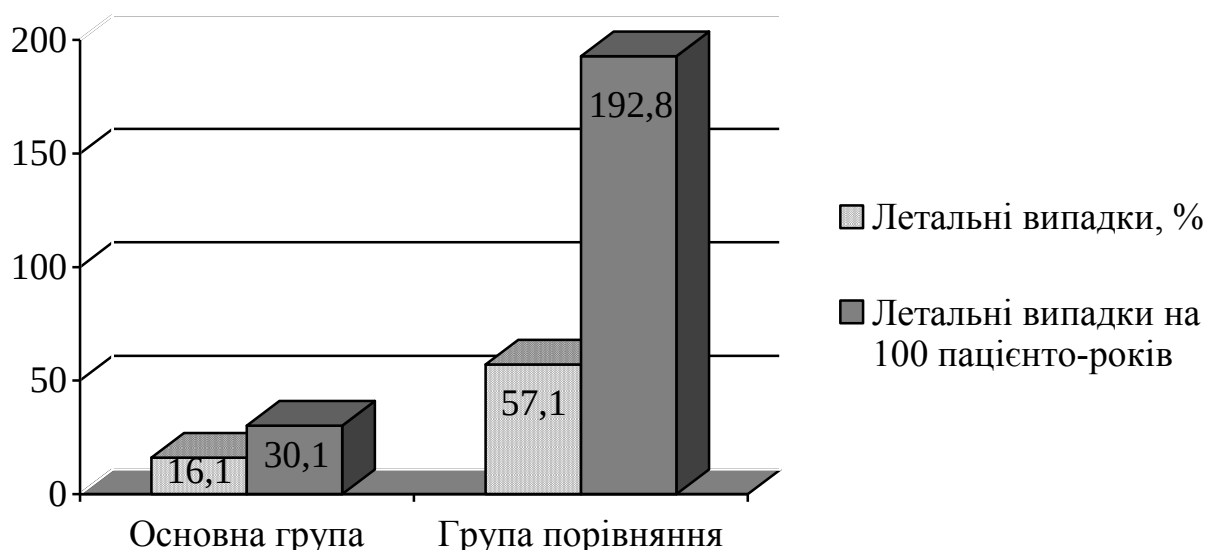


Рис. 5.1. Показники госпітальної летальності в обстежених групах хворих (% , випадки на 100 пацієнто-років)

Серед причин смерті в основній групі були МРТБ (2 випадки) та загострення ТМ унаслідок СВІС (3 випадки). Летальність з урахуванням періоду спостереження дорівнювала 30,1 на 100 пацієнто-років.

У групі порівняння (хворі, які приймали тільки ПТП, але мали показання для призначення АРТ) померло 16 осіб із 28 ($(57,1 \pm 9,4) \%$), що було на 41,0 % більше, ніж в основній групі. Причинами смерті у 2 випадках був МРТБ, в інших

випадках відбулося прогресування туберкульозу (можливо, у тому числі через наявність хіміорезистентності, проте культуральне дослідження мало негативні результати) та приєднання інших опортуністичних інфекцій. Госпітальна летальність з урахуванням тривалості спостереження дорівнювала 192,8 на 100 пацієнто-років. Відмінності за показниками летальності між групами були статистично значущими з високим ступенем вірогідності, $p < 0,005$. В усіх летальних випадках проводили розтин, туберкульозну етіологію процесу було підтверджено під час автопсії, причиною смерті у 100 % пацієнтів був гострий міліарний туберкульоз із численними ураженнями внутрішніх органів.

При вивченні віддалених результатів лікування хворих через рік після встановлення діагнозу ТМ було визначено, що із 26 пацієнтів основної групи, які завершили ІФ та були виписані з відділення для лікування в ПФ, 18 осіб ($69,2 \pm 9,1$ %) продовжували АРТ, успішно закінчили повний курс протитуберкульозної терапії і на момент обстеження загострень туберкульозу не мали (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Результати лікування через рік після встановлення діагнозу
туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих хворих, які були
виписані із відділення ($M \pm m$)**

Результати	Хворі, які отримували АРТ		Хворі, які не отримували АРТ	
	Абс.	%	Абс.	%
Вилікування та лікування завершене	18	$69,2 \pm 9,1$	2	$16,7 \pm 10,8^*$
Невдача лікування	3	$11,5 \pm 6,3$	1	$8,3 \pm 8,0$
Померли від туберкульозу та інших ВІЛ-асоційованих опортуністичних інфекцій	2	$7,7 \pm 5,2$	7	$58,3 \pm 14,2^*$
Вибули з дослідження	3	$11,5 \pm 6,3$	2	$16,7 \pm 10,8$

Примітка. * – міжгрупові значення показника вірогідно відрізняються, $p < 0,05$.

У 3 пацієнтів ($(11,5 \pm 6,3) \%$) настало загострення туберкульозу з появою свіжих змін у легенях, у тому числі у 2 випадках був ідентифікований МРТБ і почато лікування за 4-ю категорією, проте симптомів ТМ не спостерігалось. Померли 2 пацієнти ($(7,7 \pm 5,2)\%$): в одному випадку відбулося прогресування туберкульозу (можливо, через МРТБ, проте зростання культури не отримано), і в одному випадку розвинулася пневмоцистна пневмонія. Вибули з досліджень 3 особи ($(11,5 \pm 6,3) \%$): один хворий змінив місце проживання, і два померли внаслідок прийому наркотичних речовин.

Із 12 пацієнтів контрольної групи, які завершили ІФ та були виписані на амбулаторне лікування, через рік від встановлення діагнозу внаслідок прогресування туберкульозу та приєднання інших опортуністичних інфекцій померли 7 осіб ($(58,3 \pm 14,2) \%$), усі хворі померли протягом перших 6 місяців після виписки зі стаціонару. В 1 пацієнта ($(8,3 \pm 8,0) \%$) спостерігалось прогресування туберкульозу, і він знаходився у тяжкому стані, 2 пацієнти ($(16,7 \pm 10,8) \%$) завершили повний курс лікування і на момент обстеження загострення туберкульозу не мали, причому в ПФ одному із хворих було розпочато АРТ. Вибули з досліджень 2 хворі ($(16,7 \pm 10,8) \%$), в обох випадках зареєстровано смерть через вживання наркотиків.

Таким чином, можна зробити остаточний висновок, що призначення АРТ ВІЛ-інфікованим хворим на ТМ, у яких менінгоенцефаліт не був наслідком СВІС, сприяло підвищенню ефективності лікування.

Серед пацієнтів, хто отримували АРТ, розвиток запального СВІС у вигляді погіршення перебігу ТМ (поява/посилення лихоманки, неврологічних симптомів, погіршення показників дослідження ліквору), розвитку свіжих змін у легенях і/або розвитку туберкульозу інших локалізацій було зафіксовано в 17 осіб ($(54,8 \pm 8,9) \%$), проте тільки у 3 випадках ($(17,6 \pm 9,2) \%$) це призводило до смерті.

Частота виникнення туберкульоз-асоційованого запального СВІС головним чином визначалася станом імунної системи: із всіх пацієнтів, у яких розвинувся СВІС, тільки в одного хворого кількість $CD4^+$ -лімфоцитів у крові

становила 128 кл/мкл, в інших 16 осіб ($(94,1 \pm 5,7) \%$) уміст Т-хелперів не перевищував 51 кл/мкл, медіана дорівнювала 32,0 кл/мкл. Серед хворих, у яких СВІС не розвинувся, уміст Т-хелперів був вірогідно вищим і коливався від 24,0 до 429,0 кл/мкл, медіана – 184,0 кл/мкл ($p < 0,05$), причому в 5 осіб ($(35,7 \pm 12,8) \%$) рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові був вищим за 200 кл/мкл.

Для визначення зв'язків між тривалістю протитуберкульозної хіміотерапії та частотою розвитку СВІС ми вилучили з основної групи 2 хворих на МРТБ, а тих, хто залишився (29 пацієнтів), розділили залежно від кількості прийнятих доз ПТП до початку АРТ: 14 осіб, які прийняли менше ніж 30 доз (медіана – 21,0), і 15 осіб – більше ніж 30 доз (медіана – 60,0). За кількістю отриманих доз ПТП відмінності між групами були статистично значущими з високим ступенем вірогідності, $p < 0,001$. На момент надходження у відділення в 9 із всіх 29 пацієнтів ($(31,0 \pm 8,6) \%$) визначалося бактеріовиділення, у тому числі у 6 хворих ($(20,7 \pm 7,5) \%$) був позитивним мазок мокротиння. Між групами не було статистично значущих розбіжностей за віком, статтю та тривалістю симптомів ТМ до моменту госпіталізації у туберкульозне відділення.

Серед пацієнтів, які до початку АРТ прийняли менше ніж 30 доз ПТП, на момент надходження у відділення позитивний мазок мали 4 особи. Негативація мазка у 3 хворих відбулася за місяць прийому ПТП, у одного пацієнта після прийому 30 доз бактеріовиділення продовжувалося, конверсія мазка настала до кінця ІФ лікування. У групі хворих, які прийняли більше ніж 30 доз ПТП, позитивний мазок мали 2 бактеріовиділювачів, конверсія мокротиння через місяць настала і зберігалася в одного пацієнта, в другого хворого бактеріовиділення припинилося після отримання 56 доз ПТП. Таким чином, за умов збереженої чутливості МБТ до ПТП після завершення ІФ антимікобактеріальної терапії негативація мазка мокротиння відбулася в усіх бактеріовиділювачів.

Найбільш важливі показники, що були визначені під час лабораторного та цитологічного дослідження перед початком АРТ, відображені у табл. 5.2.

Таблиця 5.2

**Показники дослідження крові та ліквору хворих на туберкульозний
менінгоенцефаліт, які отримували АРТ на різних етапах
протитуберкульозного лікування ($M \pm m$)**

Показники	Хворі, які отримали 30 і менше доз ПТП		Хворі, які отримали більше ніж 30 доз ПТП	
	Середнє	Me (25 %; 75%)	Середнє	Me (25 %; 75%)
Гемоглобін, г/л	110,0 ± 5,9	109,1 (100,0; 123,7)	123,7 ± 3,0	126,2 (116,0; 134,0)*
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	3,9 ± 0,4	3,8 (3,3; 5,0)	5,4 ± 0,5*	4,3 (3,8; 7,2)
Лімфоцити:				
%	15,0 ± 3,1	12,0 (7,0; 24,0)	20,7 ± 1,2*	20,0 (18,0; 24,0)
абс. кількість, кл/мкл	897 ± 234	790 (360; 1600)	1000 ± 95	945 (720; 1218)
ШОЕ, мм/год	31,6 ± 10,1	40,0 (5,0; 49,0)	26,4 ± 5,2	18,0 (10,0; 41,0)*
Рівень CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові, кл/мкл	43,9 ± 6,1	38,5 (30,0; 40,0)	141,8 ± 18,9	50,0 (22,3; 209,3)
Рівень АлТ, мкмоль/(мл·год)	0,66 ± 0,16	0,60 (0,29; 0,74)	0,87 ± 0,08	0,86 (0,74; 1,15)*
Рівень білка в лікворі, г/л	1,22 ± 0,59	0,67 (0,15; 1,40)	1,35 ± 0,88	1,27 (0,28; 1,82)
Рівень глюкози в лікворі, ммоль/л	1,66 ± 0,48	1,81 (1,20; 1,86)	2,38 ± 0,40	1,55 (1,15; 2,55)
Цитоз ліквору, кл/мл, у тому числі:	151,3 ± 33,6	37,0 (13,0; 189,7)	94,3 ± 51,6	37,0 (21,0; 127,8)
нейтрофілів, %	42,0 ± 5,4	40,3 (37,5; 51,0)	34,7 ± 7,5	19,0 (11,5; 58,3)
лімфоцитів, %	46,5 ± 8,0	45,5 (23,5; 49,0)	62,4 ± 7,4	75,0 (40,5; 87,0)

Примітка. * – відмінності статистично значущі, $p < 0,05$.

Як видно з табл. 5.2, пацієнти, які перед початком АРТ отримали більше ніж 30 доз ПТП, мали кращий функціональний стан із вищими показниками гемоглобіну і лейкоцитів та нижчою ШОЕ. Склад формули білої крові за більшістю даних був у межах фізіологічної норми і між групами не відрізнявся, окрім кількості лімфоцитів, яка була вищою в пацієнтів, які лікувалися триваліше. Статистично значущих відмінностей за кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові залежно від кількості доз ПТП, отриманих перед початком АРТ, виявлено не було, медіана їх вмісту у хворих з коротким терміном лікування становила 38,5 кл/мкл, із більш тривалим – 50,0 кл/мкл.

Під час дослідження біохімічного складу сироватки крові встановлено, що середні рівні загального білка, сечовини, кретиніну, білірубину та глюкози були в межах фізіологічної норми і між групами не відрізнялися. Активація печінкових трансаміназ зі збільшенням показників АлТ у хворих, які прийняли більше ніж 30 доз ПТП, очевидно, була наслідком, більш тривалого протитуберкульозного лікування з розвитком токсичного ураження печінки [24]. Показники тимолової проби в обох групах перевищували нормальні значення і між групами не відрізнялися – $(6,9 \pm 1,7)$ Од та $(8,6 \pm 1,7)$ Од відповідно, $p > 0,05$.

Звертала на себе увагу відсутність будь-яких суттєвих відмінностей між групами за результатами дослідження ліквору, хоча в осіб, які лікувалися триваліше, визначалися нижчі показники цитозу та вища питома вага лімфоцитів, проте відмінності не були статистично вірогідними. На підставі цього ми зробили висновок, що відсутність санації ліквору не може бути причиною відстрочення приєднання АРТ.

Більш суттєві розбіжності між групами були визначені під час вивчення показників летальності та розвитку СВІС. У групі з менш тривалим прийомом ПТП померли 2 пацієнти $((14,3 \pm 9,4) \%)$, госпітальна летальність з урахуванням тривалості спостереження дорівнювала 36,3 випадку на 100 пацієнто-років. Обидва пацієнти померли від розвитку СВІС у вигляді швидкого (менше ніж 5 днів) погіршення стану із загостренням симптомів ТМ, підсиленням інтоксикації та збільшенням вогнищ дисемінації в легенях. Серед хворих, які прийняли

більше ніж 30 доз ПТП, померла 1 особа ($(6,7 \pm 6,4) \%$), причиною смерті став СВІС із розвитком гострого міліарного туберкульозу і швидким прогресуванням ТМ. З урахуванням терміну спостереження цифри летальності у даній групі дорівнювала 9,2 на 100 пацієнто-років (рис. 5.2).

