

На правах рукописи

НОВИЦКАЯ
Ольга Николаевна

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ПРОТЕКАЮЩЕГО НА
ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2014

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук Филиппова Татьяна Павловна;

доктор медицинских наук, профессор Быков Юрий Николаевич

Официальные оппоненты:

Стрельцова Елена Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия МЗ РФ, заведующая кафедрой фтизиатрии

Стаханов Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова МЗ РФ, заведующий кафедрой фтизиатрии

Савин Алексей Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова МЗ РФ, профессор кафедры неврологии лечебного факультета

Ведущая организация – ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ

Защита состоится «__» _____ 2014 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН по адресу: 107564, г.Москва, Яузская аллея, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН.

Автореферат разослан «__» _____ 2013 г.

**Ученый секретарь
диссертационного Совета**
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Туберкулез (ТБ) является одной из главных медицинских и социальных проблем во всем мире (Б. Блум, 2002; М.И. Перельман, 2007; А.Г. Хоменко, 1996; Global tuberculosis report 2012; WHO, 2013). По оценкам экспертов ВОЗ, в 2011 г. в мире было зарегистрировано 8,7 млн. новых случаев заболевания и 1,4 млн. смертей от туберкулеза (Global tuberculosis report 2012, WHO, 2013).

Эпидемия туберкулёза в Российской Федерации, спровоцированная социальными переменами постсоветского периода, получила дальнейшее развитие в связи со стремительным распространением ВИЧ-инфекции (О.Б. Пикас, В.И. Петренко, 2011; Global tuberculosis report 2012, WHO, 2013). По данным ВОЗ, с середины первого десятилетия XXI века в РФ определяются самые высокие темпы роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией в мире (WHO Regional Office for Europe, 2009; Global tuberculosis report 2012, WHO, 2013). В публикациях Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом указывается, что в период с 1996 г. по 2012 г. количество больных ВИЧ-инфекцией в РФ увеличилось с 1062 до 703781 человек, то есть в 662,7 раза, в 2012г. в стране зарегистрировано 53616 новых случаев ВИЧ-инфекции (37,7 на 100 тыс.) и 90396 случаев смерти ВИЧ-инфицированных больных. Столь масштабное распространение вируса иммунодефицита, поражающего CD⁴⁺-лимфоциты – основные клетки противотуберкулёзной защиты организма человека - на территории с обширным резервуаром туберкулёзной инфекции, привело к формированию нового эпидемического процесса ВИЧ-ассоциированного туберкулёза (ВИЧ/ТБ) (З.Х. Корнилова и соавт., 2010).

Развитие эпидемии коинфекции ВИЧ/ТБ в России демонстрируется следующими фактами: на сегодняшний день туберкулёз как вторичное заболевание выявляется у 32-56% больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (Е.М. Белиловский и соавт., 2011; О.П. Фролова и соавт., 2011), и,

наоборот - около 10% новых случаев ВИЧ-инфекции регистрируется среди больных туберкулёзом (З.Х.Корнилова и соавт., 2010). Признаком эпидемии является и прогрессивное увеличение числа больных с сочетанной патологией, которое в 2010 г. составило 24963 человек, что в 1,2 раза больше чем в 2009 г. (20755 чел.) и в 1,5 раза больше чем в 2008 г. (16813 чел.) (О.П. Фролова и соавт., 2011). Немаловажным критерием эпидемического распространения коинфекции следует считать и сведения о том, что туберкулёз как причина летальных исходов определяется у 43 – 89% больных ВИЧ-инфекцией (И.В. Бабаева и соавт., 2010).

В последние годы в России наметилась тенденция к изменению характера эпидемии ВИЧ/ТБ из-за неуклонного роста количества больных с 4Б, 4В, 5 стадиями ВИЧ-инфекции, сопровождающимися выраженным иммунодефицитом (Л.А. Михайлова и соавт., 2010; И.Ерамова и соавт., 2006; М.И. Перельман, 2007). Отражением этой закономерности явилось увеличение доли полиорганных специфических процессов с поражением центральной нервной системы (ЦНС), которые протекают крайне тяжело, требуют длительного дорогостоящего лечения и, тем не менее, в 70-89% случаев завершаются смертельными исходами (В.Ю. Вигриянов и соавт., 2011; З.Х. Корнилова, 2010; Е.Е. Полушкина, 2007).

Низкая эффективность лечения ВИЧ/ТБ ЦНС, в первую очередь, обусловлена поздним выявлением больных, а длительный диагностический период - нетипичными клиническими проявлениями заболевания, интерпретация которых осложняется инверсией пробы Манту, нехарактерными изменениями в ликворе, отсутствием разработанных методов осуществления биопсии патологического материала из ЦНС (Ф.А. Батыров и соавт., 2007; Б.П. Богомолов, 2007; В.Н. Бондаренко, Д.Ю. Рузанов, 2008; А.М. Вишневская и соавт., 2011; Е.П. Декаденко, 2002; S. Andronikou et al., 2006; A. Bernaerts et al., 2003; M. Gheorghiu et al., 2008). До настоящего времени не сформулированы чёткие рекомендации по выбору режима химиотерапии и порядку сочетания противотуберкулёзных и

антиретровирусных препаратов при ВИЧ/ТБ ЦНС, что также снижает результаты терапии заболевания.

Вышесказанное свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения особенностей диагностики и лечения туберкулёза ЦНС, развивающегося в ассоциации с ВИЧ-инфекцией.

Эта проблема особенно актуальна для регионов с высоким уровнем распространения туберкулёза и ВИЧ-инфекции, к числу которых относится Иркутская область.

Вышеизложенное явилось основанием для следующей формулировки цели исследования.

Цель исследования

Совершенствование диагностики и повышение эффективности лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулёза центральной нервной системы путём изучения особенностей клинических, рентгенологических и лабораторных проявлений заболевания и разработка научно обоснованных подходов к выявлению и лечению этой категории больных.

Задачи исследования

1. Изучить закономерности распространения ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС в Иркутской области – регионе с высоким уровнем заболеваемости туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией.
2. Провести сравнительный анализ анамнестических, клинико-рентгенологических и бактериологических проявлений туберкулеза ЦНС, протекающего на фоне и без ВИЧ-инфекции.
3. Проанализировать особенности неврологического статуса и состава спинномозговой жидкости у больных туберкулёзом ЦНС, развивающимся в ассоциации с ВИЧ-инфекцией.
4. Изучить клинико-лабораторные проявления туберкулеза центральной нервной системы у больных с разной степенью ВИЧ-обусловленной иммунодепрессии.

5. Определить диагностическую информативность показателей, характеризующих отклонения уровней нейротропных аутоантител и прижизненной гистологической верификации материала, полученного при стереотаксической биопсии головного мозга у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом ЦНС.
6. Изучить эффективность лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза центральной нервной системы и выявить влияющие на него факторы.
7. Разработать математический алгоритм выявления высокого риска развития туберкулёза ЦНС у больных туберкулёзом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна

Впервые показано, что наиболее неблагоприятным проявлением эпидемии коинфекции ВИЧ-ассоциированного туберкулёза (ВИЧ/ТБ) в Иркутской области является ежегодное увеличение удельного веса туберкулёза ЦНС.

Впервые показано, что клинико-лабораторные характеристики ВИЧ/ТБ ЦНС в значительной степени зависят от выраженности иммунодефицита.

Впервые показано, что морфологические проявления туберкулёзного воспаления в ЦНС утрачивают признаки специфичности на фоне иммунодефицита, поэтому результаты прижизненного гистологического исследования участков поражения ЦНС у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции необходимо анализировать в интеграции с анамнестическими, клиническими, рентгенологическими, бактериологическими и лабораторными данными.

Впервые обоснована предпочтительность использования в лечении ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС, развившегося в рамках обострения излеченного или находящегося в процессе лечения туберкулеза органов дыхания до определения лекарственной устойчивости возбудителя 4-го режима химиотерапии.

Впервые выявлены факторы, оказывающие неблагоприятное влияние на результаты лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС.

Впервые разработанный математический алгоритм выявления высокого риска развития туберкулёза ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов с ТОД даёт возможность адекватной коррекции терапии заболевания на субклинической стадии.

Практическая значимость

Применение стереотаксической биопсии головного мозга для прижизненной гистологической и микробиологической верификации материала позволяет повысить качество диагностики туберкулёза ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией.

Применение разработанного диагностического алгоритма выявления туберкулёза ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией способствует улучшению диагностики ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС.

Использование математического алгоритма определения вероятности развития туберкулёза ЦНС у больных с ВИЧ-ассоциированным ТОД сокращает диагностический этап заболевания.

Практическое применение данных о предпочтительности 4-го режима химиотерапии, в лечении ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС, развившегося в рамках обострения излеченного или находящегося в процессе лечения туберкулёза органов дыхания позволяет улучшить результаты терапии туберкулёза ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Современный этап развития эпидемии коинфекции ВИЧ/ТБ в Иркутской области - регионе с высокой распространённостью туберкулёза и ВИЧ-инфекции, характеризуется ежегодным возрастанием удельного веса полиорганных специфических процессов с поражением ЦНС.

2. ВИЧ-ассоциированный туберкулёз ЦНС развивается преимущественно на фоне генерализованного процесса с клиническими

проявлениями менингоэнцефалита, редким поражением черепно-мозговых нервов и тяжелой степенью нарушения сознания больных.

3. Прижизненная гистологическая верификация материала, полученная путем стереотаксической биопсии головного мозга, проводимая в интеграции с анамнестическими, клиническими, рентгенологическими, бактериологическими и лабораторными данными, позволяет повысить качество диагностики ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС.

4. При отсутствии возбудителя в мокроте и ликворе рациональное лечение ВИЧ/ТБ ЦНС, развившегося на фоне обострения туберкулеза органов дыхания складывается из использования 4-го режима химиотерапии в сочетании с ранним применением АРВТ. При наличии бактериовыделения или обнаружении возбудителя в ликворе лечение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза ЦНС должно производиться в соответствии со спектром лекарственной устойчивости: при отсутствии лекарственной устойчивости - 1 режим ХТ, при определении устойчивости - коррекция ХТ в соответствии с полученными результатами обследования.

5. Использование математического алгоритма выявления риска развития туберкулеза ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом органов дыхания позволяет сократить диагностический период заболевания и повысить эффективность его лечения.

Апробация работы

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании проблемной комиссии ИГМУ «Эпидемиология и инфекционные болезни» с участием кафедры нервных болезней. Материалы диссертации так же были представлены на заседаниях Общества фтизиатров Иркутской области (г. Иркутск, 2008-12 гг.), на 2-й Международной научно-практической конференции «Интегративный подход к вопросам туберкулёза и ВИЧ-инфекции» (г. Гомель, 12–13 мая 2011 г.), на 3-й городской научно-практической конференции по туберкулёзу и ВИЧ-инфекции (г. Иркутск, 14-15 мая 2011 г.), на 9-м съезде фтизиатров России (г. Москва, 1–3 июня 2011

г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы туберкулёза» (г. Иркутск, 30 июня – 1 июля 2011 г.), на 4-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией» (г. Москва, 24-25 октября 2011 г.), на международном российско-американском научно-практическом семинаре «Актуальные вопросы эпидемиологии, контроля, диагностики и лечения туберкулёза, в том числе – у больных ВИЧ-инфекцией» (г. Иркутск, 24-26 апреля 2012 г.), на областной конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения ВИЧ-инфекции» (г. Иркутск, 4 октября 2012 г.), на 1-м Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров России (г. Санкт-Петербург, 18-20 октября 2012 г.), на совместном заседании кафедр фтизиопульмонологии и нервных болезней ИГМУ.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность Иркутского областного противотуберкулёзного диспансера, а также используются в учебном процессе кафедры фтизиопульмонологии Иркутского государственного медицинского университета.

Изданы 3 пособия для врачей «Особенности клинических, рентгенологических и лабораторных проявлений туберкулёза центральной нервной системы, развивающегося на фоне ВИЧ-инфекции» (Иркутск, РИО ИГМАПО, 2012. – 57 с.), «Особенности комбинированного лечения туберкулёза центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией» (Иркутск, РИО ИГМАПО, 2012. – 28 с.), «Туберкулёз центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией» (Иркутск, «Мегапринт», 2013. – 86 с.), которые служат методической основой оказания лечебной помощи пациентам с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в противотуберкулезных учреждениях Иркутской области.

Получен патент на изобретение № 2487355, Российская Федерация; Способ определения риска развития туберкулёза центральной нервной системы у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом органов дыхания / Филиппова Т.П., Кочкин А.В., Новицкая О.Н., Быков Ю.Н. Загорская И.В.; заявитель и патентообладатель: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства и социального развития Российской Федерации (RU), Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (RU), заявка № 2011154421, дата регистрации 10 июля 2013 г.

Личный вклад автора

Основные данные, приведенные в диссертации, получены лично диссертантом, которой непосредственно были обследованы и пролечены больные, обобщены и проанализированы полученные результаты и подготовлены для представления на конференциях различных уровней и к публикациям.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 26 научных статей, в том числе 15 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертаций на соискание ученых степеней, 4 – в сборниках международных конференций, 2 – в сборниках всероссийских конференций с международным участием.

В соавторстве с профессором З.Х. Корниловой (ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН), опубликована монография: ВИЧ-ассоциированный туберкулез центральной нервной системы в регионе с высоким уровнем распространения туберкулеза и ВИЧ-инфекции /Т.П.Филиппова,

О.Н.Новицкая, Ю.Н.Быков, З.Х.Корнилова. - М.: Р.Валент, 2012.-132с.- 1000 экз.- ISBN 978-5-93439-403-6

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа изложена на 191 страницах машинописного текста, иллюстрирована 40 таблицами, 39 рисунками. Список литературы содержит 188 источников отечественных и 86 зарубежных авторов. и практические рекомендации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе Иркутского областного противотуберкулёзного диспансера (ИОПД). Обследовано 496 больных туберкулёзом лёгких в сочетании с поражением ЦНС и без него, протекающем как на фоне ВИЧ- инфекции, так и у не инфицированных ВИЧ лиц, в возрасте 18-60 лет, получавших стационарный курс противотуберкулёзного лечения.

Для изучения закономерностей распространения ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС в Иркутской области (задача 1) проанализированы данные статистических отчётных форм ИОПД за период 1998 - 2010 гг. в сравнении с показателями по Российской Федерации за аналогичный промежуток времени.

Изучение структуры смертности больных ВИЧ-инфекцией, также предусмотренное в задаче 1, осуществлялось на основании обобщения данных протоколов патологоанатомической экспертизы всех подвергшихся вскрытию в Иркутском областном патологоанатомическом бюро (ИОПАБ) умерших в 2005-2010 гг. больных ВИЧ-инфекцией.

Сравнительный анализ анамнестических, клинико-рентгенологических, бактериологических (задача 2), неврологических и лабораторных (задача 3) проявлений сочетанного и изолированного ТМ реализовался путём изучения результатов комплексного обследования 196 больных туберкулезом ЦНС в

ассоциации с ВИЧ-инфекцией (1 – основная - группа) и 44 больных с такой же специфической патологией без ВИЧ-инфекции (2 – группа сравнения).

Клинико-лабораторные проявления туберкулеза центральной нервной системы у больных с разной степенью ВИЧ-обусловленной иммунодепрессии (задача 4) были изучены у 118 больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания (1 – основная группа).

Для оценки информативности отклонения уровней нейротропных сывороточных аутоантител как критерия диагностики ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС (задача 5), при помощи набора реактивов «ЭЛИ-Нейро-Тест-12» производства Московской фирмы «Иммункулус» обследовано 100 человек - 30 больных ВИЧ/ТБ ЦНС (основная группа), 18 больных ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом органов дыхания (3 группа), 22 пациента с туберкулёзом органов дыхания без ВИЧ-инфекции (контроль 1) и 30 здоровых лиц (контроль 2).

Диагностическая значимость прижизненного гистологического исследования тканей ЦНС, полученных методом рамочной стереотаксической биопсии головного мозга (задача 5), изучена путём сопоставления патоморфологических, клинико-лабораторных и рентгенологических данных у 4 больных основной группы и у 4 больных с нетуберкулезной патологией ЦНС.

Оценка эффективности лечения и факторов, определяющих результативность терапии ВИЧ- ассоциированного туберкулеза центральной нервной системы (задача 6) проводились в рамках основной группы.

Алгоритм определения высокого риска развития туберкулёза ЦНС среди больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом органов дыхания (задача 7) был создан на основании результатов многофакторного статистического анализа 51-го параметра, полученного у 91 больного основной группы с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом ЦНС в сочетании с туберкулёзом лёгких и у 256 пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом органов дыхания без поражения ЦНС (3 группа).

Для отбора на исследование использован метод сплошной выборки с включением в разработку всех больных туберкулёзом ЦНС на фоне и без ВИЧ-инфекции, лечившихся в ИОПД в 1998-2010 гг., а также – всех больных с ВИЧ/ТБ ТОД, проходивших госпитальный этап лечения в отделении лёгочного туберкулёза №2 ИОПД в 2002-09 гг.

Изучаемые клинические (1, 2 и 3) группы больных и группы контроля (контроль 1 и контроль 2) не имели существенных различий по возрастному и социальному составу и характеризовались преобладанием молодых неработающих мужчин.

Обследование больных проводилось при поступлении в стационар и повторялось ежемесячно. Характер течения туберкулеза оценивался стандартными клиническими, клинико-неврологическими, рентгенологическими, бактериологическими, гематологическими, ультразвуковыми методами и результатами исследования ликвора.

Иммунологические исследования включали:

1. Оценку исходного и динамического количества CD^{4+} -лимфоцитов. Согласно приказу Минздравсоцразвития РФ №77 от 13 августа 2004 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией», исследования выполнялись у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом на базе лабораторного отделения Иркутского областного Центра СПИД. Для определения количества CD^{4+} -лимфоцитов использовался метод проточной цитофлюориметрии с моноклональными антителами.

Исходное количество CD^{4+} -лимфоцитов в периферической крови было изучено у 118 больных основной группы и у всех больных с ВИЧ/ТБ ТОД. В остальных случаях, в связи с тяжестью состояния и ранней смертью пациентов, это исследование не проводилось. У 130 больных определение CD^{4+} -лимфоцитов повторялось на фоне лечения каждые 2 месяца. Всего проанализировано 376 иммунограмм.

2. Определение отклонений в уровне аутоантител (ААТ) к собственным структурам нервной системы – проводилось при помощи набора реактивов

«ЭЛИ-Нейро-Тест-12» Московской фирмы «Иммункулус» (регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04554 от 23.03.2009 г.). Исследования проводились на базе Центральной научно - исследовательской лаборатории Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного последиplomного образования «Иркутская государственная медицинская академия последиplomного образования».

В состав набора входят антигенные компоненты: специфический белок аксонов NF-200, специфический белок филаментов астроцитов GFAP, Са-зависимый регулятор функций апоптоза и трофики серотонинергических нейронов S100, специфический антиген миелиновых оболочек аксонов MBP, специфический антиген вольтажзависимого Са-канала, глутаматные, дофаминовые, серотониновые, ГАМК-рецепторы нейромедиаторов, антигены двуспиральной ДНК и β 2-гликопротеина.

Оценка результатов осуществлялась на иммуноферментном анализаторе Multiskan EX, Termo Electron Corporation (Финляндия). Рассчитывалось нормализованное отклонение оптической плотности каждого анализируемого образца сыворотки крови со всеми используемыми антигенами от среднепопуляционных (контрольных) значений.

Полученные результаты были представлены в цифровом отображении - при возрастании по отношению к контрольному уровню со знаком «+», при снижении по сравнению с контролем - со знаком «-».

Отклонения в пределах от -20 до +10 условных единиц расценивались как нормальные соотношения в содержании соответствующих ауто-АТ-маркеров, а выходящие за эти пределы значения ААТ - как характеристики изменённого уровня аутоантителопродукции.

Метод рамочной стереотаксической биопсии головного мозга относится к категории диагностических малоинвазивных нейрохирургических вмешательств, поэтому осуществлялся специалистами соответствующего профиля на базе отделения нейрохирургии Иркутской областной клинической больницы. Гистологическое исследование

полученного материала проводилось в Иркутском областном патологоанатомическом бюро.

В соответствии с положениями Приказа МЗ и СР Российской Федерации от 21 марта 2003 года № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», для лечения больных анализируемых групп использовалась этиотропная химиотерапия по «1», «2а», «2б» или «4» режимам (РХТ), которые назначались по показаниям, предусмотренными в Приказе.

АРВП в период стационарного лечения были впервые назначены 13-ти больным основной группы - 5-ти пациентам с тяжёлым иммунодефицитом (через 2 недели от начала ПТТ) и 8-ми пациентам с умеренной иммуносупрессией (в течение первых 2-х месяцев госпитализации). Использовались комбинации препаратов: НИОТ, ННИОТ и ИП в различных сочетаниях, чаще - вирамун+видекс+зерит, эпивир+никавир+стокрин, комбивир+вирамун, вирасепт+зерин+тимазид, калетра+мулис+пиковир+реатард.

Для определения эффективности комбинированной противотуберкулёзной и антиретровирусной терапии были сформированы однородные группы сравнения путем подбора получавших и не получавших АРВТ пар больных с тяжёлой и умеренной иммунодепрессией по принципу критериев включения - исключения. Критериями включения явились пол, возраст, клиническая форма туберкулеза ЦНС, степень нарушения сознания на момент госпитализации. К критериям исключения отнесены крайняя тяжесть состояния больных, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Эффективность лечения пациентов с туберкулезом ЦНС в целом оценивалась по показателю летальности.

Статистические методы включали обработку полученных в исследовании результатов при помощи пакета прикладных программ «STASTICA 6.0». Производился расчет средних значений, средне-квадратичного отклонения, ошибки средних величин показателей, анализ

корреляционных связей между изучаемыми параметрами. Для определения достоверности различий показателей использовался t-критерий Стьюдента (различия считались достоверными при $p < 0,05$). Для создания алгоритма выделения высокого риска развития туберкулёза ЦНС у больных с ВИЧ-ассоциированным ТОД применялся многофакторный дисперсионный анализ 51-го параметра, полученного при обследовании больных. При оценке отклонений оптической плотности в уровне нейротропных аутоантител использовался однофакторный непараметрический дисперсионный анализ. Для апостериорного сравнения групп применялся критерий Данна.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиология ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Иркутской области

Проведённое исследование показало, что за последние 20 лет заболеваемость туберкулёзом в регионе увеличилась с 36,9 до 147,3 на 100 тыс. населения. Распространённость и смертность от туберкулёза за этот отрезок времени возросли в 1,5 и в 4 раза, соответственно (до 395,8 и 44,1 на 100 тыс., соответственно).

В течение ряда лет область занимает одно из ведущих мест среди территорий РФ и по распространённости ВИЧ-инфекции, что привело к формированию эпидемии коинфекции ВИЧ/ТБ. О сопряжённости двух эпидемических процессов свидетельствует близкая по направленности динамика заболеваемости туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией (рис. 1), высокий уровень корреляционной зависимости ($r = +0,65$) между этими показателями и прогрессирующий рост заболеваемости коинфекцией ВИЧ/ТБ. В регионе отмечается быстрое нарастание распространённости сочетанной инфекции, которая в период с 2001 по 2010 гг. увеличилась в 26,5 раза и достигла уровня 55,2 на 100 тыс., в 3 раза превысив средний показатель по стране (рис. 2). В 2010 г. среди впервые выявленных в области больных туберкулёзом 14,8% были инфицированы вирусом иммунодефицита.