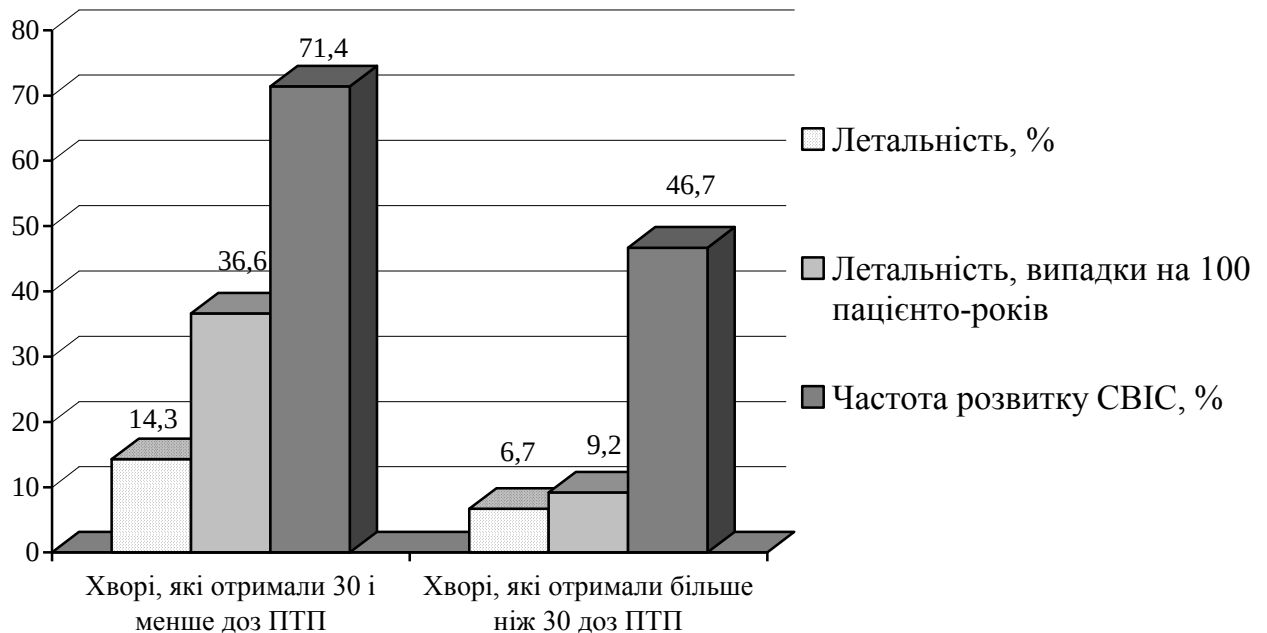


Рис. 5.2. Показники госпітальної летальності та частоти розвитку туберкульоз-асоційованого СВІС серед ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ залежно від тривалості протитуберкульозного лікування перед початком АРТ

За відсотками померлих осіб відмінності не були статистично значущими, $p > 0,05$. Проте летальність у пацієнто-роках серед осіб з коротшим терміном протитуберкульозного лікування перед початком АРТ була вірогідно вищою, ніж в іншій групі, $p < 0,05$. Відсутність вірогідних відмінностей між основною та групою порівня за відсотковими показниками несприятливих результатів узгоджується з висновками [148], які стверджують, що ранній (до 2 місяців) початок АРТ не покращував результати лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ТМ, проте і не спричиняв підвищення летальності. Разом із тим при використанні додаткових методів статистичної обробки матеріалу, ми встановили, що за однаковий період спостереження госпітальна летальність усе ж таки була вищою серед осіб, які прийняли 30 і менше доз ПТП.

Виникнення СВІС у вигляді загострення симптомів ТМ, підсилення інтоксикації, появи свіжих змін у легенях і/або розвиток позалегенового туберкульозу (в основному, периферичних лімфатичних вузлів та ексудативного плевриту) було зафіксовано у 10 із 14 пацієнтів, які прийняли 30 і менше доз ПТП, що дорівнювало $(71,4 \pm 12,1) \%$. В іншій групі СВІС було діагностовано рідше: у 7 осіб із 15 $((46,7 \pm 12,9) \%)$, відмінності між групами набували статистичної значущості, $p < 0,05$. Всі випадки СВІС розвинулися у період від 5 до 35 днів після початку АРТ.

Таким чином, пацієнти, які перед початком АРТ прийняли більше ніж 30 доз ПТП, мали кращі показники загального стану організму, про що свідчили вищі рівні вмісту гемоглобіну та відсоткового рівня лімфоцитів, та нижчу активність запалення зі зменшенням ШОЕ. Не було статистично значущих відмінностей за клінічною картиною менінгоенцефаліту, біохімічним складом сироватки крові, біохімічними й цитологічними характеристиками ліквору та станом імунітету. Було зафіксовано вірогідне підвищення частоти розвитку туберкульоз-асоційованого запального СВІС при отриманні хворими 30 і менше доз ПТП та вірогідно вищі показники госпітальної летальності при розрахунку на 100 пацієнто-років. Не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами за рівнем летальності у відсотках. Враховуючи отримані дані можна зробити висновок, що приєднання АРТ до схеми антимікобактеріального лікування ВІЛ-асоційованого ТМ краще проводити після отримання пацієнтами 30 доз ПТП, що є достатнім для стабілізації функціонального стану хворих, зменшення ризику розвитку СВІС та зниження госпітальної летальності.

Як було показано вище, розвиток запального туберкульоз-асоційованого СВІС після початку АРТ визначався перш за все вихідним рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, причому ризик його виникнення зростав в міру поглиблення імунодефіциту, що узгоджується з висновками у роботах [140, 144, 148]. З огляду на це з метою запобігання розвитку СВІС ряд фтизіатрів пропонує відкласти початок АРТ до закінчення ІФ протитуберкульозного лікування у

сподіванні на зростання рівня Т-хелперів під час успішного лікування туберкульозу, зменшення інтоксикації та покращення загального стану хворих.

Ми дослідили динаміку рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у крові на фоні тільки антимікобактеріальної терапії в 30 осіб із загальної когорти обстежених хворих основної та контрольної груп. Медіана рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у крові до початку прийому ПТП становила 40,0 кл/мкл, кількість доз ПТП, що отримали хворі перед повторним визначенням рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, коливався від 30 до 105, медіана – 54 дози. За цей період у 19 пацієнтів ($(63,3 \pm 8,8) \%$) рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові або практично не змінювався, або мав тенденцію до зниження. В 11 хворих ($(36,7 \pm 8,8) \%$) кількість $CD4^+$ -лімфоцитів у крові збільшувалася на 3,5–19,5 %.

Медіана рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у крові після повторного дослідження помірно зростала й досягала 75,0 кл/мкл, проте зміни не набували статистичної значущості. Отже, можна було говорити про відсутність суттєвого покращення імунітету в більшості ВІЛ-інфікованих хворих на фоні тільки специфічної хіміотерапії. На підставі цього ми зробили висновок, що низький рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові не може бути причиною відкладення АРТ, тому що немає сенсу чекати на покращення імунного статусу за умов високого ризику приєднання інших опортуністичних інфекцій. Більше того, у численних працях було показано, що наприкінці ІФ лікування в більшості пацієнтів, які не отримують АРТ, уміст $CD4^+$ -лімфоцитів у крові неухильно знижується [65, 81, 98, 128]. Крім цього, як показали проведені нами дослідження, не слід перебільшувати фатальність СВІС, тому що, незважаючи на його частий розвиток ($(54,8 \pm 8,9) \%$), летальність від нього не перевищувала ($17,6 \pm 9,2) \%$.

Отримані нами результати відрізняються від повідомлень, наведених у працях інших науковців, у яких відсоток померлих після початку АРТ був значно вищим [32, 113, 114]. Очевидно, що такі суперечливі дані щодо впливу АРТ на лікування ТМ, асоційованого з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ, як і щодо частоти розвитку та прогнозу туберкульоз-асоційованого СВІС після початку АРТ, у проаналізованих наукових джерелах пояснюються різними підходами до

оцінки результатів, коли в загальну статистику потрапляли випадки СВІС-асоційованого ТМ, що характеризується у край поганим прогнозом.

Підсумовуючи отримані результати, можна зробити висновок, що вплив АРТ на лікування ВІЛ-асоційованого ТМ залежить від умов його виникнення. У хворих, у яких ТМ не був наслідком СВІС, приєднання АРТ до схеми антимікобактеріальної терапії призводить до вірогідного зниження показників госпітальної летальності. Не можуть бути причинами відстрочення АРТ відсутність санації ліквору та низький рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, а частий розвиток СВІС не спричиняє суттєве підвищення частоти несприятливих наслідків.

Таким чином, питання про початок АРТ у хворих на ВІЛ-асоційований ТМ слід ставити за умов відсутності прогресування хвороби, тяжкої анемії, розладів функціонального стану печінки та нирок. Високі показники тимолової проби не є протипоказанням до призначення противірусних засобів, тому що вони підвищені майже у всіх ВІЛ-інфікованих осіб навіть за умов нормального функціонування гепатобіліарної системи. Починати АРТ краще після отримання пацієнтами не менше ніж 30 доз ПТП, що є достатнім для стабілізації стану, зниження ризику виникнення СВІС та зменшення госпітальної летальності. Однією з причин відсутності ефекту від лікування ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, у тому числі на фоні АРТ, був хіміорезистентний туберкульоз, що свідчить про необхідність впровадження у фтизіатричні заклади методів швидкої діагностики мультирезистентності та відповідної корекції протитуберкульозного лікування.

За результатами математико-статистичної обробки всіх визначених протягом досліджень 52 ознак було побудовано модель прогнозування наслідків та попередньої оцінки впливу АРТ на ефективність лікування ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.

Для виявлення чинників, найбільшою мірою пов'язаних із ризиком летального кінця, методом генетичного алгоритму відбору ознак було виділено 5 ознак факторів: показники ШОЕ, результати мікроскопії мазка мокротиння, кількість клітин у лікворі на початку захворювання, рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у

крові, прийом АРТ. Чутливість моделі становила 68,8 % (95% довірчий інтервал (ДІ) 42,6 %–89,7 %), специфічність – 50,0 % (95 % ДІ 0 %–100 %).

Моделі може бути виражена 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);

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

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

Для оцінки значущості виділених ознак було проведено порівняння прогностичних здатностей моделі, побудованої на всіх 52 і 5 виділених ознаках факторів. Порогове значення прийняття/відкидання становило $Y_{crit} = 0,6776$. На рис. 4.3 наведені ROC-криві побудованих моделей.

Площа під ROC-кривою для моделі, побудованої на 52 ознаках факторів становила: $AUC1 = 0,910 \pm 0,037$, при зниженні кількості ознак факторів до 5 площа під ROC-кривою становила $AUC2 = 0,854 \pm 0,040$, тобто суттєвих змін не відбулося, що вказує на високу значущість виділених ознак факторів (показники ШОЕ, позитивний мазок мокротиння, цитоз ліквору, рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, прийом АРТ) для прогнозування ризику летального результату та оцінки впливу противірусної терапії на ефективність лікування ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб (рис. 5.3).

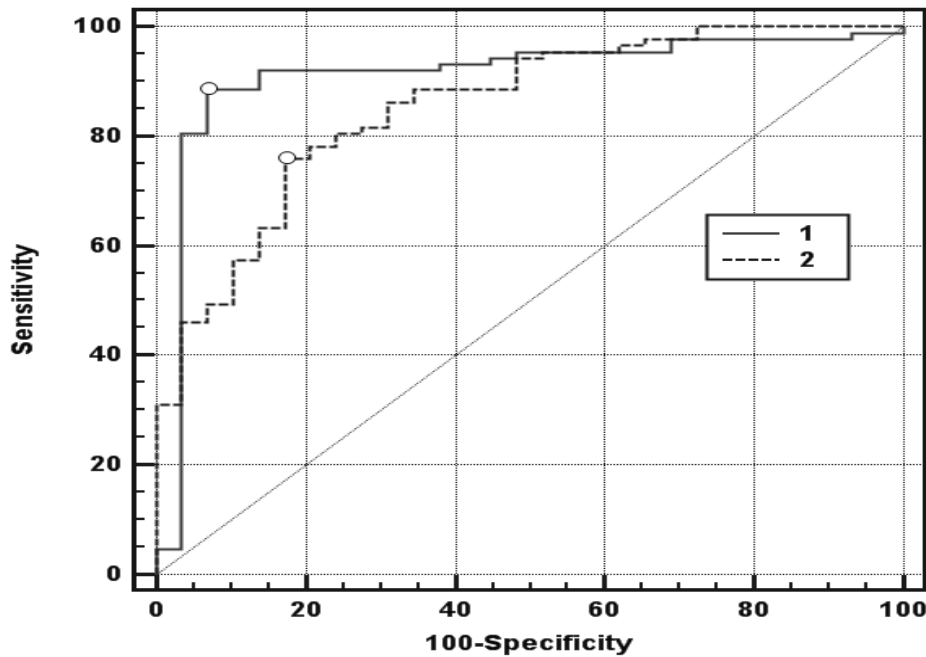


Рис. 5.3. ROC-криві моделей прогнозування ризику летального результату:

1—ша крива, побудована на всіх 52 ознаках факторів;

2—га крива модель, побудована на 5 виділених ознаках факторів.

Для виявлення сили і спрямованості впливу 5 виділених ознак факторів була побудована логістична модель прогнозування ризику летального кінця та перебіг ВІЛ-асоційованого ТМ. Модель є адекватною, $p < 0,001$ за критерієм χ^2 . Значення параметрів логістичної регресійної моделі та аналіз значущості їх впливу наведені у табл. 5.3.

Аналіз коефіцієнтів логістичної моделі регресії засвідчує, що з високим ризиком летального кінця у хворих на ВІЛ-асоційований ТМ найбільш тісно, із статистично вірогідним рівнем значущості відмінності пов'язані результати мікроскопічного дослідження мокротиння, результати дослідження мазка мокротиння та отримання (неотримання) АРТ.

Таблиця 5.3

**Коефіцієнти 5-факторної логістичної регресійної моделі
прогнозування ризику летального кінця та оцінки впливу АРТ на перебіг
ВІЛ-асоційованого ТМ**

Ознака фактора	Значення коефіцієнтів моделі прогнозування, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	ВШ (95% ДІ)
X1: показники ШОЕ	$0,028 \pm 0,015$	0,064	–
X2: дані мікроскопії мазка	$2,51 \pm 0,91$	0,006	12,3 (2,1–73,3)
X3: цитоз ліквору	$-0,001 \pm 0,002$	0,231	–
X4: рівень CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові	$-0,006 \pm 0,002$	0,034	0,998 (0,995–1,0)
X5: прийом АРТ	$-2,0 \pm 0,7$	0,006	0,13 (0,03–0,55)

Примітка. ВШ – відношення шансів.

Як видно із табл. 5.3, ризик летального кінця підвищується за наявності у хворого позитивного мазка мокротиння ($p = 0,006$), ВШ = 12,6 (95 % ДІ 2,1–73,3).

Ми пояснюємо це тим фактом, що в наших дослідженнях позитивний мазок мокротиння у ВІЛ-інфікованих чітко асоціювався з наявністю МРТБ. Це було особливо вираженим при розвитку ТМ на фоні антимікобактеріальної терапії з приводу туберкульозу інших локалізацій: із 18 хворих із позитивним мазком мокротиння в 16 ($(88,9 \pm 7,4) \%$) було ідентифіковано мультирезистентність. Загалом із 19 осіб із МРТБ, які увійшли до досліджень, померли у відділенні 17 пацієнтів, що дорівнювало $(89,5 \pm 7,0) \%$.

Прогноз життя покращувався при підвищенні у хворого рівня CD4⁺-лімфоцитів у крові ($p = 0,034$), ВШ = 0,998 (95% ДІ 0,995–1,0) на кожну одиницю показника. Отриманий зв'язок є цілком закономірним, тому що, як

показали проведені дослідження, глибоке пригнічення імунної системи є фактором ризику несприятливого результату ТМ: у $(92,0 \pm 3,8)$ % померлих хворих рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові не перевищував 198 кл/мкл, а у $(62,0 \pm 6,9)$ % кількість Т-хелперів була нижчою за 59 кл/мкл.

Також виявлено, що суттєво зменшує ризик летального кінця призначення АРТ ($p = 0,006$), ВІШ = 0,13 (95% ДІ 0,03–0,55). Це цілком узгоджується з отриманими нами результатами, які показали, що приєднання АРТ до схеми антимікобактеріальної терапії ТМ сприяло зниженню госпітальної летальності на 41,0 %, або в 6,4 раза у випадках на 100 пацієнто-років, порівняно з пацієнтами, які отримували тільки ПТП.

Менш інтенсивними, але достатньо впливовими факторами виявилися показники ШОЕ та кількість клітин у лікворі на початку лікування. Згідно з розробленою моделлю прогноз для життя покращувався при зниженні ШОЕ та більш високому рівні клітинних елементів у лікворі. Перший висновок узгоджується з нашими дослідженнями, проведеними з урахуванням тривалості протитуберкульозного лікування, де було показано, що частота розвитку СВІС та показники госпітальної летальності були вірогідно меншими серед пацієнтів, у яких визначалася нижча активність запалення.

Відповідно до отриманих нами результатів, найбільша кількість осіб із відсутністю плеоцитозу визначалася саме серед осіб із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше ніж 100 кл/мкл, що було розцінено нами як особливість перебігу ТМ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із вираженим імунodefіцитом. Тому відсутність запального збільшення кількості клітинних елементів у лікворі могла свідчити про зниження реактивності організму, зокрема клітинної імунної відповіді.

Розроблена модель була реалізована в середовищі табличного процесора Excel, на рис. 5.4 відображено інтерфейс системи.

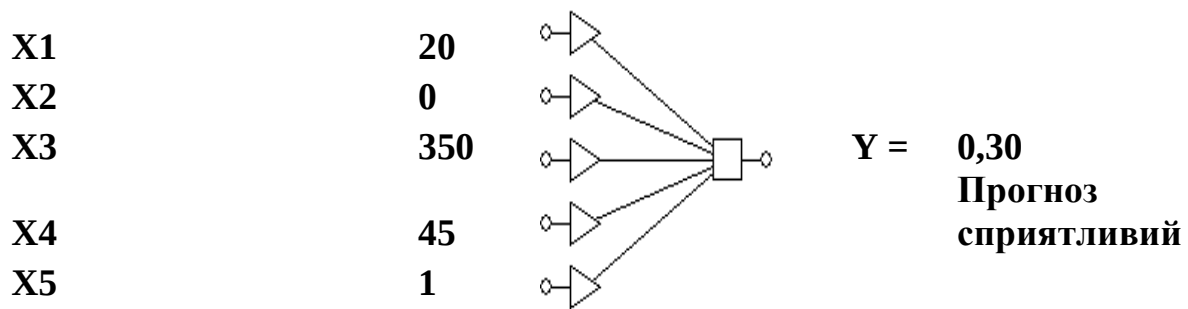


Рис. 5.4. Інтерфейс математичної моделі для оцінки прогнозу ТМ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів:

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

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

При побудові моделі прогноз визначався значенням Y: Y = 0,68 і вище – прогноз несприятливий; значення Y, нижчі за 0,68, – сприятливий прогноз.

Для отримання результату в математичну формулу вводяться відповідні результати обстеження хворого. За наявності позитивного мазка мокротиння та прийому АРТ вводиться одиниця, при негативному мазка та відсутності призначення АРТ вводиться нуль.

Нижче наводяться 3 приклади, які наочно демонструють роботу розробленої моделі з оцінки ризиків несприятливого прогнозу у ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ.

Приклад 1. При обстеженні хворого на ВІЛ-асоційований ТМ при надходженні до відділення було встановлено, що найбільш значущі ознаки у рамках розробленої моделі дорівнювали: X1 (показники ШОЕ) – 20 мм/год, X2 – 0 (мазок негативний), X3 (цитоз ліквору) – 350 кл/мл, X4 (рівень CD4⁺-лімфоцитів у крові) – 45 кл/мкл, X5 – 0 (АРТ не приймає). Підставляючи

відповідні значення в математичну формулу, отримуємо $Y = 0,78$, що відповідає несприятливому прогнозу. При прогнозуванні впливу АРТ на ефективність лікування ТМ у даного пацієнта шляхом заміни ознаки X_5 цифрою 1 (АРТ приймає) отримуємо $Y = 0,30$, що свідчить про сприятливий наслідок, тобто за умов призначення протівірусного лікування прогноз для життя покращується.

Приклад 2. При обстеженні хворого на ВІЛ-асоційований ТМ при надходженні до відділення було встановлено, що найбільш значущі ознаки у рамках розробленої моделі дорівнювали: X_1 – 50 мм/год, X_2 – 1, X_3 – 45 кл/мл, X_4 – 25 кл/мкл, X_5 – 0. Підставляючи відповідні значення в математичну формулу отримуємо $Y = 1,18$, що відповідає високому ризику несприятливого прогнозу. При оцінці можливої ефективності АРТ на перебіг ТМ у даного пацієнта шляхом оцінки ознаки X_5 цифрою 1 отримуємо $Y = 0,69$, що свідчить про збереження високого ризику летального кінця навіть за умов призначення протівірусного лікування.

Приклад 3. При обстеженні хворого на ВІЛ-асоційований ТМ при надходженні до відділення визначено, що найбільш значущі ознаки у рамках розробленої моделі дорівнювали: X_1 – 5 мм/год, X_2 – 0, X_3 – 250 кл/мл, X_4 – 150 кл/мкл, X_5 – 0. Підставляючи відповідні значення в математичну формулу отримуємо $Y = 0,67$, що відповідає сприятливому прогнозу навіть без проведення АРТ. При оцінці можливої ефективності АРТ на перебіг ТМ у даного пацієнта шляхом оцінки ознаки X_5 цифрою 1 отримуємо $Y = 0,19$, що вказує на значне покращення прогнозу в даного пацієнта при призначенні АРТ.

Використання моделі у практичній діяльності відбувається за таким алгоритмом:

1. Проводиться попередня оцінка загального стану хворого при надходженні до відділення, у тому числі за показниками пропонованої моделі з прогнозуванням можливої ефективності приєднання АРТ.

2. Якщо загальний коефіцієнт нижчий за 0,68, проводять лікування туберкульозу відповідно до клінічного протоколу (краще протягом місяця), після чого за відсутності прогресування хвороби, тяжкої анемії, розладів

функціонального стану нирок та печінки, а також при високій прихильності до лікування починають АРТ.

3. Якщо загальний коефіцієнт рівний або більший за 0,68, АРТ не починають до тих пір, поки сума коефіцієнтів не перевищить значення 0,68. Для цього проводять антимікобактеріальну терапію та корекцію стану хворого за допомогою патогенетичної терапії. Після досягнення бажаного значення загального коефіцієнта за відсутності прогресування хвороби, тяжкої анемії, розладів функціонального стану нирок та печінки, а також при високій прихильності хворого до лікування починають АРТ.

Отже, розроблена на підставі проведених наукових досліджень математична модель оцінки прогнозу та впливу АРТ на ефективність лікування ТМ у ВІЛ-інфікованих хворих є доступним та зручним методом, що з успіхом може бути застосований у закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу хворим на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Використання моделі дозволяє виділити провідні напрямки для корекції стану пацієнтів з одночасною оцінкою ефективності приєднання АРТ, що загалом дозволить встановити оптимальний термін її початку з індивідуальним підходом до кожного хворого.

Результати даного розділу опубліковані у 4 роботах:

1. 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.
2. Тлустова, Т. В. Ефективність антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт [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.
3. 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 імунoproфілактика в умовах поліклініки та стаціонару», 1–2 квіт. 2010 р. – Харків, 2010. – С. 385–386.
4. Тлустова, Т. В. Эффективность лечения ВИЧ-инфицированных больных туберкулезным менингитом [Текст] / Т. В. Тлустова // Матеріали 74-го Міжнар. мед. конгр. молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації». – Донецьк, 2012. – С. 219 –220.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сьогодні є доведеним, що на фоні спричиненого ВІЛ імунодефіцитного стану перебіг туберкульозу має прогресуючий характер та часто ускладнюється генералізацією туберкульозної інфекції з розвитком позалегенових форм туберкульозу [9, 16, 24–26, 38]. ТМ являє собою одну з найбільш несприятливих клінічних форм туберкульозу, що тяжко піддається лікуванню та характеризується високою летальністю. Зумовлені ВІЛ-інфекцією тяжкі розлади метаболізму, інтоксикація, приєднання опортуністичних інфекцій призводять до відхилення клініко-лабораторних і рентгенологічних проявів ТМ від його звичайної картини, що ускладнює діагностику та відстрочує початок лікування.

Лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ потребує комбінованого призначення противірусних та ПТП, що знижує прихильність хворих до лікування, спричиняє розвиток токсичних ефектів внаслідок взаємодії препаратів, а також створює загрозу виникнення туберкульоз-асоційованого СВІС. Проведені останніми роками широкі мультицентрові дослідження з уточнення оптимального терміну початку АРТ стосувалися переважно пацієнтів із легеновим туберкульозом, тому питання щодо оптимального терміну початку АРТ у хворих на ВІЛ-асоційований ТМ залишаються остаточно не вирішеним, а існуючі дані мають суперечливий характер – від абсолютно песимістичних прогнозів до повідомлень про гарні результати комбінованого лікування [32, 39, 109, 113, 114, 162].

У результаті проведених досліджень були уточнені особливості клініко-лабораторної та морфологічної картини ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб, оцінена ефективність включення АРТ до схеми специфічної хіміотерапії, виділені критерії оцінки впливу АРТ на ефективність лікування та прогноз захворювання. Отримані наукові дані дозволили обґрунтувати основні напрямки покращення діагностики, лікування та прогнозування можливих наслідків ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.

Був проведений аналіз результатів обстеження 137 хворих на ТМ, які знаходилися на лікуванні у туберкульозних легеневих відділеннях КЛПУ «Обласна клінічна туберкульозна лікарня» (м.Донецьк). З обстежених пацієнтів 97 були ВІЛ-інфікованими і 40 мали негативний ВІЛ-статус.

З огляду на літературні дані про появу відмінностей у клініко-лабораторній картині ВІЛ-асоційованого ТМ при зниженні рівня $CD4^+$ -клітин у крові менше ніж 100 кл/мкл [5] та результати власних попередніх досліджень для уточнення впливу ВІЛ-інфекції на особливості клініко-лабораторної картини та перебігу ТМ аналіз отриманих даних проводили з урахуванням стану імунної системи. Пацієнтів розподіляли на дві групи: 52 особи із кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше ніж 100 кл/мкл, та 45 осіб із рівнем, вищим за 100 кл/мкл. Групу порівняння становили 40 хворих на ТМ, які не були інфіковані ВІЛ. Дослідження проводили з використанням клініко-лабораторних, радіологічних, імунологічних, бактеріологічних та цитологічних та морфологічних методів дослідження. Визначали загальний стан хворих, їх неврологічний статус, оцінювали активність запального процесу, функцію печінки та нирок. Усім пацієнтам виконували люмбальну пункцію з вивченням біохімічного та цитологічного складу спинномозкової рідини. Проводили мікроскопічне дослідження мазка мокротиння та осаду ліквору на наявність КСБ, виконували посів біологічного матеріалу на апараті ВАСТЕС та твердому живильному середовищі Левенштейна–Йєнсена. У разі отримання культури МБТ проводили ТМЧ до ПТП першого ряду.

Морфологічні зміни при розвитку ТМ на фоні ВІЛ-інфікування вивчали за оцінкою макропрепаратів та гістологічним дослідженням тканини мозку й мозкових оболонок осіб, які померли від туберкульозного менінгоенцефаліту. Були проаналізовані результати автопсії 27 осіб із кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше ніж 100 кл/мкл і 18 – із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові понад 100 кл/мкл. Групу порівняння становили 18 хворих на ТМ, які мали ВІЛ-негативний статус.

Для визначення впливу АРТ на ефективність лікування ВІЛ-асоційованого ТМ було проведено обстеження 31 пацієнта (основна група), яким у період стаціонарного етапу лікування розпочали АРТ за стандартною схемою для наївних пацієнтів (2 препарати групи нуклеозидних/нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази та 1 препарат із групи ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази) [18]. В основну групу не включали пацієнтів, у яких ТМ був наслідком СВІС. Дослідження проводили у порівнянні із 28 хворими на ВІЛ-асоційований ТМ, які отримували тільки антимікобактеріальну хіміотерапію (група порівняння). Групи були порівнянними за статтю, віком, ступенем імуносупресії, клініко-лабораторною картиною менінгоенцефаліту.