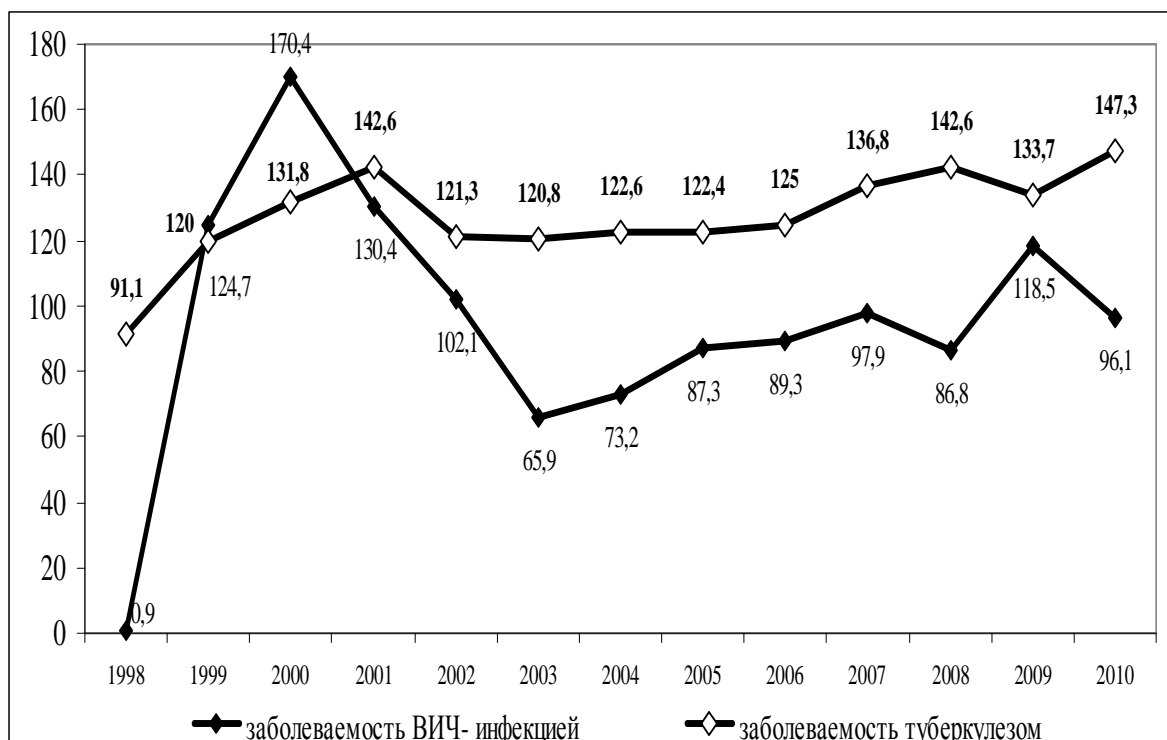


Рис. 1. Динамика заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в Иркутской области (на 100 тыс.) в 1998 – 2010 гг.

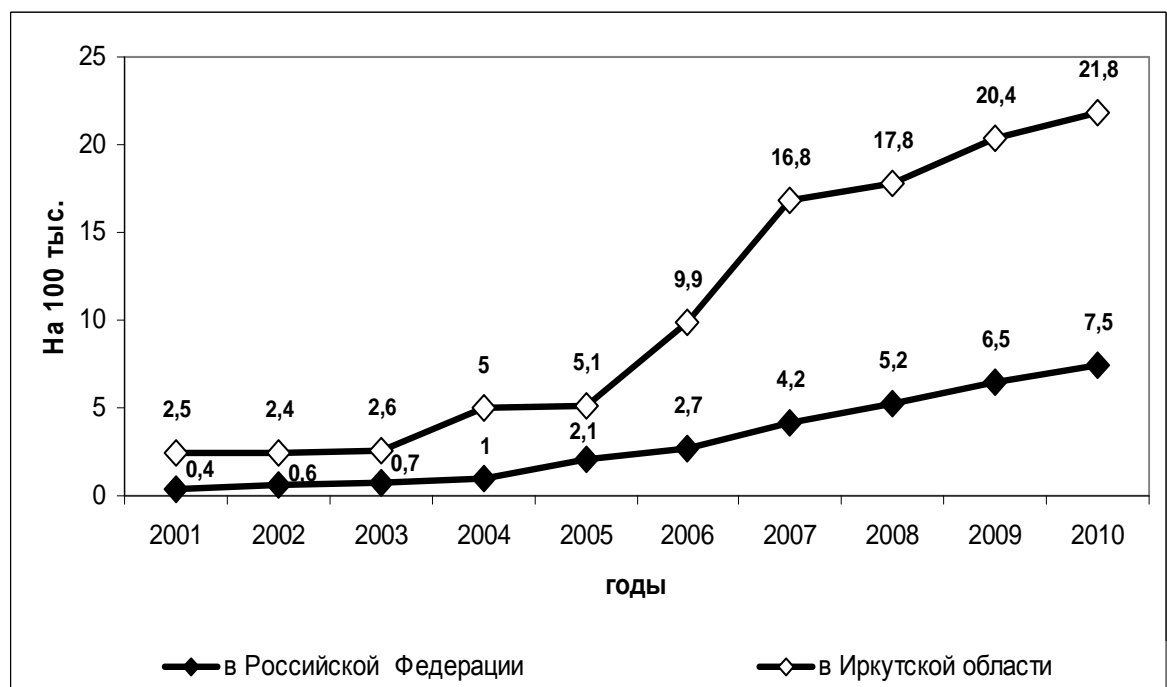


Рис. 2. Динамика заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в Иркутской области (на 100 тыс.) в 2001-2010 гг.

Активное развитие эпидемии коинфекции ВИЧ/ТБ закономерно сопровождается повышением смертности больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом, которая в области рассчитывается с 2005 г. и за последующие 6 лет увеличилась в 15 раз – до 16,4 на 100 тыс., что составляет 37,2% от показателя общей смертности больных туберкулёзом в регионе за 2010 год.

Длительный период распространения вируса иммунодефицита, наличие корреляционной связи между заболеваемостью туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, а также прогрессивное возрастание смертности от коинфекции ВИЧ/ТБ являются косвенными признаками расширения контингента больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции.

Отражением кумуляции больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции в регионе является возрастание удельного веса туберкулёза ЦНС в структуре внеторакальных локализаций заболевания.

В целом по области, удельный вес туберкулёза ЦНС среди внелёгочных форм заболевания увеличился за последние 6 лет в 3,4 раза, достигнув максимального значения 29,5% в 2009 г. и оставаясь высоким в 2010 г. (25,5%). Число стационарных больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией было максимальным в 2010 г., когда составило 32,6% от всех пролеченных в учреждении больных, причём почти 1/4 часть этой группы была представлена туберкулёзом ЦНС. Тяжесть течения ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС является причиной высокой летальности, которая более чем в 2 раза превышает этот показатель среди всех ВИЧ-инфицированных больных туберкулёзом, проходивших госпитальный этап лечения в ИОПД.

Удельный вес туберкулёза ЦНС в структуре смертности больных ВИЧ-инфекцией за последние 6 лет увеличился в 4,6 раза, достигнув 32,7%. В совокупности за последние 6 лет среди заболеваний нервной системы, вызвавших летальность больных ВИЧ-инфекцией, лидирующие позиции занимает туберкулёз ЦНС (70,7%), значительно реже встречаются герпетический (13,2%), криптококковый (4,7%), кандидозный (3,2%)

менингиты, токсоплазмоз головного мозга (2,3%) и поражения ЦНС неустановленной этиологии.

Таким образом, напряжённая эпидемиологическая обстановка по туберкулёзу в Иркутской области в значительной мере обусловлена влиянием эпидемии ВИЧ-инфекции. Наиболее неблагоприятным проявлением этой тенденции явилось увеличение удельного веса ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС в структуре заболеваемости и смертности от туберкулёза.

Особенности анамнестических, клинических и бактериологических характеристик туберкулеза центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией

Был проведён сравнительный анализ анамнестических, клинико-рентгенологических и бактериологических данных у 196 больных ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом ЦНС (1 – основная, группа) и у 44 больных туберкулёзом ЦНС без ВИЧ-инфекции (2 – группа - сравнения).

Исследование показало, что наличие ВИЧ-инфекции и особенности сопутствующей патологии у больных 1 группы в значительной степени были обусловлены пристрастием к потреблению инъекционных наркотиков, которое выявлено у $80,6 \pm 2,8\%$ пациентов этой группы и только у $6,8 \pm 4,0\%$ больных 2 группы ($p < 0,001$).

Около половины больных со специфическим ВИЧ-ассоциированным поражением ЦНС ранее лечились по поводу туберкулеза легких, в то время как в группе сравнения таких эпизодов было значительно меньше ($49,5 \pm 3,6\%$ и $20,5 \pm 6,0\%$, соответственно, $p < 0,05$). Только у больных 1 группы в анамнезе отмечена инверсия результатов пробы Манту, когда положительная ранее реакция трансформировалась в отрицательную ($10,2 \pm 2,2\%$).

Средняя продолжительность продромального периода заболевания в группах составила $2,4 \pm 0,17$ и $3,3 \pm 0,56$ месяцев, соответственно, и не имела существенных межгрупповых различий ($p > 0,05$). Примерно у 1/3 больных обеих групп отмечено пролонгирование этого периода до 6 месяцев и более,

в течение которых у пациентов регистрировалась стойкая субфебрильная или фебрильная температура тела, и они неоднократно обращались в медицинские учреждения, где наблюдались с диагнозом «лихорадка неясного генеза». Острое начало заболевания, зарегистрированное у 2 больных с ВИЧ-инфекцией, не определялось среди пациентов группы сравнения.

В клинической структуре поражений ЦНС в обеих группах превалировал туберкулёзный менингит, который чаще определялся у больных 2 группы ($63,3 \pm 3,4\%$ и $86,4 \pm 5,0\%$, соответственно, $p < 0,05$). В то же время, у достоверно большего числа больных 1 группы был диагностирован туберкулёзный менингоэнцефалит - наиболее тяжёлая специфическая патология ЦНС ($33,7 \pm 3,4\%$ и $4,6 \pm 3,0\%$, соответственно, $p < 0,05$). Значительно реже регистрировались туберкулёзный менингомиелит, менингоэнцефаломиелит и, среди больных ВИЧ-инфекцией - туберкулёмы головного мозга (табл. 1). В группах преобладали сочетанные туберкулёзные процессы, однако изолированная патология ЦНС чаще встречалась во 2 группе ($3,6 \pm 1,3\%$ и $15,9 \pm 6,0\%$, соответственно, $p < 0,05$), а генерализованные процессы с тремя и более локализациями туберкулёза – на фоне ВИЧ-инфекции ($41,3 \pm 3,5\%$ и $20,5 \pm 6,0\%$, соответственно, $p < 0,05$). В целом, в 1 группе большинство составили больные с туберкулёзом 3,0 \pm 0,1 органов, во 2 группе – со специфической патологией в 2,2 \pm 0,1 органах ($p < 0,05$).

Таблица 1

Клиническая структура туберкулёза ЦНС у больных 1 и 2 групп

Клиническая форма туберкулёза ЦНС	1 группа n=196		2 группа n=44	
	n	%	n	%
Менингит (1)	124	$63,3 \pm 3,4$	38	$86,4 \pm 5,0^*$
Менингоэнцефалит (2)	66	$33,7 \pm 3,4$	2	$4,6 \pm 3,0^*$
Менингомиелит (3)	1	$0,5 \pm 0,5$	3	$6,7 \pm 4,0$
Менингоэнцефаломиелит (4)	4	$2,0 \pm 1,0$	1	$2,3 \pm 2,0$
Туберкулемы мозга (5)	1	$0,5 \pm 0,5$	0	0

*- межгрупповые различия достоверны

Поражение внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов достоверно чаще регистрировалось в 1 группе ($17,9 \pm 2,7\%$ и $2,3 \pm 2,0\%$, соответственно, $p < 0,05$), занимая второе место после лёгочных процессов ($22,5 \pm 3,0\%$ и $2,3 \pm 2,0\%$, соответственно, $p < 0,05$). У существенно большего числа больных с ВИЧ-инфекцией выявлялись специфические процессы в печени ($10,2 \pm 2,2\%$ и $2,3 \pm 2,0\%$, соответственно, $p < 0,05$), селезенке ($16,8 \pm 2,7\%$ и $6,4 \pm 2,7\%$, соответственно, $p < 0,05$) и плевре ($18,9 \pm 2,8\%$ и $6,8 \pm 4,0\%$, соответственно, $p < 0,05$).

подавляющее большинство туберкулёза органов дыхания (ТОД) в обеих группах составили процессы с тотальным поражением лёгких ($84,4 \pm 3,0\%$ больных в 1 группе и $80,1 \pm 7,0\%$ во 2 группе), но деструкция лёгочной ткани достоверно чаще определялась у больных 2 группы ($20,4 \pm 3,3\%$ и $70,3 \pm 8,0\%$, $p < 0,05$).

Почти у половины больных обеих групп в мокроте обнаруживались МБТ ($49,0 \pm 4,1\%$ больных с поражением легких 1 группы и $63,9 \pm 8,0\%$ больных 2 группы, $p > 0,05$), в большинстве представленные лекарственно-устойчивыми штаммами ($87,0 \pm 4,0\%$ в 1 группе и 100% в 2 группе, $p > 0,05$). МЛУ МБТ определялись только у пациентов с ВИЧ-инфекцией ($40,3 \pm 6,0\%$ и 0% , $p < 0,05$).

У 181 (92,3%) больного 1 группы определялись вторичные ВИЧ-ассоциированные заболевания: в 178 (90,8%) случаях - кандидоз слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, в 3 (1,5%) случаях - пневмоцистная пневмония, которые не встречались во 2 группе. У $67,9 \pm 3,3\%$ больных 1 группы были диагностированы вирусные гепатиты, которые во 2 группе встречались лишь у $4,6 \pm 3,0\%$ больных ($p < 0,001$).

Таким образом, для ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС по сравнению с туберкулёзом той же локализации без ВИЧ-инфекции, характерны более тяжёлые клинические характеристики заболевания в виде высокого удельного веса менингоэнцефалита, частого развития в рамках генерализованного процесса, вызванного поли- и мультирезистентными

МБТ, в большинстве случаев сочетанного с кандидозом, вирусными гепатитами, пристрастием к наркотическим препаратам. Диагностика ВИЧ/ТБ ЦНС может затрудняться нетипичным острым или пролонгированным началом заболевания и инверсией пробы Манту.

Неврологический статус, характеристики мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга и состав спинномозговой жидкости у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом центральной нервной системы

Начало заболевания у большей части пациентов обеих групп сопровождалось повышением температуры и головной болью, но в 1 группе жалобы на головную боль отмечены у существенно меньшего числа больных ($84,7 \pm 2,6\%$ и $97,7 \pm 2,0\%$ больных соответственно, $p < 0,05$) (табл. 2).

У большинства пациентов, независимо от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции, при поступлении в стационар не отмечалось нарушения сознания, но в 1 группе было существенно больше больных в коматозном состоянии ($13,8 \pm 2,5\%$ и $4,6 \pm 3,0\%$, соответственно, $p < 0,05$), что позволяет говорить о более тяжёлом течении заболевания на фоне ВИЧ-инфекции.

Почти у всех больных при поступлении в стационар определялся типичный менингеальный симптомокомплекс в виде ригидности затылочных мышц и положительного симптома Кернига. Характерное для специфической патологии ЦНС поражение черепно-мозговых нервов в группе ВИЧ-инфицированных больных встречалось значительно реже, чем в группе сравнения ($38,5 \pm 3,5\%$ и $59,1 \pm 7,0\%$, соответственно, $p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 2

Клинические симптомы заболевания у больных 1 и 2 групп

№	Характеристики заболевания	1 группа n=196		2 группа n=44	
		n	%	n	%
1.	Наличие головной боли	166	$84,7 \pm 2,6$	43	$97,7 \pm 2,0^*$
2.	Фебрильная температура	168	$85,7 \pm 2,5$	35	$79,6 \pm 6,0$

* - межгрупповые различия достоверны

Таблица 3

Неврологическая симптоматика у больных 1 и 2 групп

№	Неврологические симптомы	1 группа n=196		2 группа n=44	
		n	%	n	%
1.	Ригидность затылочных мышц (+)	137	69,9±3,3	35	79,6±6,0
	Ригидность затылочных мышц (-)	59	30,1±3,3	9	20,4±6,0
2.	Симптом Кернига (+)	144	73,5±3,2	38	86,4±5,0
	Симптом Кернига (-)	52	26,5±3,2	6	13,6±5,0
3.	Поражение ч-мозговых нервов	65	38,5±3,5	26	59,1±7,0*
	Отсутствие поражения ч-мозговых нервов	131	61,5±3,5	18	40,8±7,0

* - межгрупповые различия достоверны

При наличии симптомов поражения вещества головного мозга 32 пациентам основной группы была проведена МСКТ головного мозга с внутривенным контрастированием омнипаком. В контрольной группе это исследование не проводилось.

На компьютерных томограммах визуализировались три вида изменений (рис. 3, 4, 5). У 7 больных определялись гиподенсивные очаги различной локализации, не накапливающие контраст, вероятно, являющиеся отражением локальной ишемии головного мозга в местах кровоснабжения сосудами, пораженными специфическим васкулитом (рис. 3).

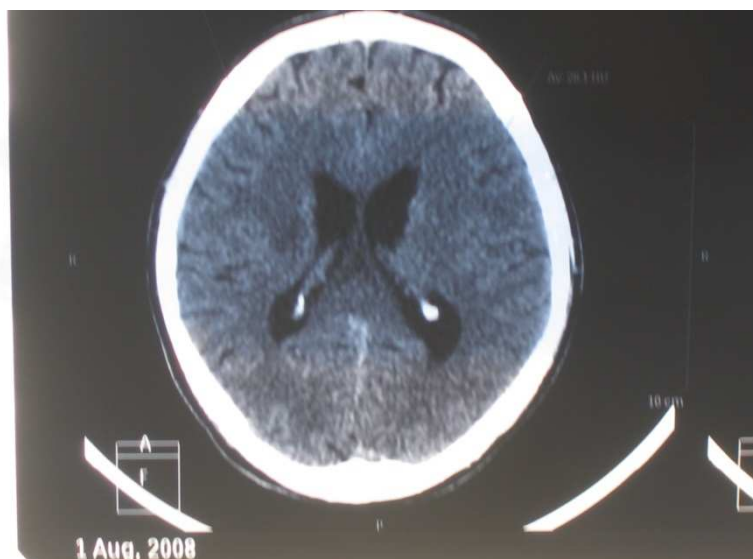


Рис. 3. МСКТ головного мозга. Участок ишемии в базальных ядрах справа у больного ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ЦНС

У 11 больных были выявлены одиночные (рис. 4), а у 14 пациентов множественные (рис. 5) гиподенсивные очаги, кольцевидно накапливающие контраст по периферии с окружающей их зоной перифокального отека.

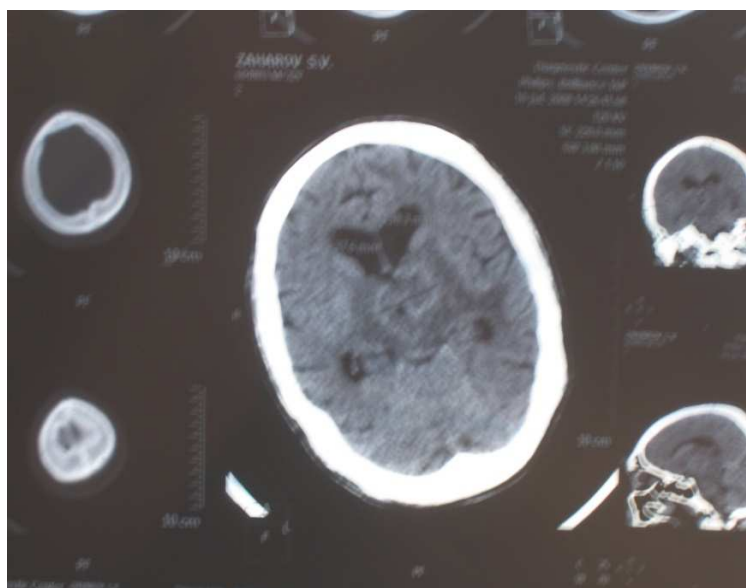


Рис. 4. МСКТ головного мозга с внутривенным усилением омнипаком. Очаговое образование в базальных ядрах, кольцевидно по периферии накапливающее контраст с выраженной зоной перифокального отека у больного ВИЧ-ассоциированным туберкулезным менингоэнцефалитом.

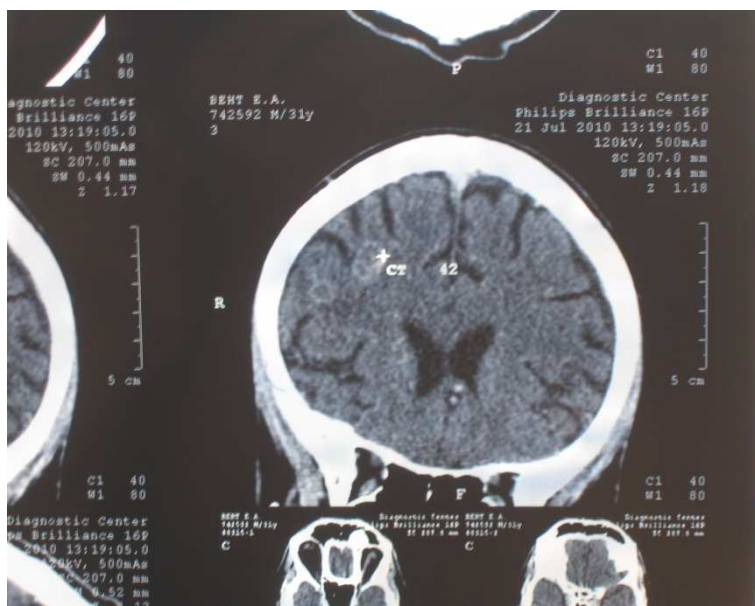


Рис. 5. МСКТ головного мозга с внутривенным усилением омнипаком. В теменной доле справа определяются два гиподенсивных образования, с кольцевидным накоплением контраста по периферии и с умеренно выраженной зоной перифокального отека.

Состав спинномозговой жидкости у больных рассмотренных групп не имел значимых различий и в большинстве случаев характеризовался умеренным, преимущественно лимфоцитарным плеоцитозом, повышением белка, снижением сахара и хлоридов, то есть был типичным для туберкулезного поражения ЦНС. Однако средний уровень глюкозы в ликворе у ВИЧ-инфицированных больных был значительно ниже, что является ещё одним критерием более тяжёлого состояния больных ($1,76 \pm 0,07\%$ и $2,2 \pm 0,2\%$, соответственно, $p < 0,05$). В то же время, у 3-х (1,8%) пациентов этой группы анализируемый показатель превышал верхнюю границу нормы, что ставит под сомнение ценность этого критерия в диагностике ТБ/ЦНС на фоне ВИЧ-инфекции.