Отримані дані обробляли математично-статистичними методами з використанням t-критерію вірогідності Стьюдента, критерію Вілкоксона–Манна–Уїтні, точного методу Фішера, кореляційного аналізу, методу побудови і аналізу багатфакторних математичних моделей [34, 51].

З огляду на отримані результати були остаточно уточнені особливості клініко-лабораторної картини та перебігу ТМ на фоні ВІЛ-інфікування залежно від рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, оцінена ефективність приєднання АРТ до схеми антимікобактеріальної терапії ТМ, виділені найбільш об'єктивні критерії оцінки ефективності впливу АРТ на лікування та прогноз захворювання. Ураховуючи це, були обґрунтовані принципи покращення діагностики та лікування ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб, розроблена математичну модель попередньої оцінки можливого впливу АРТ на ефективність лікування ТМ та прогнозування його результату. Результати дисертації знайшли своє відображення в 15 наукових працях, зокрема у 8 статтях в наукових фахових виданнях та 7 тезах наукових конференцій. Основні висновки й рекомендації дисертації впроваджено у медичні протитуберкульозні заклади Донецької області, що надають медичну допомогу хворим на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ.

У результаті проведених досліджень встановлено, що ВІЛ-інфікування значно підвищувало ризик розвитку ТМ, який досягав максимуму при формуванні глибокої імуносупресії. В умовах нашої клініки ми реєстрували ТМ

у ВІЛ-позитивних осіб в 11,7 раза частіше, ніж у хворих на туберкульоз, не інфікованих ВІЛ. ТМ на фоні ВІЛ-інфікування розвивався при значному пригніченні імунітету: у $(86,6 \pm 3,5) \%$ пацієнтів кількість $CD4^+$ -лімфоцитів у крові була нижчою за 200 кл/мкл, а у $(53,6 \pm 5,1) \%$ – нижчою за 100 кл/мкл.

На підставі проведених досліджень було встановлено, що однією з особливостей діагностики ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб, яку треба враховувати під час верифікації діагнозу, був гострий початок та швидко прогресуючий перебіг захворювання, коли тривалість продромального періоду становила менше ніж 5 днів. Якщо серед ВІЛ-негативних хворих таких випадків не було взагалі, то в загальній когорті ВІЛ-інфікованих хворих їх нараховувалося вже $(34,0 \pm 4,8) \%$, проте особливо часто гострий початок із коротким продромальним періодом було зареєстровано у ВІЛ-інфікованих пацієнтів зі зменшенням рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл, коли атиповий початок ТМ спостерігався у половини хворих – $(50,0 \pm 6,9) \%$. Це було у 3,2 раза частіше, ніж серед ВІЛ-інфікованих хворих із кращим станом імунітету, у яких гострий початок спостерігався в 7 осіб $((15,6 \pm 5,4) \%)$, $p < 0,001$.

Як і у ВІЛ-негативних хворих, практично у всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів $((90,7 \pm 2,9) \%)$ ТМ перебігав при одночасному специфічному ураженні легень (переважно дисемінованому), відмітною рисою було часте залучення до процесу, окрім нервової системи і легень, інших внутрішніх органів, особливо при зниженні $CD4^+$ -лімфоцитів у крові до 100 кл/мкл і менше, коли частота туберкульозного ураження ВГЛВ зростала до $(36,5 \pm 6,7) \%$, периферичних лімфовузлів – до $(11,5 \pm 4,4) \%$, а питома вага пацієнтів із генералізованим туберкульозом – до $(61,5 \pm 6,7) \%$. З огляду на це ми вважаємо, що розвиток позалегневих локалізацій туберкульозу у хворого із симптомами менінгоенцефаліту може вказувати, по-перше, на специфічний характер ураження нервової системи, по-друге, на високу ймовірність ВІЛ-інфікування. При цьому туберкульоз лімфатичних вузлів свідчить про формування вираженого імунодефіциту, коли перебіг туберкульозу набуває характер упервинного.

Характерною для ТМ на фоні ВІЛ-інфікування була висока частота у хворих опортуністичних інфекцій – $(50,5 \pm 5,1)$ % осіб. Причому при клінічному обстеженні серед всіх опортуністичних інфекцій $(73,5 \pm 6,3)$ % становив кандидоз слизової порожнини рота, язика, стравоходу, що особливо часто спостерігалось в осіб із кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл – $(61,5 \pm 6,7)$ %. Кандидозного ураження зазначених локалізацій серед ВІЛ-негативних хворих на ТМ не було зареєстровано в жодному випадку.

У клінічному аспекті було встановлено, що за основними симптомами картина ТМ на фоні ВІЛ-інфікування мало відрізнялася від класичного перебігу захворювання. Так, у переважної більшості ВІЛ-інфікованих осіб незалежно від ступеня імуносупресії головними симптомами були головний біль і лихоманка – $(90,7 \pm 2,9)$ %, а також розлади свідомості – $(70,1 \pm 4,6)$ % пацієнтів. Особливою рисою, що звертала на себе увагу, було те, що ТМ іноді мав більш стертий перебіг із відсутністю нудоти і блювання, що реєструвалося переважно серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл: $(67,3 \pm 6,5)$ % та $(69,2 \pm 6,4)$ % випадків відповідно. Отримані дані не дозволяють погодитися з висновками, зробленими у працях [5, 6, 12], у яких йдеться, що у хворих на ВІЛ-асоційований ТМ відсутні скарги і немає таких загальномоозкових проявів, як нудота, блювання, головний біль. Особливо це стосується головного болю, що за даними [6, 12], у таких пацієнтів або взагалі відсутній, або незначно виражений. Проведені нами дослідження дають змогу стверджувати, що за основними клінічними симптомами, як от: головний біль, лихоманка, порушення свідомості – перебіг ТМ у більшості ВІЛ-інфікованих хворих незалежно від ступеня імуносупресії практично не відрізняється від такого в осіб, не інфікованих ВІЛ, проте в пацієнтів із тяжким імунодефіцитом і рівнем Т-хелперів до 100 кл/мкл дійсно нечасто зустрічалися нудота, і значно частіше реєструвалася лихоманка (рис. 6.1).

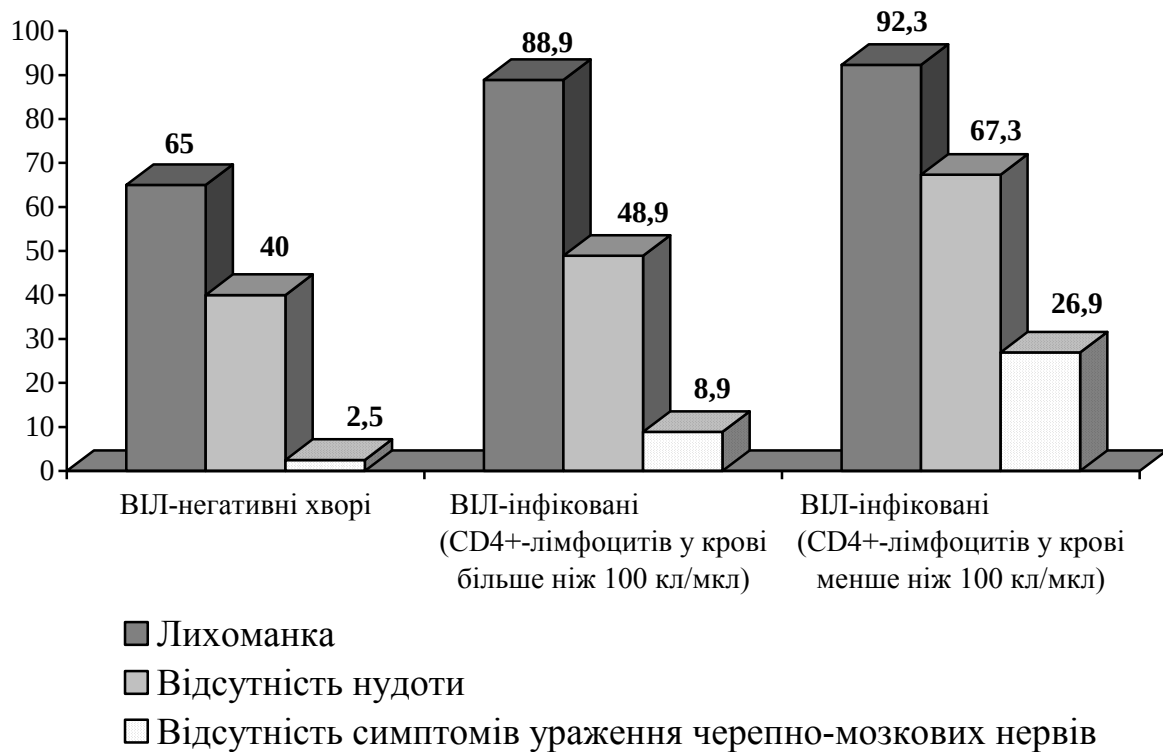


Рис. 6.1. Особливості клінічної картини туберкульозного менінгоенцефаліту в обстежених групах пацієнтів, % випадків

Ми також не погоджуємося з висновками [5, 61] про те, що тривала безсимптомна лихоманка у ВІЛ-інфікованої особи є проявом атипового перебігу ТМ. З огляду дані літератури та власні спостереження, ми вважаємо, що тривала лихоманка за умов глибокого імунодефіциту може відображати мікобактеріємію, яка з часом закінчується розвитком гострого міліарного туберкульозу з ураженням внутрішніх органів, у тому числі й нервової системи.

За результатами неврологічного обстеження було встановлено, що в більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігалася класична картина ТМ із наявністю ригідності потиличних м'язів у $(83,5 \pm 3,8) \%$ осіб, позитивних симптомів натягнення у $(84,5 \pm 3,7) \%$ осіб та ураження ЧМН у $(81,4 \pm 3,9) \%$ осіб. Проте в міру прогресування імуносупресії збільшувалася кількість випадків, коли характерні неврологічні ознаки менінгоенцефаліту були відсутніми. Найчастіше це спостерігалось у хворих з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у

крові нижче від 100 кл/мкл, у яких атипова неврологічна картина менінгоенцефаліту з тими чи іншими відхиленнями від класичного перебігу ТМ реєструвалася у $(40,4 \pm 6,8) \%$, а частота випадків з відсутністю симптомів ураження ЧМН була вірогідно ($p < 0,05$) вищою порівняно з ВІЛ-негативними пацієнтами.

Отримані нами дані частково узгоджуються з повідомленнями про патоморфоз ТМ у ВІЛ-інфікованих хворих із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче за 100 кл/мкл, що проявляється дисоційованим характером менінгеальних знаків із позитивними симптоми Керніга і Брудзінського за відсутності ригідності потиличних м'язів та патогномонічного для туберкульозного менінгіту ураження ЧМН [5]. Разом із тим ми не можемо погодитися, що у ВІЛ-інфікованих осіб ТМ перебігає з таким рідкісним виникненням менінгеальних знаків та ураженням ЧМН, як на тому наголошується у працях [5, 6, 12], у яких типові неврологічні симптоми визначалися тільки в 25–29 % пацієнтів. Як показали наші дослідження, класичні неврологічні симптоми менінгоенцефаліту спостерігалися у переважної більшості ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ, у тому числі при формуванні надглибокого імунодефіциту і зменшенні кількості Т-хелперів нижче від 100 кл/мкл. Ми також реєстрували атиповий перебіг ВІЛ-асоційованого ТМ у пацієнтів із надглибоким пригніченням імунної системи, що було представлено переважно відсутністю симптомів ураження ЧМН і спостерігалось у $(26,9 \pm 6,8) \%$ пацієнтів. Разом із тим навіть при значному пригніченні імунітету частота випадків атипового перебігу із різним поєднанням неврологічних симптомів не перевищувала $(40,4 \pm 6,8) \%$.

Зміни ліквору в переважної більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів були характерними для ТМ і представлені зростанням рівня білка в $(71,1 \pm 4,8) \%$ осіб, зниженням рівня глюкози у $(76,9 \pm 4,8) \%$ і хлоридів у $(94,5 \pm 2,7) \%$ осіб, збільшенням числа клітинних елементів у $(91,1 \pm 2,7) \%$ осіб, переважанням лімфоцитів – $(54,9 \pm 5,5) \%$ осіб.

Відмінності від характерних для ТМ змін у складі ліквору виявлялися переважно серед пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100

кл/мкл. Це проявлялося збільшенням питомої ваги хворих, у лікворі яких визначалися нормальні рівні білка: $(28,9 \pm 6,6) \%$ і глюкози: $(18,4 \pm 6,3) \%$, у $(17,8 \pm 5,7) \%$ випадків був відсутнім плеоцитоз (рис. 6.2).