При изучении количества клеток ликвора у 37 больных 1 группы были выявлены нетипичные результаты – у 10-ти больных - нормоцитоз (1-4 кл./мкл), а у 27 больных - выраженный плеоцитоз (>1000 кл./мкл), причём у 4 из них содержание клеток превышало 10000/мкл. У подавляющего

большинства пациентов 2 группы определялся близкий к классическому типу умеренный плеоцитоз.

Возбудитель туберкулёза обнаруживался в спинномозговой жидкости и у больных 1 группы, и у больных 2 группы крайне редко. Методом люминесцентной микроскопии МБТ не были выявлены ни в одном случае, методом посева верифицированы только у $6,9 \pm 1,9\%$ и $13,6 \pm 5\%$ больных, соответственно ($p > 0,05$), методом ПЦР, который использовался лишь в группе ВИЧ/ТБ ЦНС – у $7,1 \pm 7\%$ больных.

Таким образом, развитие ВИЧ/ТБ ЦНС не всегда сопровождается симптомами поражения черепно-мозговых нервов и часто проявляется тяжёлой степенью нарушения сознания больных на фоне нормального или, наоборот, очень высокого содержания в СМЖ клеток, повышенного уровня глюкозы.

Можно полагать, что перечисленные особенности соотносятся с тяжестью иммунодепрессии.

Клинические и лабораторные особенности туберкулеза центральной нервной системы у больных с разной степенью ВИЧ-обусловленной иммунодепрессии

По мере нарастания иммуносупрессии, которая расценивалась как тяжёлая при CD^{4+} менее 100 кл./мкл., как средняя при CD^{4+} 100-400 кл./мкл., как маловыраженная при CD^{4+} более 400 кл./мкл., увеличивался удельный вес менингоэнцефалита ($41,6 \pm 5,0\%$, $22,7 \pm 9,0\%$ и $14,3 \pm 14,0\%$, соответственно) (табл. 4). По мере углубления иммунодефицита увеличивалась вероятность развития туберкулеза ЦНС в рамках генерализованных процессов, которые не определялись у пациентов с маловыраженной иммунодепрессией, встречались с частотой $22,8 \pm 9\%$ у больных со средне-тяжелым в $44,9 \pm 5,0\%$ с тяжелым иммунодефицитом ($p < 0,05$). Внемозговые поражения при тяжелом иммунодефиците локализовались преимущественно в лимфатической системе ($39,3 \pm 5\%$, при умеренной и незначительной иммунодепрессии – $13,6 \pm 7\%$ и 0% , соответственно, $p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$) печени, селезенке

(9,0±3%; при умеренной и незначительной иммунодепрессии таких случаев не было, $p_{1-3}<0,001$), кишечнике и брюшине (11,2±3%, при умеренной и незначительной иммунодепрессии – 4,6±5% и 0%, соответственно, $p_{1-3}<0,001$), почках (10,1±3%, при умеренной и незначительной иммунодепрессии – 4,6±5% и 0%, соответственно, $p_{1-3}<0,001$).

Таблица 4

Клиническая структура туберкулёза ЦНС у больных с разной выраженностью иммунодепрессии

№	Клиническая форма ТБ ЦНС	CD ⁴⁺ <100/мкл n=89 (1)		CD ⁴⁺ =100-400/мкл n=22 (2)		CD ⁴⁺ >400/мкл n =7 (3)	
		n	%	n	%	n	%
1.	Менингит	49	55,0±5	16	72,7±10	6	85,7±14 $p_{1-3}<0,05$
2.	Менингоэнцефалит	37	41,6±5	5	22,7±9,0	1	14,3±14
3.	Менингомиелит	1	1,1±1	0	0	0	0
4.	Менингоэнцефало-миелит	2	2,3±2	1	4,6±5	0	0

Выраженность иммунодефицита оказала определенное влияние на клиничко-неврологическую симптоматику ВИЧ/ТБ ЦНС (табл. 5). Так, поражение черепно-мозговых нервов у больных с тяжёлой и умеренной иммуносупрессией выявлялось несколько реже, чем у больных с маловыраженными изменениями иммунного статуса. Интенсивность клинических проявлений типичного менингеального симптомокомплекса также имела некоторую тенденцию к угасанию по мере возрастания иммуносупрессии (табл. 5).

Состава ликвора имел некоторые особенности, сопряжённые со снижением количества иммунных клеток. Так, цитоз СМЖ, составивший более 10000 кл/мкл, был выявлен только в группе больных с содержанием

CD⁴⁺<100 кл/мкл. С другой стороны, случаи развития ВИЧ/ТБ ЦНС с нормальным содержанием клеток в ликворе так же были выявлены только на фоне умеренного или тяжёлого иммунодефицита.

Таблица 5

Неврологические симптомы у больных с разной выраженностью
иммунодепрессии

	Неврологические симптомы.	CD ⁴⁺ <100/мкл n=89 (1)		CD ⁴⁺ =100-400/мкл n=22 (2)		CD ⁴⁺ >400/мкл n =7 (3)	
		n	%	n	%	n	%
1	Ригидность затылочных мышц +	59	66,3±5,0	14	63,6±10,0	5	71,4±18,0
2	С-мы Кернига и н.Брудзинского+	66	74,2±5,0	16	72,8±10,0	6	85,7±14,0
3	Поражения черепно-мозговых нервов +	32	36,0±5,0	6	27,2±10,0	4	57,1±20,0

Межгрупповые различия не достоверны

Таким образом, клинико-лабораторные характеристики ВИЧ/ТБ ЦНС в значительной степени моделируются иммунодефицитом, по мере нарастания которого повышается вероятность развития менингоэнцефалитов в рамках генерализованного процесса с поражением лимфатической системы и органов брюшной полости. Углубление иммунодефицита сопровождается тенденцией к меньшей выраженности общемозговых симптомов, снижению интенсивности менингеального синдрома и поражения черепно-мозговых нервов в сочетании с резким повышением или, наоборот, снижением количества клеток в ликворе.

Изменения уровня сывороточных нейротропных аутоантител у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом центральной нервной системы

Изучение аутоантителогенеза к структурам ЦНС показало, что у всех больных активным туберкулезом, независимо от локализации процесса в лёгких или ЦНС, наличия или отсутствия фоновой ВИЧ-инфекции, уровни аутоантител (ААТ) к NF200, MBP, DOPA-Rc и β_2 -гликопротеину снижаются, к S100, GFAP и dsDNA – повышаются (табл. 6).

Таблица 6

Отклонения уровней сывороточных нейротропных аутоантител у больных с ВИЧ/ТБ ЦНС, ВИЧ/ТБ ТОД, ТОД без ВИЧ-инфекции и у здоровых людей

	ауто-АТ маркеры	Здоровые лица	ТОД (1)	ВИЧ/ТОД (2)	ВИЧ/ТБ ЦНС (3)
	n	20	22	18	30
1	NF200	3,4±1,6*	-5,2±1,6	-6,6±4,3	-7,0±1,3
2	GFAP	4,0±1,4*	10,2±2,7	15,9±3,5	8,7±2,6
3	S100	8,3±2,0*	62,7±5,7	70,3±7,3	71,5±7,0
4	MBP	-1,1±2,4*	-24,7±2,5	-25,4±4,2	-28,2±3,4
5	V-Ca-channel	0,6±1,2*	11,2±1,8* ³	16,7±3,2	22,0±3,2
6	Ach-Rc	-6,3±2,2* ^{2*3}	-6,3±2,4* ^{2*3}	11,8±6,0	4,1±2,4
7	Glu-Rc	-5,9±0,7* ^{1*2}	-17,8±1,5	-22,9±1,7	-14,8±1,5
8	GABA-Rc	1,4±1,6* ³	-3,7±3,2* ²	-14,1±2,0	-8,7±1,0
9	DOPA-Rc	-1,4±1,2*	-10,0±1,6* ²	-14,2±1,8	-10,8±0,8
10	5HT-Rc	-5,1±0,7*	-14,8±1,9* ²	-22,6±1,8* ³	-17,4±1,4
11	dsDNA	9,0±1,9*	31,5±6,9	22,8±3,7	25,2±3,3
12	beta2-GPI	-8,4±1,8*	-42,4±4,1	-39,0±7,8	-44,6±4,6

*- отличие от показателей во всех остальных группах,

*¹ *² *³ – отличие от показателя в группе с соответствующей нумерацией.

Эта закономерность свидетельствует о наличии патологических изменений в одних и тех же структурах нервной ткани у всех больных активным туберкулёзом, что не противоречит данным литературы о токсическом влиянии специфического воспаления на ЦНС (А.Г. Хоменко, 1996).

Тяжёлое течение ВИЧ/ТБ ЦНС со смертельными исходами ассоциировалось с наиболее низкой (менее -40 у. е.) и наиболее высокой (более +30 у. е.) иммунореактивностью (рис. 6).

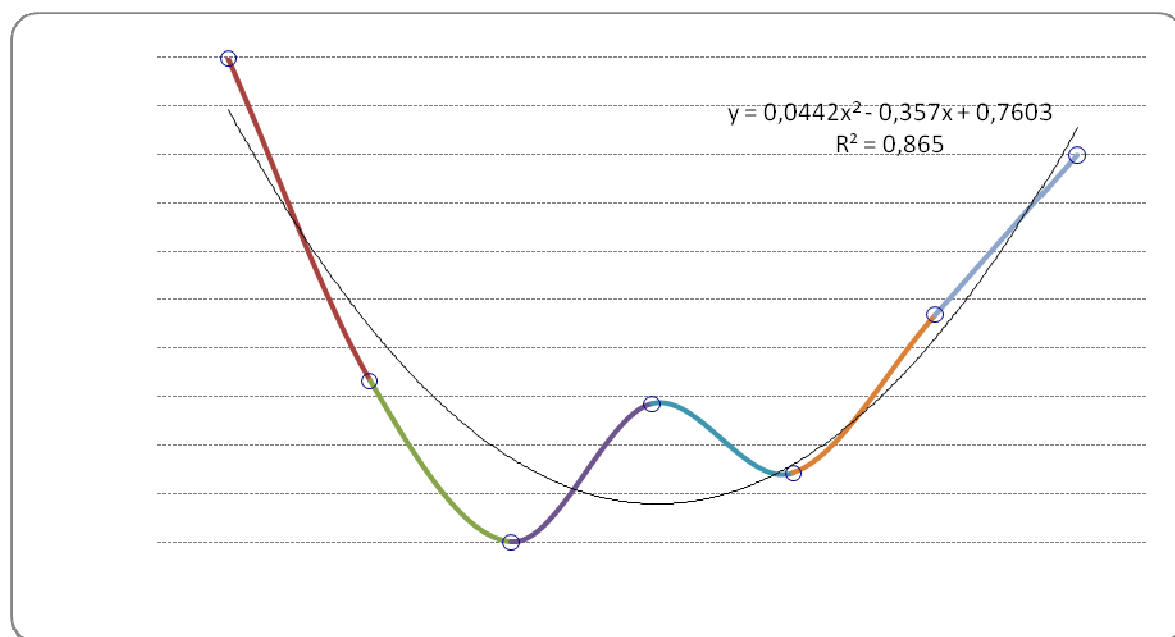


Рис. 6. Распределение умерших больных ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом ЦНС в зависимости от среднего уровня иммунореактивности.

Однонаправленный характер отклонений, значительная дисперсия показателей и отсутствие чётких, характерных только для туберкулёза ЦНС, сдвигов в уровне нейротропных ААТ, не позволяют рекомендовать эту методику для ранней диагностики ВИЧ/ТБ ЦНС, хотя резкое повышение или выраженное снижение средней индивидуальной иммунореактивности, могут рассматриваться как косвенные признаки неблагоприятного исхода ВИЧ/ТБ ЦНС.