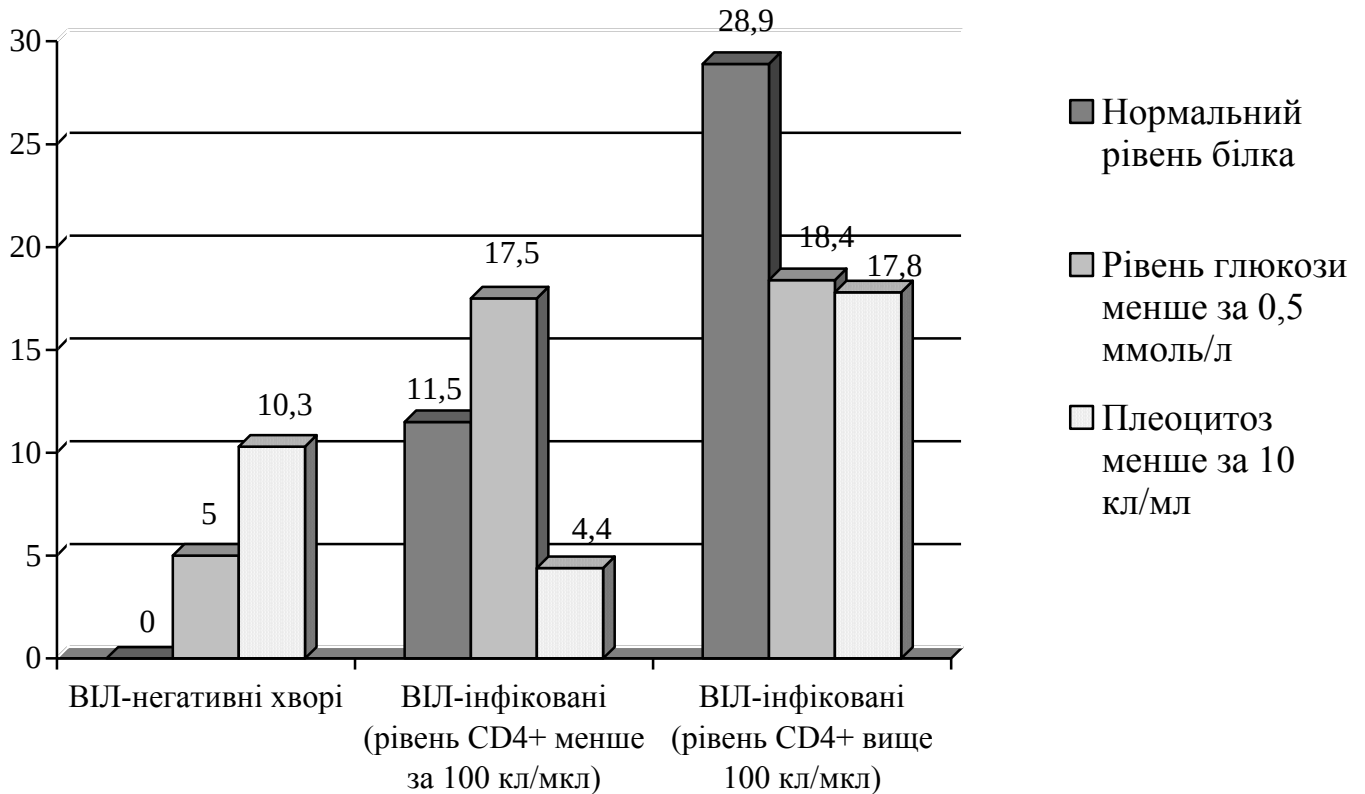


Рис. 6.2. Особливості лабораторного дослідження ліквору в обстежених групах пацієнтів, % випадків

Ми вважаємо, що такі зміни, особливо низький цитоз на початку захворювання, можуть відображати тяжке пригнічення реактивності організму, зокрема лімфоцитарної імунної відповіді на фоні глибокого імунодефіциту.

Особливою рисою, що була притаманна всім ВІЛ-інфікованим хворим на ТМ незалежно від ступеня імуносупресії, була висока частота реєстрації нейтрофільного плеоцитозу в лікворі, що вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялося від показників ВІЛ-негативних пацієнтів, проте частота таких випадків не перевищувала $(36,8 \pm 7,8) \%$, що не узгоджується з висновками [6, 12] про

переважання нейтрофілів серед клітинних елементів ліквору майже у всіх ВІЛ-інфікованих хворих на ТМ.

За результатами лабораторного обстеження основними змінами, що відрізняли ВІЛ-інфікованих хворих від ВІЛ-негативних, були підвищені значення тимолової проби, які ми реєстрували у $(86,6 \pm 3,6) \%$ ВІЛ-інфікованих осіб, тоді як в групі ВІЛ-негативних пацієнтів ці показники дорівнювали $(20,0 \pm 6,3) \%$, $p < 0,001$. Підвищення показників тимолової проби у ВІЛ-інфікованих не залежало від функціонального стану печінки та ступеня імуносупресії. Ми вважаємо, що такі зміни зумовлювалися не тільки частою наявністю супутніх гепатитів та розвитком токсичного ураження печінки внаслідок прийому препаратів, а й прямим ушкодженням гепатоцитів ВІЛ, про можливість чого повідомляється у працях [84].

Серед результатів загальнолабораторного обстеження заслуговувала на увагу тяжка гіпохромна анемія (рівень гемоглобіну до 100 г/л, що мала місце переважно в пацієнтів із кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл – $(23,1 \pm 5,8) \%$, тоді як серед ВІЛ-інфікованих із кращим станом імунітету вона спостерігалася у $(13,3 \pm 5,1) \%$ випадків, і не була виявлена в жодному випадку серед ВІЛ-негативних хворих.

Виражену гіпохромну анемію та підвищені значення тимолової проби ми не раз відзначали у ВІЛ-інфікованих хворих, що в ряді випадків разом з іншими клініко-рентгенологічними змінами служило нам емпіричними діагностичними критеріями можливого ВІЛ-інфікування.

Морфологічне дослідження мозкових оболонок і тканини мозку пацієнтів, померлих від ТМ, дозволило встановити, що головними особливостями морфологічної картини ТМ на фоні ВІЛ-інфікування були наявність на мозкових оболонках основи мозку практично у всіх хворих просоподібних туберкульозних горбиків та фібринозно-гнійних нашарувань, а також численних васкулітів та тромбоваскулітів у м'яких мозкових оболонках і головному мозку. Унаслідок цього у $(83,3 \pm 6,2) \%$ ВІЛ-інфікованих пацієнтів виникали зони демієлінізації та

розм'якшення мозкової тканини, що дуже рідко спостерігалось в пацієнтів, не інфікованих ВІЛ.

На підставі виявлених особливостей ми зробили висновок, що розвиток зазначених структурних ушкоджень за типом ішемічного ураження (інфаркту) закономірно супроводжувався нейтрофільною інфільтрацією тканин, саме тому в лікворі хворих на ВІЛ-асоційований ТМ частіше спостерігався нейтрофільний плеоцитоз, а відсутність відмінностей між групами ВІЛ-інфікованих хворих за частотою розвитку судинних розладів зумовлювала практично однакову частоту нейтрофільного плеоцитозу в лікворі.

При зниженні рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше за 100 кл/мкл організм втрачав здатність до клітинних реакцій й утворення туберкульозних гранульом, тому головними морфологічними проявами туберкульозу мозкових оболонок у даних пацієнтів були вогнища казеозного некрозу без периферичної клітинної реакції та дрібні крововиливи у головному мозку. При рівні $CD4^+$ -лімфоцитів у крові вище від 100 кл/мкл в мозкових оболонках, окрім вогнищ казеозного некрозу, у $(77,8 \pm 13,9) \%$ випадків визначалися туберкульозні гранульоми.

Таким чином, наявність туберкульозних горбиків на м'яких мозкових оболонках основи мозку в $(66,7 \pm 7,0) \%$ ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливо в осіб із глибоким пригніченням імунітету, свідчила про розвиток базиллярного лептоменінгіту, що є характерним для туберкульозного ураження нервової системи [54, 75, 111]. При цьому характер морфологічних змін у мозкових оболонках мав риси типового специфічного запалення з утворенням зон казеозного некрозу. Основні відмінності полягали у здатності до формування туберкульозних гранульом, що визначалося станом імунітету. Виявлені нами особливості судинних розладів та структурних ушкоджень були факторами, які зумовлювали особливості клінічної картини та, очевидно, негативно впливали на прогноз захворювання.

Отримані нами результати не збігаються з даними [6, 12], які зробили висновки про відсутність класичного базиллярного лептоменінгіту у ВІЛ-інфікованих осіб на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Окрім цього, автори

повідомляли також про відсутність специфічного туберкульозного запалення в мозкових оболонках, що також суперечить отриманим нами результатам. Можливо, такі розбіжності були зумовлені потраплянням у дослідження хворих із мікст-інфекцією та менінгоенцефалітами нетуберкульозної етіології. Очевидно, саме цим були зумовлені й розбіжності з нашими результатами стосовно особливостей неврологічного статусу цієї категорії хворих, причому атиповий перебіг ТМ автори пов'язували з відсутністю базиллярної локалізації процесу.

Проте ми не змогли пояснити атиповий перебіг ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб структурними порушеннями в нервовій системі. Так, при порівняльному аналізі результатів морфологічного дослідження 15 осіб з атиповою неврологічною картиною та 15 осіб із класичним перебігом захворювання суттєвих відмінностей між групами знайдено не було. На м'яких оболонках основи мозку пацієнтів обох груп із практично однаковою частотою зустрічалися просоподібні туберкульозні горбики та фібринозно-гнійні нашарування, у 100 % хворих у мозкових оболонках та головному мозку спостерігалися васкуліти і тромбоваскуліти, були наявні скупчення лімфоїдних та епітеліоїдних клітин, у м'яких оболонках спостерігалися вогнища казеозного некрозу та туберкульозні гранульоми. Також із приблизно однаковою частотою в переважній більшості хворих мали місце ділянки демієлінізації та розм'якшення тканини головного мозку. Єдиною відмінністю було переважання дрібних крововиливів у мозку пацієнтів з атиповою неврологічною картиною захворювання, проте це не могло пояснити відсутність неврологічних симптомів ТМ.

З огляду на це ми зробили висновок, що особливості клінічної симптоматики ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб, зокрема відсутність характерних неврологічних симптомів, зумовлюється не стільки морфологічними, скільки іншими механізмами. Зі свого боку, ми припускаємо, що в основі цього явища лежать переважно імунологічні розлади [164].

Аналіз летальності в обстежених групах показав, що однією з причин несприятливого наслідку є запізня діагностика. Так, більшість пацієнтів із ВІЛ-

асоційованим ТМ надходила у стаціонар у вкрай тяжкому стані, коли всі можливі лікувальні заходи були неефективними. За аналізом 87 медичних карт померлих ВІЛ-позитивних хворих на ТМ встановлено, що $(42,5 \pm 5,3)$ % осіб загинуло в перші 10 діб після госпіталізації, причому $(20,7 \pm 4,3)$ %, тобто кожен п'ятий, надійшли до стаціонару в практично термінальному стані та померли за декілька діб. Загалом $(70,1 \pm 4,9)$ % пацієнтів загинули протягом першого місяця стаціонарного лікування.

Із летальнім кінцем асоціювався низький рівень $CD4^+$ -лімфоцитів: у $(92,0 \pm 4,0)$ % померлих пацієнтів кількість $CD4^+$ -лімфоцитів у крові не перевищувала 200 кл/мкл, а в $(74,0 \pm 6,2)$ % рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові був нижчим за 100 кл/мкл. Ми проаналізували зв'язок показників летальності в досліджених групах пацієнтів і кількості $CD4^+$ -лімфоцитів у крові. Серед ВІЛ-інфікованих хворих з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові менше 100 кл/мкл протягом стаціонарного етапу лікування померло $(71,2 \pm 6,3)$ % осіб, летальність з урахуванням періоду спостереження дорівнювала 228,1 на 100 пацієнто-років.

У групі пацієнтів із кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові понад 100 кл/мкл померло у стаціонарі $(42,2 \pm 7,4)$ % осіб, летальність становила 106,1 на 100 пацієнто-років, $p < 0,05$. У групі ВІЛ-негативних осіб за період перебування у стаціонарі померло $(35,0 \pm 7,5)$ %, з урахуванням тривалості спостереження летальність дорівнювала 81,9 на 100 пацієнто-років. Отже, якщо летальності ВІЛ-негативних хворих і ВІЛ-інфікованих осіб із кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у крові понад 100 кл/мкл вірогідно не відрізнялися, то в групі пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові нижче від 100 кл/мкл відмінності набували статистичної значущості, $p < 0,05$.

На показники госпітальної летальності значно впливала хіміорезистентність збудника: із 19 ВІЛ-інфікованих хворих з МРТБ, що становило $(63,3 \pm 8,8)$ % всіх випадків хіміорезистентності, у відділеннях лікарні померло 17 пацієнтів $((89,5 \pm 7,0) \%)$. Причому в наших дослідженнях із МРТБ асоціювався позитивний мазок мокротиння: у $(52,4 \pm 10,9)$ % таких

бактеріовиділювачів за результатами ТМЧ була ідентифікована мультирезистентність.

За загальними симптомами та результатами неврологічного обстеження не було знайдено ознак, за якими можна було б спрогнозувати можливі наслідки ТМ на фоні ВІЛ-інфікування, причому атиповий перебіг захворювання не асоціювався з несприятливим кінцем.

За результатами дослідження ліквору встановлено, що несприятливим прогностичним фактором є наявність низький рівень глюкози (менше ніж 0,5 ммоль/л) та клітинних елементів (менше 10 кл/мкл), у лікворі на початку захворювання, а також нейтрофільний плеоцитоз, що відображає зниження загальної резистентності організму, його імунної клітинної відповіді та наявність тяжких структурних ушкоджень нервової системи.

На підставі аналізу отриманих даних ми дійшли висновку, що всі ТМ, які розвинулися у ВІЛ-інфікованих осіб, залежно від умов виникнення можна розділити на 3 варіанти, які відрізнялися між собою за клініко-лабораторними характеристиками і прогнозом для життя: ТМ, симптоми якого були першими проявами туберкульозу і які змусили хворих звернутися по медичну допомогу; ТМ, що розвинувся на фоні адекватного лікування туберкульозу інших локалізацій (в основному, туберкульозу легень); ТМ, що виник унаслідок СВІС після початку АРТ.

У пацієнтів, у яких ТМ був першим проявом туберкульозного процесу, за показниками тривалості симптомів ТМ до моменту госпіталізації початок менінгоенцефаліту не був таким гострим, туберкульоз уражав менше органів, спостерігався кращий стан імунної системи і рідко визначалася мультирезистентність. Відмінності за частотою реєстрації МРТБ були статистично значущими із високим ступенем вірогідності, $p < 0,001$.

Туберкульоз, що починався з симптомів менінгоенцефаліту, перебігав найбільш сприятливо і показники госпітальної летальності серед таких пацієнтів були найнижчими: $(25,6 \pm 6,6) \%$, або 103,7 випадку на 100 пацієнто-років.

Особливо несприятливий перебіг мав ТМ, що розвинувся на фоні протитуберкульозного лікування, причому прогресування туберкульозу й розвиток ТМ були пов'язані перш за все із запізньою діагностикою мультирезистентності. Щодо цього ми погоджуємося з висновками, зробленими у працях [59, 60, 68], де, за даними авторів, хворих, у яких ТМ розвинувся на фоні адекватної протитуберкульозної хіміотерапії, було 40,0 %, основною причиною цього явища була резистентність МБТ до ПТП 1-го ряду. Летальність серед зазначених пацієнтів дорівнювала $(84,2 \pm 5,9)$ % або 337,0 випадку на 100 пацієнто-років.

Поганий прогноз мав і СВІС-асоційований ТМ. Він розвивався у хворих із низьким рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові перед початком АРТ, характеризувався гострим початком, розвитком переважно міліарного туберкульозу, поганою відповіддю на всі лікувальні заходи та швидким настанням летального кінця. Летальність досягала $(81,3 \pm 9,8)$ %, або 282,6 випадку на 100 пацієнто-років. Очевидно, що єдиним шляхом запобігання розвитку СВІС-асоційованого ТМ є ретельне обстеження пацієнтів на наявність туберкульозу перед початком АРТ та ефективне лікування туберкульозу, який вже розвинувся (рис. 6.3).

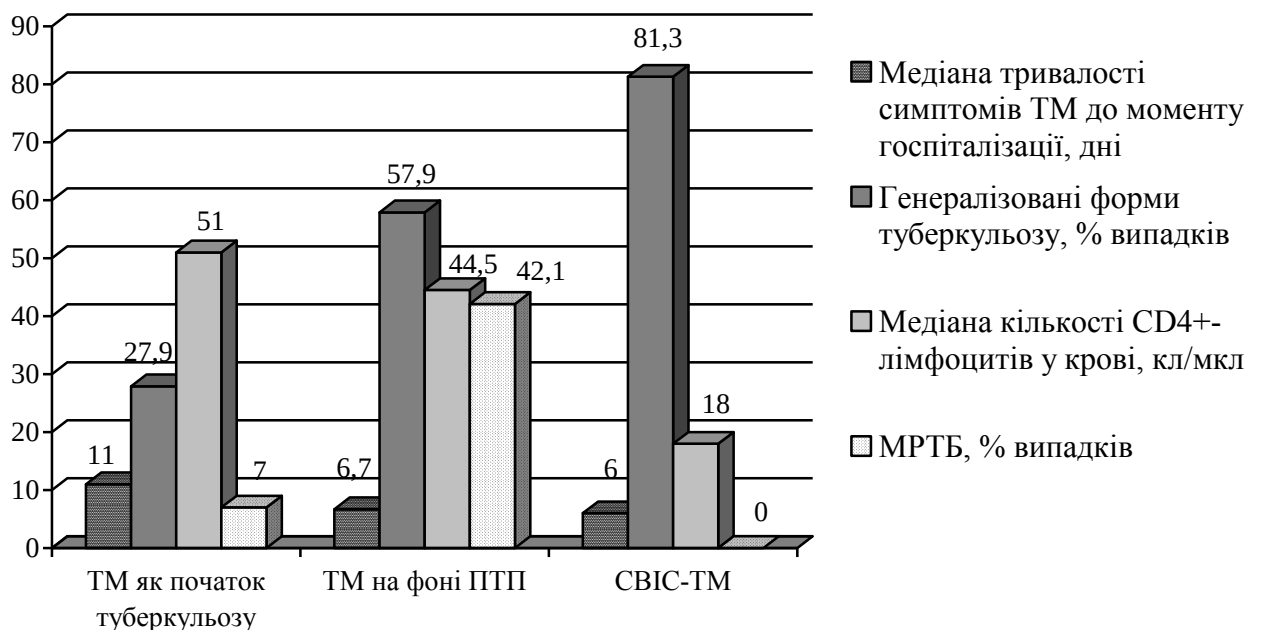


Рис. 6.3. Основні відмінності між варіантами ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежно від умов його розвитку

При оцінці впливу АРТ на ефективність лікування ВІЛ-асоційованого ТМ були враховані умови виникнення захворювання відповідно до виділених нами 3 варіантів. Ми дійшли висновку, що недоцільно проводити аналіз впливу АРТ на лікування СВІС-асоційованого ТМ, оскільки при його розвитку лікувальні заходи є малоефективними. При інших двох варіантах ТМ у ВІЛ-інфікованих осіб призначення АРТ сприяло зниженню госпітальної летальності на 41,0 %, або в 6,4 раза у випадках на 100 пацієнто-років, відмінності порівняно з контрольною групою були статистично значущими, $p < 0,05$.

Розвиток запального туберкульоз-асоційованого СВІС після початку АРТ виникав достатньо часто – у 17 ($(54,8 \pm 8,9) \%$) пацієнтів. Він проявлявся погіршенням перебігу ТМ, посиленням/розвитком туберкульозу інших локалізацій, проте не був таким фатальним і призводив до смерті у 3 ($(17,6 \pm 9,2) \%$) випадках. Отримані нами результати суттєво відрізняються від існуючих літературних повідомлень, у яких наголошується на відсутності позитивного впливу АРТ на лікування ВІЛ-асоційованого ТМ, значно вищу летальність від СВІС [32, 113, 148]. Проте в даних роботах не повідомлялося про функціональний стан хворих на момент призначення АРТ, дослідження проводилися переважно в країнах із низькими матеріальними ресурсами, де були малодоступними своєчасна госпіталізація хворих та призначення патогенетичної терапії, спрямованої на зменшення активності запалення, запобігання або корекцію набряку головного мозку, зниження інтоксикації тощо. Окрім цього, ми вважаємо, що існуючі розбіжності пов'язані також із різними підходами до формування груп спостереження. Очевидно, у дослідження інших авторів увійшли випадки СВІС-асоційованого ТМ, що характеризується у край поганим прогнозом та відсутністю відповіді на всі лікувальні заходи.

Серед факторів, які асоціювалися із виникненням СВІС, можна було назвати виражений імунodefіцит: тільки в 1 хворого кількість $CD4^+$ -лімфоцитів у крові становила 128 кл/мкл, у 16 ($(93,8 \pm 6,1) \%$) осіб уміст Т-хелперів не перевищував 51 кл/мкл, медіана дорівнювала 32,0 кл/мкл. Отже, відносно

патогенетичної ролі імунодефіциту у виникненні СВІС наші висновки узгоджуються з результатами досліджень інших авторів [140, 144, 148]. З огляду на це з метою запобігання розвитку СВІС деякі фтизіатри пропонують відстрочити початок АРТ до закінчення ІФ лікування у сподіванні на зростання рівня $CD4^{+}$ -лімфоцитів у крові під час успішного лікування туберкульозу.

Проте вивчаючи динаміку рівня $CD4^{+}$ -лімфоцитів у крові на фоні прийому ПТП, ми не виявили суттєвого покращення імунітету в більшості ВІЛ-інфікованих хворих: у $(63,3 \pm 8,8)$ % рівень $CD4^{+}$ -лімфоцитів у крові або практично не змінювався, або мав тенденцію до зниження, і у $(36,7 \pm 8,8)$ % пацієнтів кількість $CD4^{+}$ -лімфоцитів у крові збільшувалася на 3,5–19,5 %, проте відмінності не набували статистичної значущості. На підставі цього ми зробили висновок, що низький рівень $CD4^{+}$ -лімфоцитів у крові не може бути причиною відкладення АРТ, тим більше що частота розвитку СВІС хоча і є високою, проте в більшості пацієнтів вдається досягти позитивних результатів лікування ТМ у подальшому.

У наших дослідженнях також було виявлено залежність між тривалістю попередньої протитуберкульозної терапії та розвитком СВІС. У пацієнтів, які перед початком АРТ прийняли більше ніж 30 доз ПТП, спостерігалася вірогідно нижча частота виникнення туберкульоз-асоційованого СВІС порівняно з тими, хто лікувався від туберкульозу менш тривало: $(46,7 \pm 12,9)$ % випадків проти $(71,4 \pm 12,1)$ % відповідно, $p < 0,05$. Можливо, це було пов'язане не тільки з більш довгим прийомом ПТП, але і з тим, що в таких пацієнтів були кращі показники крові (вищі рівні гемоглобіну та лімфоцитів), нижча активність запалення, хоча і не було відмінностей за клінічною картиною менінгоенцефаліту, біохімічним гомеостазом, показниками дослідження ліквору та станом імунітету.

При вивченні віддалених наслідків через рік після встановлення діагнозу було визначено, що приєднання АРТ сприяло подовженню життя та кращим наслідкам лікування туберкульозу. Із пацієнтів, які продовжували отримувати ПТП в ПФ разом з АРТ після виписки із стаціонару, $(69,6 \pm 9,6)$ % осіб успішно

закінчили повний курс протитуберкульозного лікування і на момент обстеження не мали загострень туберкульозу. В інших пацієнтів основними причинами відсутності ефективності лікування на амбулаторному етапі були МРТБ, пневмоцистна пневмонія, вживання наркотичних речовин та відрив від лікування.

Із пацієнтів, які протягом ІФ приймали тільки ПТП, через рік після встановлення діагнозу від прогресування туберкульозу та приєднання опортуністичних інфекцій померло ($58,3 \pm 14,2$) % осіб, усі хворі померли протягом перших 6 місяців після виписки зі стаціонару. Завершили повний курс протитуберкульозної терапії і на момент обстеження не мали загострення туберкульозу ($16,7 \pm 10,8$) % хворих, причому в ПФ одному пацієнту було розпочато АРТ. Причинами неефективності лікування на амбулаторному етапі в інших хворих було також вживання наркотичних речовин та відрив від лікування, що стало причиною смерті 2 пацієнтів.

Таким чином, призначення АРТ хворим на ТМ, у яких захворювання не було наслідком СВІС, сприяло покращенню ефективності лікування та зниженню показників госпітальної летальності. Питання про початок АРТ у хворих на ВІЛ-асоційований ТМ слід розглядати за відсутності прогресування ТМ, тяжкої анемії, розладів функціонального стану печінки та нирок та при високій прихильності до лікування. Низький уміст $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, відсутність санації ліквору та високі показники тимолової проби не є протипоказанням до призначення АРТ. Прийом 30 доз ПТП є достатнім для стабілізації стану хворих, зниження ризику виникнення запального туберкульоз-асоційованого СВІС та зменшення госпітальної летальності. АРТ сприяє виживанню хворих та підвищує ефективність лікування ТМ і на амбулаторному етапі. Розроблена математична модель оцінки прогнозу та впливу АРТ на ефективність лікування ТМ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ дозволяє виділити провідні напрямки для корекції стану пацієнтів з одночасною оцінкою ефективності приєднання АРТ, що загалом дозволить 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. Морфологічне 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 визначалися 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 показниками 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 осіб:

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 імунodefіцитом 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 ТМ 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 ВІЛ-асоційованого туберкульозного менінгоенцефаліту можна використовувати математичну модель, що 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 – рівень $CD4^+$ -лімфоцитів у крові (кл/мкл);

X_5 – 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 антимікобактеріальну 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 ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання [Текст] / В. М. Мельник [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2012. – № 1. – С. 5–7.
2. Александріна, Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні [Текст] / Т.А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7–13.
3. Біохімічний склад рідин організму та їх клініко-діагностичне значення [Текст] / За ред. доктора мед. наук О. Я. Склярова. – К.: Здоров'я. – 2004. – С. 317–344.
4. Бондаренко, В. Н. Клиническое течение туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных больных [Текст] / В. Н. Бондаренко, Д. Ю. Рузанов // Укр. пульмон. журнал. – 2008. – № 4. – С. 21–24.
5. Бондарь, В. Е. Патоморфоз туберкулезного менингита у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / В. Е. Бондарь, И. В. Ветух, Ю. Д. Филимонов // Міжнар. невр. журнал. – 2011. – № 4 (42). – С. 10–15.
6. Вигриянов, В. Ю. Туберкулезный менингоэнцефалит на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [Текст] / В. Ю. Вигриянов, З. Х. Корнилова, Л. П. Алексеева, А. Н. Поляков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 83–84.
7. ВІЛ-інфекція в Україні [Текст] / Державна служба України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань // Інформаційний бюлетень. – К., 2013. – № 37. – 25 с.
8. Діагностична значущість біохімічних показників ліквору і рівня імуносупресії у хворих із ко-інфекцією ВІЛ/туберкульоз оболонки мозку й ЦНС [Текст] / М. М. Гришин [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 1. – С. 51–55.
9. Ерохин, В. В. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных [Текст] / В. В. Ерохин,

З. Х. Корнилова, Л. П. Алексеева // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 10. – С. 20–27.

10. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз та чинники, які погіршують її в сучасних умовах [Текст] / В. М. Мельник [та ін.] // Укр. пульмон. журнал. – 2008. – № 2. – С. 55–59.

11. Ефективність патоморфологічної діагностики туберкульозу [Текст] / Є. І. Суслов [та ін.] // Укр. пульмон. журнал. – 2007, № 3. – С. 53–55.

12. Игонина, О. В. Особенности течения туберкулезного менингита в современных эпидемиологических условиях [Текст] / О. В. Игонина, Л. В. Поддубная, М. В. Федорова // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 3. – С. 15–19.

13. Каминская, Г. О. Качественная оценка метаболических сдвигов, сопутствующих остропрогрессирующему течению туберкулеза легких [Текст] / Г. О. Каминская, Р. Ю. Абдуллаев, Б. А. Серебряная // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 8. – С. 53–57.

14. Каминская, Г. О. Исследование тромбоцитарной и плазменной систем гемостаза у больных туберкулезом легких [Текст] / Г. О. Каминская, Б. А. Серебряная, Н. В. Мартынова // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 4. – С. 38–41.

15. Клеточная биология легких в норме и при патологии [Текст] : рук. для врачей / Под ред. В. В. Ерохина, Л. К. Романовой. – М.: Медицина, 2000. – 496 с.

16. Клинико-морфологические особенности течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции [Текст] / З. Х. Корнилова [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 10. – С. 13–20.

17. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / Г. Н. Дранник. – М. : МИА, 2003. – 600 с.

18. Корсунская, Л. Л. Атипичные варианты течения туберкулезного менингоэнцефалита на фоне ВИЧ-инфекции [Текст] / Л. Л. Корсунская, С. В. Шиян // Міжнар. неврол. журнал. – 2008. – № 6. – С. 131–135.

19. Корсунська, Л. Л. Перебіг туберкульозу оболонок мозку і центральної нервової системи по типу гострого порушення мозкового кровообігу у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією [Текст] / Л. Л. Корсунська, С. В. Шиян // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13. – № 1. – С. 153–155.

20. Критерії діагностики туберкульозу за морфологічними даними [Текст] / Є.І. Суслов [та ін.] // Укр. пульмон. журнал. – 2008. – № 3. – С. 63–65.

21. Лекарственная устойчивость МБТ при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных в Санкт-Петербурге [Электронный ресурс] / А. М. Пантелеев [и др.] // Сайт Пантелеева А. М. – Текст. дан. – Режим доступа: <http://tb-hiv.ru/publikation/analiz2/>. – Загл. с экрана.