Диагностическая информативность стереотаксической биопсии головного мозга

Биопсия головного мозга в целях дифференциальной диагностики опухолей и очагового энцефалита различной этиологии была выполнена в нейрохирургическом отделении Иркутской областной клинической больницы (ИОКБ) 8 больным. В процессе первичного обследования был произведён забор и последующие лабораторные исследования СМЖ, результаты которых соответствовали пределам нормальных величин.

Показанием для проведения биопсии головного мозга во всех случаях явилось наличие очагового поражения мозга на магнито-резонансных томограммах (МРТ) (режимы T1, T2-ВИ, FLAIR). Исследование дополняли МСКТ и обнаруживали отсутствие дислокаций мозга и масс-эффекта вокруг очага поражения. В 3 наблюдениях масс-эффект не соответствовал степени поражения, не имел клинического эквивалента. Таким образом, картина МРТ и МСКТ изменений диссонировала с ликворологическими показателями и не имела однозначной интерпретации в пользу опухолевого процесса или энцефалитов различной этиологии.

При гистологическом исследовании полученного материала во всех биоптатах определялась лейкоцитарная инфильтрация мозговой ткани с проявлениями глиоза. Ни у одного обследованного пациента не было найдено опухолевых или лимфомных клеток, что позволило исключить онкологическую природу заболевания. Специфические элементы туберкулезного воспаления в виде гранулем, эпителиоидных клеток и клеток Пирогова-Лангханса также отсутствовали во всех наблюдениях. У двух ВИЧ-инфицированных больных из биопсийного материала удалось выделить возбудителя энцефалита: в одном случае МБТ, во втором – токсоплазму Гонди. Специфические элементы туберкулезного воспаления в виде туберкулезных гранулем, эпителиоидных клеток и клеток Пирогова-Лангханса не были найдены ни в одном наблюдении. В результате комплексного обследования, включавшего биопсию головного мозга,

диагноз туберкулезного очагового энцефалита и туберкулемы был подтвержден у 4 из 8 оперированных больных. В одном случае был диагностирован токсоплазмоз головного мозга. В 3-х оставшихся случаях у пациентов без ВИЧ-инфекции этиологию энцефалита ни при помощи бактериологических методов, ни по характеру морфологических изменений в выделенных тканях, ни по данным результатов комплексного клинико-лабораторного обследования больных выявить не удалось.

Представленные наблюдения свидетельствуют о снижении диагностической ценности изолированных результатов гистологического исследования биоптатов головного мозга на фоне иммунодефицита. Вместе с тем, сопоставление морфологической картины поражения с данными анамнестических, клинико-рентгенологических и лабораторных методов исследования больных, позволяет получить более адекватное представление о характере патологического процесса в ЦНС, особенно – при проведении бактериоскопического изучения выделенных тканей.

В соответствии с этим положением, нами была разработана модель поэтапной диагностики туберкулеза ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией, представляющая собой последовательный интегративный анализ изученных нами критериев состояния больных (рис. 7).

В соответствии со сложившимся стереотипом, первый этап диагностики ТБ/ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией с патологией нервной системы происходит обычно в условиях инфекционной больницы и предусматривает сбор анамнеза, цитологический и биохимический анализы ликвора, рентген-обследование легких, исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) на МБТ и другие нейроинфекции (рис. 7).

При определении конкретной этиологической причины болезни необходимо срочно начать соответствующую терапию (рис. 7). Однако редкость – до 14% случаев ВИЧ/ТБ ЦНС - обнаружения МБТ в ликворе не позволяет считать этот метод основным критерием диагностики рассматриваемой патологии.

Отсутствие сведений о возбудителе и данных об активном или перенесённом туберкулёзе на фоне нетипичного состава ликвора, позволяют изначально считать специфичность процесса маловероятной и рекомендовать дальнейшее углублённое обследование пациентов на базе инфекционной клиники (рис. 7).

Если возбудитель заболевания не выделен, для постановки диагноза ВИЧ/ТБ ЦНС имеют значение такие отдельно или в совокупности взятые факторы как наличие туберкулёза любой локализации, данные о ранее перенесённом туберкулезе, характерные изменения в ликворе и на МСКТ мозга, а также – быстрый положительный эффект от применения ПТТ (рис. 7). Неэффективность ПТТ у больных этой группы, особенно – на фоне сведений о ранее леченном туберкулёзе, позволяет предположить наличие лекарственной устойчивости МБТ и является показанием для изменения схемы ХТ, что, как правило, даёт положительные результаты (рис. 7).

Как показали наши наблюдения, отсутствие характерных изменений в ликворе не исключает специфической природы заболевания у больных ВИЧ-инфекцией при условии имеющих рентгенологических признаках ТОД или данных о перенесённом ранее туберкулёзе. Этим больным целесообразно своевременное назначение противотуберкулёзной терапии и, в случае её успешного проведения - подтверждение диагноза ВИЧ/ТБ ЦНС (рис. 7). Неэффективность стандартной и модифицированной терапии может иметь следствием две различных стратегии ведения пациентов, дифференцированные по МСКТ-картине мозга. При отсутствии очаговых изменений при МСКТ необходим повторный поиск возбудителя в ликворе и пробное противогрибковое и противовирусное лечение (рис. 7). При очаговом характере поражения мозга имеет значение оценка эффекта от пробного лечения токсоплазмоза, а при неэффективности проводимой терапии- результаты стереотаксической биопсии головного мозга. Показаниями для проведения операции является наличие очага на МРТ на T1-ВИ, T2-ВИ и в режиме FLAIR или на МСКТ при отсутствии осевой,

боковой или другой дислокации мозга и масс-эффекта, либо при наличии масс-эффекта, который по неврологическим проявлениям не соответствует степени поражения (рис. 7).

Таким образом, рациональная диагностика ВИЧ/ТБ ЦНС складывается из поэтапного анализа результатов комплексного обследования больных, включающих данные анамнестических, клинических, рентгенологических, лабораторных методов исследования, в ряду которых, по показаниям, должна использоваться прижизненная гистологическая верификация локального биопсийного материала с углублённым бактериологическим исследованием выделенных тканей.

**Эффективность лечения и факторы, влияющие на исход
заболевания у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом
центральной нервной системы**

Результаты лечения больных туберкулёзом ЦНС на фоне и без ВИЧ-инфекции имели существенные различия - показатель летальности в 1 группе составил $64,3 \pm 3,4\%$ и был в 2,2 раза выше, чем во 2 группе ($p < 0,001$). При оценке отсроченной летальности пациентов, учитывающей число умерших через 6 месяцев после выписки из стационара, нами было выявлено увеличение этого показателя в 1 группе ещё на $22,4\%$ (табл. 7).

Таблица 7

Результаты лечения больных 1 и 2 групп

	Показатели	1 группа n=196	2 группа n=44
1.	Санация ликвора (мес.)	$1,4 \pm 0,19$	$1,8 \pm 0,43$
2.	Исчезновение менингеальных симптомов (мес.)	$0,86 \pm 0,12$	$2,74 \pm 0,48^*$
3.	Нормализация t тела (мес.)	$1,1 \pm 0,16$	$1,7 \pm 0,29$
4.	Рассасывание инфильтрации в легких (мес.)	$1,3 \pm 0,19$	$1,4 \pm 0,05$
5.	Закрытие CV в лёгких (%)	$23,3 \pm 7,7$	$23,1 \pm 8,0$
6.	Сроки закрытия CV (мес.)	$4,9 \pm 1,1$	$5,8 \pm 0,39$
7.	Прекращение бактериовыделения (%)	$48,6 \pm 5,9$	$54,2 \pm 10,0$
8.	Сроки абациллирования (мес.)	$2,6 \pm 0,37$	$2,9 \pm 0,38$
9.	Длительность стац. лечения (дней)	$136,6 \pm 17$	$104,5 \pm 7,5$
10.	Летальность до 7 дней (%)	$21,9 \pm 3$	$25,0 \pm 6$
11.	Летальность в стационаре (%)	$64,3 \pm 3,4$	$29,5 \pm 7,0^*$
12.	Летальность через 6 мес. (%)	$22,4 \pm 2,4$	0^*

* - межгрупповые различия достоверны

С другой стороны, у выживших пациентов 1 группы исчезновение менингеальных симптомов достигалось в существенно более короткие сроки

(табл. 9), что, очевидно, объясняется малой специфичностью протекающего на фоне ВИЧ-инфекции туберкулёзного воспаления с преобладанием быстро нивелирующейся экссудативной реакции.

Для выявления факторов, влияющих на результаты терапии туберкулёза ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных, нами был проведён сравнительный анализ всех изученных исходных клинико-рентгенологических и лабораторных показателей в группах умерших и выживших в период госпитализации и в течение года после выписки из стационара. Наиболее значимые из показателей представлены в табл. 8.

Таблица 8

Факторы, влияющие на исход заболевания у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ЦНС

Критерии	Больные с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом ЦНС		Достоверность различий
	излеченные (n=44)	умершие (n=152)	
Диагноз туберкулёзного менингоэнцефалита (%)	20,5±6,1	42,1±4,0	p<0,01
Срок между выявлением ВИЧ-инфекции и развитием туберкулёза ЦНС (лет)	3,9±0,6	5,3±0,32	p<0,05
Получали ПТП до развития туберкулёза ЦНС (%)	34,1±7,1	55,3±4,0	p<0,01
Туберкулез лимфатической системы (%)	11,4±4,8	42,8±4,0	p<0,001
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (%)	2,3±2,3	26,3±6,1	p<0,001
Туберкулез периферических лимфатических узлов (%)	0	7,2±2,1	p<0,001
Количество CD ⁴⁺ (*10 ⁹ /л)	0,23±0,03	0,087±0,01	p<0,001
Количество локализаций туберкулёза (абс.)	2,1 ±0,08	3,3±0,14	p<0,001

К числу наиболее значимых показателей, оказывающих неблагоприятное влияние на исход заболевания, можно отнести развитие

специфической патологии ЦНС в рамках обострения туберкулёза органов дыхания (ТОД) – изолированного или сочетанного с другими локализациями заболевания.

Наиболее вероятная причина неблагоприятного исхода заболевания при развитии туберкулеза ЦНС на фоне приема ПТП- недиагностированная лекарственная устойчивость, которая была изучена при жизни не у всех больных из-за олигобацилярности и редкого обнаружения возбудителя в ликворе, а так же из-за длительного определения устойчивости стандартными методами.

Штаммы МБТ, чувствительные ко всем противотуберкулезным препаратам были выделены только у 10 больных ВИЧ/ТБ ЦНС ($13,0 \pm 4\%$). Среди этих пациентов ранее принимали лечение по поводу туберкулеза органов дыхания 3 человека ($30,0 \pm 15\%$), что было достоверно меньше, чем среди больных с МЛУ МБТ ($67,7 \pm 8\%$) и другими видами лекарственной устойчивости ($72,2 \pm 8\%$, $p < 0,05$).

При анализе спектра лекарственной устойчивости отмечен высокий уровень устойчивости МБТ к основным препаратам как среди больных, не принимавших ранее ПТП, так и, в большей степени, среди получавших лечение (таблица 12). Лекарственная устойчивость к рифампицину и этионамиду, изолированная или в составе полирезистентности, среди ранее не лечившихся по поводу ТОД пациентов встречалась достоверно реже ($3,7 \pm 4\%$ и $20,0 \pm 6\%$, 0 и $12,0 \pm 5\%$, $p < 0,05$) (таблица 9). Высокая частота лекарственной устойчивости к основным препаратам у пациентов, принимавших ПТП до развития туберкулеза ЦНС, предполагает использование в их лечении режимов ХТ с максимальным включением резервных ПТП (4 РХТ) при отсутствии возможности ускоренной диагностики лекарственной устойчивости. При наличии бактериовыделения или обнаружении возбудителя в ликворе лечение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза ЦНС должно производиться в соответствии со спектром лекарственной устойчивости: при отсутствии лекарственной устойчивости- 1

режим ХТ, при определении устойчивости - коррекция ХТ в соответствии с полученным результатами обследования.