22. Лепшина, С. М. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты (профилактика, мониторинг, купирование) [Текст] / С. М. Лепшина, Е. В. Тищенко, О. В. Сердюк: метод. рекомендации. – Донецк, 2012. – С. 10-23.

23. Липидные нарушения у ВИЧ-инфицированных пациентов и их клиническое значение [Текст] / В. Н. Козько [и др.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2012. – № 3 (56). – С. 152–155.

24. Марченко, Н. А. Особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих залежно від стану імунної системи [Текст] / Н. А. Марченко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2 (13). – С. 59–65.

25. Мельник, В. М. Діагностика та лікування хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз [Текст] / В. М. Мельник, С. О. Черенько, Т. А. Александріна // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2005. – № 3–4. – С. 18–25.

26. Москаленко, В. Ф. Туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД [Текст] / В. Ф. Москаленко, Р. Г. Процюк: Навчальний посібник. – К. : Медицина, 2009. – 424с.

27. Наказ МОЗ України від 13.04.2007 № 182 «Про затвердження клінічного протоколу діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків» [Текст] .

28. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.05.2008 № 276 «Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання - туберкульоз та ВІЛ-інфекцію» [Текст].

29. Наказ МОЗ України від 12.07.2010 № 551 «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [Текст].

30. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.2012 № 1091 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі» [Текст].

31. Наукові підходи до вирішення проблем туберкульозу [Текст] / Ю.І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич [та ін.] // Укр. пульмон. журнал. – 2013. – № 2. – С. 5–14.

32. Новицкая, О. Н. Проблемы лечения ВИЧ-положительных больных с генерализованным туберкулезом и поражением оболочек головного мозга [Электронный ресурс] / О. Н. Новицкая. – Текст. дан. – . – Режим доступа: http://arhiv.oodvrs.ru/article/index.php?id_article=595&id_page=21. – Загл. с экрана.

33. Одинак, М. М. Клиническая диагностика в неврологии: руководство для врачей [Текст] / М. М. Одинак, Д. Е. Дыскин. – СПб. : Спец. лит., 2007. – 528 с.

34. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю. Е. Лях [и др.]. – Донецк: Папакица Е. К., 2006. – 214 с.

35. Особенности распространения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Иркутской области [Текст] / О. Н. Новицкая [и др.] // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 1. – С. 56–64.

36. Панасюк, О. В. Інфузійна терапія при туберкульозному менінгоенцефаліті [Текст] / О. В. Панасюк, В. О. Панасюк, О. О. Петренко // Укр. хіміотерапевт. журнал. – 2008. – № 1–2. – С. 271–273.

37. Панкратова, Л. Э. Течение туберкулезного менингита в современных условиях [Текст] / Л. Э. Панкратова, Н. Е. Казимирова, И. Л. Волчкова // Рос. мед. журнал. – 2009. – № 1. – С. 49–52.

38. Пантелеев, А. М. К вопросу о генерализации туберкулеза у ВИЧ-инфицированных [Текст] / А. М. Пантелеев // Альманах «Инфекционные болезни – 2007». – СПб., 2008. – С. 165–169.

39. Пантелеев, А. М. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных [Текст] / А. М. Пантелеев, Т. А. Савина, Т. Ю. Супрун // Социально значимые инфекции. – СПб., 2007. – С. 35–36.

40. Пантелеев, А. М. Синдром иммунной реактивации у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом [Текст] / А. М. Пантелеев // Мат. научно-практической конференции с международным участием «Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией». – Москва, 18–19 апреля 2007 г. – С. 68–69.

41. Петренко, В. І. Сучасний погляд на проблему поєднаної потрійної інфекції: туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В і С [Текст] / В. І. Петренко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 5–12.

42. Петренко, В. І. Актуальні питання діагностики та лікування позалегеневого туберкульозу [Текст] / В. І. Петренко, Л. Д. Тодоріко, А. В. Бойко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 3 (14). – С. 84–94.

43. Полный справочник невропатолога [Текст] / Под ред. Ю. Ю. Елисеева. – М.: Эксмо, 2007. – 544 с.

44. Процюк, Р. Г. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД [Текст] / Р. Г. Процюк // Укр. пульмон. журнал. – 2007. – № 4. – С. 9–13.

45. П'ятночка, І. Т. Біохімічні показники крові у хворих на туберкульоз легень у процесі хіміотерапії [Текст] / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, В. І. П'ятночка // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 46–49.

46. Світлична, Т. Г. Ефективність лікування та якість життя хворих на СНІД-асоційований туберкульоз з вираженим імунodefіцитом [текст]: автореф.

дис. ... канд. мед. наук: 14.01.26 / Тетяна Геннадіївна Світлична. – К., 2009. – 24 с.

47. Сивак, В. В. Результаты исследования некоторых биохимических показателей крови у ВИЧ-инфицированных женщин, находящихся в пенитенциарной системе [Текст] / В. В. Сивак, В. В. Тертышникова // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 7. – С. 45–47.

48. Солодун, Ю. В. Особенности морфологических проявлений туберкулезной инфекции у больных наркоманией в сочетании с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Ю. В. Солодун, М. В. Воронцова // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 63–66.

49. Судаков, К. В. Системные механизмы саморегуляции здоровья [Электронный ресурс] // К. В. Судаков // Вестник Международной академии наук. Русская секция. – 2012. – № 2. – С. 13–19. – Режим доступа: http://www.heraldrsias.ru/download/articles/00_Sudakov.pdf. – Загл. с экрана.

50. Сучасні методи бактеріологічної діагностики туберкульозу і визначення медикаментозної стійкості збудника до антимікобактеріальних препаратів [Текст] / О. А. Журило [та ін.] // Укр. пульмон. журнал. – 2009. – № 1. – С. 8–12.

51. Теоретические и практические аспекты автоматизированной информационной системы «Депрессии». Серия «Очерки биологической и медицинской информатики» [Текст] / В. Н. Казаков [и др.]. – Донецк: ДонГМУ, 2001. – 160 с.

52. Тодоріко, Л. Д. Поширеність та клінічно-імунологічні особливості поєднання туберкульозу та ВІЛ/СНІДу на Буковині [Текст] / Л. Д. Тодоріко, О. В. Підвербецька, А. В. Бойко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 90–98.

53. Туберкульоз позалегеневої локалізації [Текст] / Юрій Іванович Фещенко [та ін.]. – К. : Логос, 1998. – 378 с.

54. Фещенко, Ю. І. Основи клінічної фтизіатрії: керівництво для лікарів. В 2 т. [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, І. Г. Ільницький. – К. ; Л. : Атлас, 2007. – 1176 с.

55. Филиппова, Т. П. Клинико-патоморфологические особенности туберкулеза центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных больных [Текст] / Т. П. Филиппова, О. Н. Новицкая, О. В. Каня // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2, Вып. 78. – С. 116–118.

56. Филиппова, Т. П. ВИЧ-ассоциированный туберкулез центральной нервной системы в регионе с высоким уровнем распространения туберкулеза и ВИЧ-инфекции [Текст] / Т. П. Филиппова, О. Н. Новицкая, Ю. Н. Быков, З. Х. Корнилова. – М., 2012. – С. 53–98.

57. Хіміорезистентний туберкульоз: поширеність та профіль стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів [Текст] / В. М. Мельник [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2013. – № 3. – С. 19–23.

58. Черний, В. И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики [Текст] / В. И. Черний, А. Н. Нестеренко // Внутрішня медицина. – 2007. – № 2 (Вип. 2). – С. 5–14.

59. Шиян, С. В. Факторы неблагоприятного исхода туберкулеза оболочек мозга и центральной нервной системы у ВИЧ-позитивных пациентов на основе многофакторного дисперсионного анализа [Текст] / С. В. Шиян // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 3 (25). – С. 85–88.

60. Шиян, С. В. Особливості перебігу туберкульозу оболонок мозку і центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.15 / С. В. Шиян. – Харків, 2009. – 24 с.

61. Шмери́га, Г. С. Особенности поражения нервной системы у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.12, 14.00.26 / Г. С. Шмери́га. – М., 2009. – 19 с.

62. Щелканова, А. И. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией [Текст] / А. И. Щелканова, А. В. Кравченко // Тер. архив. – 2004. – № 4. – С. 20–25.

63. Этиология и особенности течения менингитов и менингоэнцефалитов у больных со СПИДом [Текст] / Н. А. Гуменюк [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 1. – С. 44–48.

64. Abnormalities of erythropoiesis during HIV-1 disease: a longitudinal analysis [text] / A. Costantini [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2009. – № 1, Vol. 52. – P. 70–74.

65. A comparative study of CD4 positive lymphocyte count and the ESR of HIV sero-positive patients at University of Port Harcourt Teaching Hospital [Text] / O. A. Ejele [et al.] // Pioneer Med. J. Umuahia. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 13–21.

66. Active case finding of tuberculosis in Europe: a Tuberculosis Network European Trials Group (TBNET) survey [Text] / G. H. Bothamley [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – P. 1023–1030.

67. A Comparative Study on Symptoms and Microbiological Status of Tuberculosis in HIV Positive Persons [Text] / Jayant B. Chauhan [et al.] // Nat. J. Med. Res. – 2014. – Vol 4 (1). – P. 23–26.

68. Aetiology, Clinical Presentation, and Outcome of Meningitis in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus and Tuberculosis [Electronic recourse] / Smita Bhagwan [et al.] // AIDS Research and Treatment / <http://dx.doi.org/10.1155/2011/180352>. – 2011.

69. Anemia and iron homeostasis in a cohort of HIV-infected patients in Indonesia [Electronic resource] / Rudi Wisaksana [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2011. – № 11. – <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/213>.

70. Anemia in adults with tuberculosis is associated with HIV and anthropometric status in Dar es Salaam, Tanzania [Text] / E. Saathoff [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – Vol. 15, Is. 7. – P. 925–932.

71. A randomized controlled trial of standard versus intensified tuberculosis diagnostics on treatment decisions by physicians in Northern Tanzania [Electronic recourse] / Elizabeth A. Reddy [et al.] // BMC Infectious Diseases: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/89>. – 2014

72. Assay for *Mycobacterium tuberculosis* DNA: Clinical Application for Diagnosis of Tuberculous Meningitis [Text] / T. Takahashi [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2008. – № 46. – P. 1698–1707.

73. Bacterial and Mycobacterial Meningitis in HIV-Positive Compared with HIV-Negative Patients in an Internal Medicine Ward in Libreville, Gabon [Text] / Madeleine Okome Nkoumou [et al.] // JAIDS. – 2003. – Vol. 32, Is. 3. – P. 345–346.

74. Breen, R. A. How good a systemic symptoms and blood inflammatory markers at detecting individuals with tuberculosis [Text] / R. A. Breen [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Diseases. – 2008. – Vol. 12, № 1. – P. 44–49.

75. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children [Text] / Guy Thwaitesa [et al.] // Journal of infection. – 2009. – Vol. 59, Is. 3. – P. 167–187.

76. Bychkov, A. V. Postmortem Investigations Following Human Immunodeficiency Virus Infection [Text] / Andrey V. Bychkov, Alexander E. Dorosevich, Jimson W. D'souza // Int. J. Collab. Research on Int. Med. & Public Health. – 2009. – Vol. 1, № 2. – P. 28–46.

77. Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects [text] / R. B. Rock [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. – 2008. – № 21. – P. 243–261.

78. Cerebrospinal Fluid Analysis [Text] / A. Dean [et al.] // Am. Fam. Physician. – 2003. – Vol. 68 (6). – P. 1103–1109.

79. Characteristics of tuberculous meningitis in HIV-infected patients [internet-recourse] / A. Hristea [et al.] // Journal of the International AIDS Society: <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18413>, 2012.

80. Clinical management of tuberculous meningitis: experiences of 42 cases and literature review [Text] / Hai-Ying Yu [et al.] // Neurological Sciences. – 2014. – Vol. 35, Is. 2. – P. 303–305.

81. Cohen, K. Management of individuals requiring antiretroviral therapy and TB treatment [Text] / Karen Cohen, Graeme Meintjes // Current Opinion in HIV and AIDS. – 2010. – Vol. 5, Is. 1. – P. 61–69.

82. Comparison of diagnostic criteria of tuberculous meningitis in human immunodeficiency virus-infected and uninfected children [Text] / E. M. van der Weert [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2006. – Vol. 25, № 1. – P. 65–69.

83. Corticosteroids for bacterial meningitis [Text] / E. D. Chan [et al.] // *NEJM.* – 2008. – Vol. 358. – P.1399–1400.

84. Crane, M. Human immunodeficiency virus infection and the liver [Text] / Megan Crane, David Iser, Sharon R. Lewin // *World J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 91–98.

85. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis [Text] / N. T. Nhu [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2014. – Vol. 52, Is.1. – P. 226–233.

86. Declining prevalence of drug-resistant tuberculosis among HIV/tuberculosis co-infected patients receiving antiretroviral therapy [Text] / S. Sungkanuparph [et al.] // *J. Med. Assoc. Thailand.* – 2007. – Vol. 90, № 5. – P.884–888.

87. Detection of mycobacterial antibodies in serum samples by enzyme linked immunosorbent assay [Text] / S. N. Sooraj [et al.] // *Afr. J. Biotechnol.* – 2011. – № 10. – P. 16012–16015.

88. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults [Text] / G. E. Thwaites [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351(17). – P. 1741–1751.

89. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features [Text] / G. E. Thwaites [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360, Is. 9342. – P. 1287–1292.

90. Diagnosis of Central Nervous System Tuberculosis by T-Cell-Based Assays on Peripheral Blood and Cerebrospinal Fluid Mononuclear Cells [Text] / S. H. Kim [et al.] // *CVI.* – 2008. – № 15. – P. 1356–1362.

91. Diagnosis of Tuberculous Meningitis Due to Detection of ESAT-6-Specific Gamma Interferon Production in Cerebrospinal Fluid Enzyme-Linked Immunospot Assay [Text] / S. Murakami [et al.] // *CVI.* – 2008. – № 15. – P. 897–899.

92. Diagnostic accuracy of interferon gamma-induced protein 10 for tuberculosis: a meta-analysis [Text] / Shu-Jin Guo [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 7(1). – P. 93–100.

93. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis [Text] / F. X. Blanc [et al.] // *Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, Is. 16. – P. 1471–1481.

94. Early Antiretroviral Therapy during Tuberculosis Treatment Improves Survival [internet resource] // HIV and Hepatitis.com Coverage of the XVIII International AIDS Conference, July 18–23, 2010, Vienna, Austria.

95. Effect of antituberculosis drug resistance on response to treatment and outcome in adults with tuberculous meningitis [Text] / G. E. Thwaites [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 192. – P. 79–88.

96. Emily, L. Ho. Altered Mental Status in HIV-Infected Patients [Text] / L. Ho Emily, Cheryl A. Jay // *Emerg. Med. Clinics of North America.* – 2010. – Vol. 28, Is. 2. – P. 311–323.

97. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa [Text] / N. R. Gandhi [et al.] // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 1575–1580.

98. Factors associated with mortality among HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy in southern India [Text] / N. Kumarasamy [et al.] // *Int. J. Inf. Dis.* – 2010. – Vol. 4, Is. 2. – P. 127–131.

99. Forssbohm, M. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany [Text] / M. Forssbohm [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 99–105.

100. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome [Text] / S. Marais [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2013. – Vol. 56, Is. 3. – P. 450–460.

101. Garg, R. K. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus [Text] / R. K. Garg, M. K. Sinha // *J. Neurol.* – 2011. – Vol. 258(1). – P. 3–13.

102. Haematological changes in HIV infection with correlation to CD4 cell count [Electronic resource] // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3433730/> – Mar 31, 2012.

103. Hematological profile of HIV patients in relation to immune status – a hospital-based cohort from Varanasi, North India [Text] / Suresh Venkata Satya Attili [et al.] // *Turk. J. Hematol.* – 2008. – № 25. – P. 13–19.

104. HIV-Associated Central Nervous System Disease in Patients Admitted at the Douala General Hospital between 2004 and 2009: A Retrospective Study [Electronic recourse] / H. N. Luma [et al.] // *AIDS Research and Treatment.* – 2013. – <http://dx.doi.org/10.1155/2013/709810>.

105. HIV-1 drug resistance in antiretroviral-naive individuals with HIV-1-associated tuberculous meningitis initiating antiretroviral therapy in Vietnam [Electronic recourse] / V. P. Thao [et al.] // *Antivir. Ther.:* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473024>. – Mar, 2012.

106. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients [Text] / A. Venkataramana [et al.] // *Neurology.* – 2006. – № 67. – P. 383–388.

107. Improved Diagnostic Evaluation of Suspected Tuberculosis [Text] / D. P. S. Dosanjh [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148, № 5 – P. 325–336.

108. Influence of antituberculosis drug resistance and *Mycobacterium tuberculosis* lineage on outcome in HIV-associated tuberculous meningitis [Text] / Dau Quang Tho [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 2012. – Vol. 56, № 6. – P. 3074–3079.

109. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial [Text] / Rovina Ruslami [et al.] // *Lancet Inf. Dis.* – 2013. – Vol. 13, Is. 1. – P. 27– 35.

110. Kinnman, J. Characterization of antibody activity in oligoclonal immunoglobulin G synthesized within the central nervous system in a patient with tuberculous meningitis [Text] / J. Kinnman, H. Link, A. Fryden // *J. Clin. Microbiol.* – 1981. – Vol. 13, № 1. – P. 30–35.

111. Knechel, N. A. Tuberculosis: Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis [Text] / N. A. Knechel // Crit. Care Nurse. – 2009. – Vol. 29, № 2. – P. 34–43.

112. Kruijschaarl, M. E. Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999–2006 [Text] / M. E. Kruijschaarl, I. Abubakar // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – P. 1090–1095.

113. Lawn, Stephen D. Poor Prognosis of HIV-Associated Tuberculous Meningitis Regardless of the Timing of Antiretroviral Therapy [Text] / Stephen D. Lawn, Robin Wood // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 52, Is. 11. – P. 1384–1387.

114. Lawn, Stephen D. Isoniazid resistance and death in patients with tuberculous meningitis: retrospective cohort study [Text] / S. D. Lawn, L. G. Bekker, R. F. Miller // BMJ. – 2010. – Vol. 341. – P. 4451.

115. Macronutrients and HIV/AIDS: a review of current evidence Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: Evidence, lessons and recommendations for action Durban, South Africa [Text] // Department of Nutrition for Health and Development, World Health Organization. – 10–13 April 2005. – P. 4–10.

116. Manifestations and outcome of extra-pulmonary tuberculosis: impact of human immunodeficiency virus co-infection [Text] / A. Kwara [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – № 5. – P. 485–493.

117. Marx, Grace E. Tuberculous Meningitis: Diagnosis and Treatment Overview [internet-recourse] / Grace E. Marx, Edward D. Chan // Tuberculosis Research and Treatment <http://dx.doi.org/10.1155/2011/798764>. – 2011.

118. Mendelson, M. Diagnosing tuberculosis in HIV-infected patients: challenges and future prospects [internet-resource] / Marc Mendelson // British Medical Bulletin. – <http://bmb.oxfordjournals.org/cgi/content/full/ldm009v1> – 2007.

119. Metabolic abnormalities and viral replication are associated with biomarkers of vascular dysfunction in HIV-infected children [Text] / T. I. Miller [et al.] // HIV Med. – 2012. – № 5. – P. 264–275.

120. Moghtaderi, A. Cranial nerve palsy as a factor to differentiate tuberculous meningitis from acute bacterial meningitis [Text] / A. Moghtaderi, R. Alavi-Naini, S. Rashki // *Acta Medica Iranica*. – 2013. – Vol. 51, Is. 2. – P. 113–118.

121. Mortality among HIV-Infected Patients in Resource Limited Settings: A Case Controlled Analysis of Inpatients at a Community Care Center [Text] / Nirmala Rajagopalan [et al.] // *Am. J. Inf. Dis.* – 2009. – № 3 – 226–231.

122. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries [Text] / P. Braitstein [et al.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 817–824.

123. M'rama, Jackson Ileri. Evaluation of full haemogram and CD4 counts in HIV infected patients and comparison of their use in monitoring antiretroviral regimen [internet-resource] / Jackson Ileri M'rama // <http://172.24.15.15:8080/etd/handle/123456789/935>. – August 18, 2011.

124. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series [Text] / D. J. Pepper [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 48 (11). – P. 96–107.

125. NIH-Funded Study Finds Early HAART during TB Treatment Boosts Survival Rate in People Co-Infected with HIV and TB [Electronic resource] // <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2010/Pages/camelia.aspx>. – July 22, 2010.

126. Paradoxical Worsening of Tuberculosis in HIV-Infected Persons [Text] / Karen A. Wendel [et al.] // *Chest*. – 2001. – Vol. 120, № 1. – P. 193–197.

127. Predictors of mortality in patients with meningeal tuberculosis [Text] Elizabeth Litta George [et al.] // *Neurology India*. – 2012. – Vol. 60, Is. 1. – P. 18–22.

128. Profile of hematological abnormalities of Indian HIV infected individuals [internet-resource] / Byomakesh Dikshit [et al.] // *BMC Blood Disorders*. – 2009. – № 9. – <http://www.biomedcentral.com/1471-2326/9/5>.

129. Pulmonary tuberculosis among people living with HIV/AIDS attending care and treatment in rural northern Tanzania [Text] / B. J. Ngowi [et al.] // *BMC Public Health*. – 2008. – Vol. 30, № 8. – P. 341.

130. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis [Text] / G. E. Thwaites [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – Is. 55(7). – P. 3244–3253.

131. Rapid Diagnosis of Tuberculous Meningitis by T Cell–Based Assays on Peripheral Blood and Cerebrospinal Fluid Mononuclear Cells [Text] / Sung Han Kim [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2010. – Vol. 50. – P. 1349–1358.

132. Redd, A. D. Infection of hematopoietic progenitor cells by HIV-1 subtype C, and its association with anemia in southern Africa [Text] / A. D. Redd, A. Avalos, M. Essex // *Blood.* – 2007. – Vol. 110, № 1. – P. 3143–3149.

133. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy [Text] / G. Santoro-Lopes [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34. – P. 543–546.

134. Relationship of interferon-gamma release assay results and tuberculin skin test results to numbers of circulating CD4 T-cells in HIV-infection [Text] / Leonhard Leidl [et al.] // *Tuberculosis and HIV co-infection: E-Communication Session*, 15th of September, 2009. – P. 573.

135. Risk factors and correlates for anemia in HIV treatment-naïve infected patients: a cross-sectional analytical study [Electronic resource] / Jose A. Mata-Maren [et al.] // <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/3/230>. – 20 August 2010.

136. Roca, B. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in adults in the province of Castellon, Spain: a retrospective study [Text] / B. Roocal, N. Tornador, E. Tornador // *Epidemiology and Infection.* – 2008. – Vol. 136. – P. 1455–1462.

137. Sazykin, V. Pathomorphologic peculiarities of tuberculosis of HIV-infected patients in the unfavorable epidemiologic conditions for both diseases [Text] / V. Sazykin, A. Mihailovskiy // *Vienna 2009 – Congress highlights: Clinical Problems.* – Vienna, 13 Sept. 2009. – P. 3320.

138. Schoeman, J. F. Tuberculous meningitis [Text] / J. F. Schoeman, P. R. Donald // *Handbook of Clinical Neurology* 2013. – P. 1135–1138.

139. Sharma, S. K. Extrapulmonary tuberculosis [Text] / S. K. Sharma, A. Mohan // Indian J. Med. Res. – 2004. – Vol. 120. – P. 316–353.

140. Sharma, S. K. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management [Text] / S. K. Sharma, A. Mohan, T. Kadiravan // Indian J. Med. Res. – 2005. – Vol. 121, № 4. – P. 550–567.

141. Sheu, J. J. Predictors for outcome and treatment delay in patients with tuberculous meningitis [Text] / J. J. Sheu, R. Y. Yuan, CCYang // Am. J. Med. Sci. – 2009. – Vol. 338(2). – P. 134–139.

142. Sooraj, S. Nath. Detection of Immune Complexes in CSF of Tuberculous Meningitis cases in correlation with Antibody Response [Text] / S. Nath Sooraj // Int. Res. J. Biological Sciences. – 2013. – Vol. 2, № 3. – P. 69–75.

143. Study of bone marrow changes in antiretroviral naive human immunodeficiency virus-infected anemic patients [Text] / Arindam Pande [et al.] // Indian J. Pathol. Microbiol. – 2011. – Vol. 54, Is. 3. – P. 542–546.

144. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy [Text] / Manosuthi W. [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2006. – Vol. 43. – P. 42–46.

145. Swaminathan S. HIV-Associated Tuberculosis: Clinical Update [Text] / Soumya Swaminathan, C. Padmapriyadarsini, G. Narendran // Clinical Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 50. – P. 1377–1386.

146. The clinical benefit of adjunctive dexamethasone in tuberculous meningitis is not associated with measurable attenuation of peripheral or local immune responses [Text] / C. P. Simmons [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 175. – P. 579–590.

147. Thwaites, G. E. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculous meningitis [Text] / GE Thwaites // Current Opinion in Neurology. – 2013. – Vol. 26 (3). – P. 295–300.

148. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis [Text] / M. E. Török [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 52 (11). – P. 1376–1385.

149. Treatment of intractable tuberculous meningitis using intrathecal isoniazid administration and steroid pulse therapy [Text] / I. Takahashi [et al.] // *Rinsho Shinkeigaku*. – 2012. – Vol. 52 (8). – P. 551–556.

150. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis [Text] / P. Nahid [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – P. 1199–1206.

151. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: meningitis a potentially life threatening manifestation [Text] / Upasna Agarwal [et al.] // *AIDS Res. Ther.* – 2012. – Vol. 9 (1). – P. 17.

152. Tuberculosis co-infection in HIV infected persons of Kathmandu [text] / G. P. Dhungana [et al.] // *Nepal. Med. Coll. J.* – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 96–99.

153. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research [Text] / Suzaan Marais [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 10, Is. 11. – P. 803–812.

154. Tuberculous meningitis: presentation, diagnosis and outcome in HIV-infected patients at the douala general hospital, cameroon: a cross sectional study [Electronic recourse] / Henry Namme Luma [et al.] // *AIDS Research and Therapy*. – <http://www.aidsrestherapy.com/content/10/1/16>. – June, 2013.

155. Tuberculous meningitis in adults – experience from Turkey [Text] / A. A. Cagatay [et al.] // *International Journal of Clinical Practice*. – 2004. – Vol. 58, Is. 5. – P. 469–473.

156. Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: comparison of cerebrospinal fluid findings [Text] / Diego Cecchini [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lungs Dis.* – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 269–271.

157. Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: a comparative study [Text] / J. C. E. Czyrko Ambrosioni [et al.] // *Abstract of 3d International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro*. – July 24–27, 2005. – P. 11.

158. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome [Text] / Diego Cecchini [et al.] // *AIDS*. – 2007 – Vol. 21, Is. 3. – P. 373–374.

159. Unexpected Pulmonary Involvement in Extrapulmonary Tuberculosis Patients [Text] / T. Parimon [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 134, № 3. – P. 589–594.

160. Urine for the diagnosis of tuberculosis: current approaches, clinical applicability, and new developments [Text] / Peter Jonathan [et al.] // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 2010. – Vol. 16, Is. 3. – P. 262–270.

161. Vascular endothelial growth factor in tuberculous meningitis. [Text] / U. K. Misra [et al.] // Int. J. Neurosci. – 2013. – Vol. 123 (2). – P. 128–132.

162. Vinnard C. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals [Text] / C. Vinnard, R. R. Macgregor // Current Opinion in HIV and AIDS. – 2009. – Vol. 6, Is. 3. – P. 139–145.

163. Yasar, K. K. Predictors of mortality in tuberculous meningitis: a multivariate analysis of 160 cases [Text] / K. K. Yasar, F. Pehlivanoglu, G. Sengoz // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14 (10). – P. 1330–1335.

164. Wisniewski, M. Henryk. Primary demyelination as a nonspecific consequence of a cell-mediated immune reaction [Text] / M. Henryk Wisniewski, Barry R. Bloom // J. Exper. Med. – 1975. – Vol. 141. – P. 346–359

165. Worsening and unmasking of tuberculosis in HIV-1 infected patients after initiating highly active anti-retroviral therapy in Uganda [Text] / Joshua Baalwa [et al.] // African Health Sciences. – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 190–195.