Таблица 9

Спектр лекарственной устойчивости МБТ у больных ВИЧ/ТБ ЦНС

Спектр лекарственной устойчивости МБТ	Получали ПТП до развития туберкулеза ЦНС n=50 (1)		Не получали ПТП до развития туберкулеза ЦНС n=27 (2)		Достоверность различий
	n	%	n	%	
МЛУ к изониазиду и рифампицину	21	42,0±7	10	37,0±9	p>0,05
ЛУ только к изониазиду	10	20,0±6	2	7,0±5	p>0,05
ЛУ только к рифампицину	10	20,0±6	1	3,7±4	p<0,05
ЛУ к этамбутолу	27	54,0±7	11	40,7±10	p>0,05
ЛУ к стрептомицину	33	66,0±7	14	51,9±10	p>0,05
ЛУ к этионамиду	6	12,0±5	0	0	p<0,05
ЛУ к канамицину	12	24,0±6	4	14,8±7	p>0,05

Таким образом, в качестве факторов, оказывающих отрицательное влияние на исход ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС, могут рассматриваться: наличие менингоэнцефалита, длительный (более 5-ти лет) период развития ВИЧ-инфекции, сопровождающийся снижением количества CD⁴⁺-лимфоцитов до уровня 0,087±0,01 x 10⁹/л, локализация туберкулёза в 3-х и более органах, вовлечённость в специфический процесс разных групп лимфатических узлов, поражение ЦНС на фоне ранее леченного или находившегося в процессе лечения туберкулёза лёгких, выраженные воспалительные сдвиги в гемограмме.

В лечении пациентов с развитием специфической патологии ЦНС в рамках обострения излеченного или находящегося в процессе лечения

туберкулёза органов дыхания при отсутствии возможности быстрой диагностики лекарственной чувствительности, целесообразно использовать режимы ХТ, приближенные по набору препаратов к 4 РХТ.

Эффективность лечения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом центральной нервной системы в зависимости от исходного изменения иммунного статуса и применения антиретровирусной терапии

Результаты лечения больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом ЦНС имели существенные различия, связанные с исходным состоянием иммунной системы. Наиболее низкая эффективность лечения отмечалась у больных с тяжёлой иммунодепрессией, среди которых интегративный показатель госпитальной и ранней послегоспитальной летальности составил $73,0 \pm 0,07\%$. Наилучшие результаты терапии были достигнуты в группе пациентов с маловыраженными изменениями иммунного статуса, где не отмечено летальных случаев. Группа больных с умеренным иммунодефицитом по эффективности лечения занимала промежуточное положение (табл. 10).

Динамика количества CD^{4+} -лимфоцитов в процессе лечения была различной у пациентов с разным исходным иммунным статусом. У больных с исходной тяжелой иммунодепрессией в течение госпитального этапа отмечено существенное повышение этого показателя с 0,063 кл./мкл до 0,128 кл./мкл, то есть более чем в 2 раза ($p < 0,05$). У больных с умеренными и незначительными иммунными нарушениями число CD^{4+} -лимфоцитов в процессе стационарной терапии снижалось. Выявленные различия были в значительной степени обусловлены иммуностимулирующим влиянием антиретровирусных препаратов (АРВП), которые способствовали значительному росту этого показателя и среди больных с исходно низким иммунным статусом, и на фоне умеренной иммунодепрессии (рис. 8 и 9).

Таблица 10

Результаты лечения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом ЦНС с исходными различиями в иммунном статусе

Показатели	1.1 группа ($CD^{4+} < 100$) n=89	1.2 группа ($CD^{4+} = 100-400$) n=22	1.3 группа ($CD^{4+} \geq 400$) n=7
Санация ликвора (мес.)	1,8±0,3	1,9±0,6	3,6±1,3
Исчезновение менингеальных симптомов (мес.)	1,2±0,2	0,6±0,1	1,0±0,001 $p_{3-1,2} < 0,05$
Нормализация t (мес.)	1,7±0,3	1,1± 0,38	1,7±0,35
Репарация в легких (мес.)	1,7±0,3	2,0±3,3	4,1±0,9 $p_{3-1,4} < 0,01$
Летальность в стационаре -%	59,6±5,2	50,0±11,0	0 $p_{3-1,2} < 0,001$
Летальность через 6 мес. -%	73,0±0,07	50,0±11,0 $p_{2-1} < 0,05$	0 $p_{3-1,2} < 0,001$

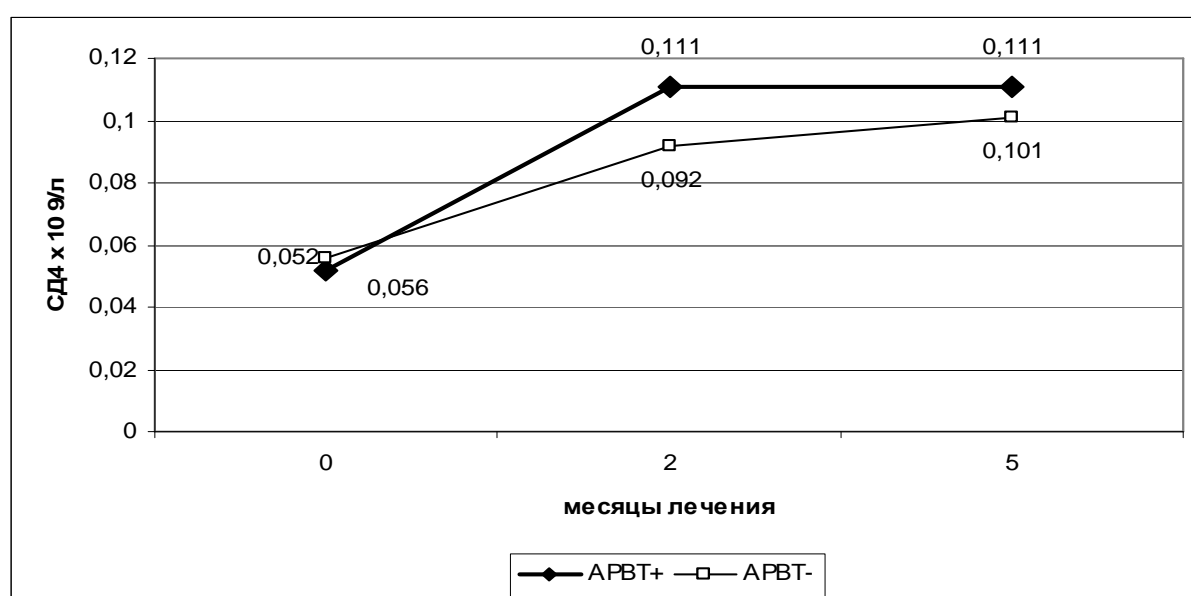


Рис. 8. Сравнительная динамика количества CD^{4+} -лимфоцитов ($\cdot 10^9$ /л) в однородных группах больных с исходной тяжёлой иммунодепрессией в зависимости от приёма АРВТ.

Корректирующее влияние АРВТ на систему иммунитета отразилось и на результатах терапии: в стандартизованных группах сравнения, сформированных путем подбора однородных пар получавших/не получавших АРВТ больных по критериям включения - исключения, отмечалась тенденция к снижению летальности при приёме АРВП: среди больных, не получавших антиретровирусные препараты, летальность составила $38,5 \pm 13,5\%$, в то время как среди 13-ти принимавших АРВТ пациентов - $30,8 \pm 13,0\%$ ($p > 0,05$).

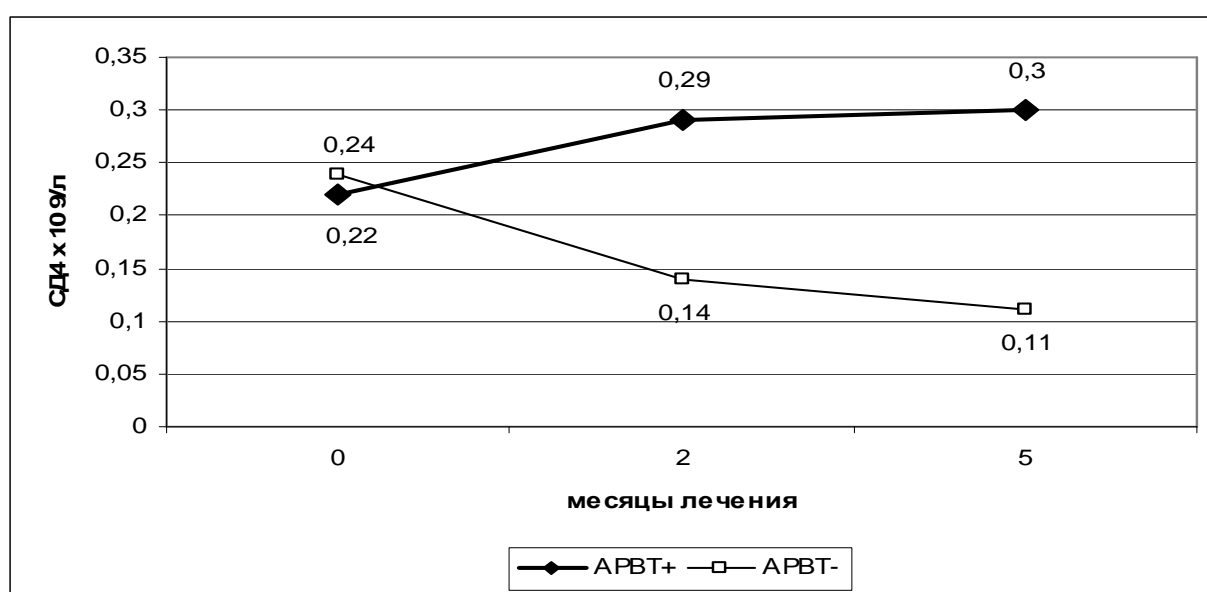


Рис. 9. Сравнительная динамика количества CD^{4+} -лимфоцитов ($\cdot 10^9/l$) в однородных группах больных с исходным умеренным нарушением иммунитета в зависимости от приёма АРВТ.

Таким образом, применение АРВТ в период интенсивной фазы противотуберкулёзной терапии пациентов с ВИЧ/ТБ ЦНС вызывает значимое увеличение количества CD^{4+} -лимфоцитов и, соответственно – способствует формированию тенденции к снижению летальности больных. Следовательно, стратегия назначения АРВТ в период стационарного лечения является предпочтительной для лечения ВИЧ/ТБ ЦНС, развивающегося на фоне тяжёлых и умеренно выраженных нарушений иммунитета.

Математический алгоритм выявления риска развития туберкулеза центральной нервной системы у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания

Высокая степень значимости в отношении неблагоприятного исхода явилась основанием для выделения критериев риска развития туберкулёза ЦНС в группе больных с туберкулёзом органов дыхания, что подразумевает своевременную коррекцию противотуберкулёзной терапии и, соответственно – снижение летальности больных изучаемой группы.

Решение этой задачи было достигнуто путём проведения многофакторного дискриминантного анализа рентгенологических и клинко-лабораторных данных, полученных в группах ВИЧ-инфицированных больных туберкулёзом ЦНС и туберкулёзом органов дыхания. Результатом анализа явилось выделение стандартизованных градаций информационных параметров, характеризующих высокий риск развития туберкулёза ЦНС у больных туберкулёзом органов дыхания. С учётом этих данных были составлены формулы линейных классификационных функций F1 и F2:

$$F_1 = -1,94895 + 0,24091 \times K_1 + 0,33081 \times K_2 + 0,29973 \times K_3 + 0,55078 \times K_4 - 0,43639 \times K_5 - 0,17210 \times K_6$$

$$F_2 = -2,26724 - 0,19850 \times K_1 - 0,07071 \times K_2 - 0,08826 \times K_3 + 0,07053 \times K_4 - 0,03951 \times K_5 + 0,11417 \times K_6,$$

где числовые значения – это рассчитанные коэффициенты линейных классификационных функций, а K_{1-6} - стандартизованные градации информационных параметров, которые должны рассчитываться по разработанной нами таблице (табл. 11).

С помощью этого метода высокий риск развития туберкулёза ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных туберкулёзом органов дыхания можно выявить следующим образом. При поступлении больного в стационар определяется клиническая форма туберкулёза лёгких, наличие или отсутствие специфического поражения других органов, процентное

содержание палочкоядерных нейтрофилов, процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов, абсолютное количество лейкоцитов крови ($\cdot 10^9/\text{л}$), процентное содержание эозинофилов крови и численное соотношение нейтрофильные лейкоциты (%) / лимфоциты (%) по общему анализу крови. В соответствии с полученными данными, при помощи таблицы со стандартизованными градациями информационных параметров рассчитываются значения K_{1-6} . Затем вычисляются линейные классификационные функции F_1 и F_2 по соответствующим формулам и сравниваются значения полученных результатов.

Принадлежность больных к F_1 или F_2 группе определяется по функции с преобладающим значением. Если больной ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом органов дыхания относится к группе F_1 , можно прогнозировать отсутствие вероятности развития у него поражения ЦНС. При определении принадлежности пациента к группе F_2 можно прогнозировать значимую степень вероятности развития поражения ЦНС, то есть при $F_2 > F_1$ больной туберкулёзом органов дыхания имеет высокую степень риска развития туберкулёза ЦНС.

Предложенный нами алгоритм выявления ВИЧ-инфицированных больных туберкулёзом органов дыхания, имеющих высокий риск присоединения специфической патологии ЦНС, использован в 347 случаях. Точность алгоритма составляет 92%, что подтверждено комплексом клинических обследований неврологического статуса больных, данными МСКТ головного мозга, анализом состава спинномозговой жидкости в процессе лечения больных, а в случае смертельных исходов – данными патоморфологического исследования головного мозга.

Таблица 11

Стандартизованные градации информационных параметров, характеризующих высокий риск развития туберкулёза ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных с туберкулёзом органов дыхания (изолированным или сочетанным, но без поражения ЦНС)

Информационные параметры	Клинико-лабораторные градации параметров	Стандартизованные градации параметров
1. Клинические формы туберкулёза органов дыхания	Туберкулёз лёгких в сочетании с другими локализациями заболевания	-10
	Кавернозный или ограниченный инфильтративный туберкулёз лёгких (1-2 сегмента)	-4
	Казеозная пневмония, фиброзно-кавернозный или распространённый инфильтративный туберкулёз лёгких (3 и более сегментов)	4
	Туберкулёзный плеврит	
	Диссеминированный туберкулёз лёгких	
	Туберкулёмы, очаговый туберкулёз лёгких	6
		7
		10
2. Палочкоядерные нейтрофилы %	<3	-2
	3-13	2
	>13	0

3. Сегментоядерные нейтрофилы %	<81	-5
	65-81	-2
	39-65	4
	>39	5
4. Общее количество лейкоцитов *10 ⁹	≤ 2,1	-4
	2,1-4,2	-1
	>4,2	1
5. Эозинофилы %	<2	-1
	2-8	2
	>8	6
6. Соотношение нейтрофилы/лимфоциты	>31,7	-6
	3,31-31,7	-2
	≤ 3,3	3

ВЫВОДЫ

1. В Иркутской области отмечается ежегодное возрастание количества больных ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом ЦНС - удельный вес заболевания среди внелёгочных форм туберкулёза повысился за период 2005-2010 гг. в 3,4 раза, доля этой патологии в структуре смертности больных ВИЧ-инфекцией за этот же период увеличилась в 4,6, что обусловлено ростом числа больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции.

2. Для ВИЧ-ассоциированного туберкулеза ЦНС по сравнению с туберкулёзом той же локализации без ВИЧ-инфекции, характерны: более тяжёлая клиническая структура заболевания в виде высокого удельного веса менингоэнцефалита (33,7%), частое развитие в рамках генерализованного процесса с поражением более 3-х органов (41,35%).

3. Туберкулез ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией манифестируется типичными проявлениями менингеального симптомокомплекса, однако

характерные для специфической патологии ЦНС симптомы поражения черепно-мозговых нервов и головная боль встречаются существенно реже, чем среди пациентов без ВИЧ-инфекции ($38,5 \pm 3,5\%$ и $84,7 \pm 2,6\%$). В ликворе больных ВИЧ/ТБ ЦНС может определяться разнообразный плеоцитоз: от нормоцитоза ($0,6\%$ случаев) до превышающего 10000 кл./мкл ($2,4\%$).

4. По мере углубления выраженности иммунодефицита у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом повышается вероятность развития менингоэнцефалитов в рамках генерализованного процесса с вовлечением лимфатической системы и органов брюшной полости, с тенденцией к снижению интенсивности менингеального синдрома и поражения черепно-мозговых нервов в сочетании с резким повышением или, наоборот, снижением количества клеток в ликворе.

5. Снижение реактивности NF200, MBP, DOPA-Rc и $\beta 2$ -гликопротеина, повышение реактивности S100, GFAP и dsDNA в сыворотке крови свидетельствует о поражении определённых структур ЦНС при туберкулёзе любой локализации, в том числе – на фоне ВИЧ-инфекции.

Прижизненная гистологическая верификация материала, полученная путем стереотаксической биопсии головного мозга, проводимая в интеграции с анамнестическими, клиническими, рентгенологическими, бактериологическими и лабораторными данными, позволяет повысить качество диагностики ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС.

6. Эффективность лечения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ЦНС в $2,2$ раза ниже, чем пациентов без ВИЧ-инфекции, показатель госпитальной летальности при сочетанной патологии составляет $64,3 \pm 3,4\%$.

7. Наличие менингоэнцефалита, выраженность иммунодепрессии со снижением содержания CD^{4+} -лимфоцитов до $0,073 \pm 0,008 * 10^9$ /л, вовлечённость в специфический процесс различных групп лимфатических узлов, развитие ТБ ЦНС при обострении ранее леченного ВИЧ/ТОД, длительный период от момента выявления ВИЧ-инфекции до развития

туберкулеза ЦНС (более 5 лет) оказывают неблагоприятное влияние на исход заболевания у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом ЦНС.

8. Применение алгоритма выделения больных с ВИЧ-ассоциированным ТОД, имеющих высокий риск развития туберкулёза ЦНС, позволяет с 92% точностью выявить пациентов, подлежащих коррекции лечения с целью своевременного предупреждения развития специфического поражения нервной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики туберкулеза ЦНС необходимо обследование, включающее сбор анамнеза, цитологический и биохимический анализы ликвора, рентген-обследование легких, исследование ликвора на МБТ и другие нейроинфекции, МСКТ головного мозга с внутривенным контрастированием.

2. Для оптимизации диагностики ВИЧ-ассоциированного туберкулеза центральной нервной системы рекомендуется использование разработанного нами алгоритма диагностики туберкулеза ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией.

3. Для уточнения диагноза ВИЧ-ассоциированного поражения ЦНС возможно использование прижизненной гистологической верификации материала, полученного путем стереотаксической биопсии головного мозга, проводимой в интеграции с анамнестическими, клиническими, рентгенологическими, бактериологическими и лабораторными данными.

4. В лечении пациентов с развитием специфической патологии ЦНС в рамках обострения излеченного или находящегося в процессе лечения туберкулёза органов дыхания, при отсутствии возможности быстрой диагностики лекарственной чувствительности МБТ, целесообразно использовать 4 режим химиотерапии.

5. Для своевременной адекватной коррекции специфической химиотерапии ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом органов дыхания рекомендуется использование математического алгоритма

выявления риска развития туберкулёза ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных туберкулёзом.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Новицкая О.Н. Проблемы лечения ВИЧ- позитивных больных с генерализованным туберкулезом и поражением оболочек головного мозга / О.Н. Новицкая // Сибирский медицинский журнал.-2007.-№6.-С.50-54.
2. Новицкая О.Н. Некоторые клинические и патоморфологические аспекты синдрома восстановления иммунитета при ВИЧ- инфекции / О.Н. Новицкая, О.В. Каня // 100-летие Российского общества патологоанатомов. Сборник материалов Всероссийской конференции с международным участием.- Санкт-Петербург, 2009.-С.233-235.
3. Новицкая О.Н. Негативные аспекты антиретровирусной терапии в лечении туберкулеза / О.Н. Новицкая // Актуальные вопросы фтизиатрии в Иркутской области. Сборник статей.- Иркутск, 2010.-С. 18-23.
4. Новицкая О.Н. Причины смерти ВИЧ- позитивных больных туберкулезом / О.Н. Новицкая, К.И. Патрушва // Актуальные вопросы фтизиатрии в Иркутской области. Сборник статей.- Иркутск, 2010.-С. 35-38.
5. Новицкая О.Н. Сложности в диагностике ВИЧ- ассоциированного туберкулеза центральной нервной системы / О.Н. Новицкая, Т.П. Филиппова // Актуальные вопросы фтизиатрии в Иркутской области. Сборник статей.- Иркутск, 2010.-С. 44-48.
6. Филиппова Т.П. Клинико-патоморфологические особенности туберкулеза центральной нервной системы у ВИЧ- инфицированных больных / Т.П. Филиппова, О.Н. Новицкая, О.В. Каня // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН,2011.-№2.-С.116-119.
7. Особенности клинико- патоморфологических проявлений туберкулеза центральной нервной системы у больных ВИЧ- инфекцией / О.Н. Новицкая, Т.П. Филиппова, О.В. Каня, В.В. Гавриленко // Туберкулез и болезни легких.-2011.-№5.-С.77.
8. Оценка качества диагностики казеозной пневмонии ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом легких / Т.П. Филиппова, О.Г. Зырянова, О.Н. Новицкая, В.В. Гавриленко, Л.В. Дементьева // Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ- инфекции. Сборник материалов 11 Международной научно- практической конференции.-Гомель,2011.- С.236-237.
9. Новицкая О.Н. Летальность больных с ВИЧ- ассоциированным туберкулезом центральной нервной системы / О.Н. Новицкая, Т.П. Филиппова, О.В. Каня // Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ- инфекции. Сборник материалов 11 Международной научно- практической конференции.-Гомель,2011.- С.160-162.

10. Новицкая О.Н. Клинико- лабораторные проявления туберкулеза центральной нервной системы / О.Н. Новицкая, Т.П. Филиппова, В.В. Гавриленко // Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Сборник материалов 11 Международной научно- практической конференции.-Гомель,2011.- С.162-164.
11. Новицкая О.Н. Эффективность различных стартовых режимов химиотерапии у ВИЧ- инфицированных больных туберкулезом центральной нервной системы / О.Н. Новицкая, Т.П. Филиппова, И.В. Загорская // Проблемы туберкулеза у больных с ВИЧ- инфекцией. Сборник материалов 4 научно-практической конференции с международным участием.- Москва, 2011.- №11. – С.70 – 71.
12. Новицкая О.Н. Результаты лечения ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезом центральной нервной системы при применении различных режимов химиотерапии / О.Н Новицкая, Т.П. Филиппова, И.В. Загорская // Актуальные вопросы этиологии, патогенеза, профилактики, диагностики и лечения туберкулеза и заболеваний легких. Сборник материалов международной конференции.- Кишенев, 2011.- С. 151 – 154.
13. Филиппова Т.П. Клинические проявления и диагностика туберкулеза центральной нервной системы, развивающегося на фоне ВИЧ- инфекции / Т.П. Филиппова, О.Н. Новицкая, Ю.Н. Быков // Туберкулез и болезни легких.-2012. - №10. – С.4 – 8.
14. Филиппова Т.П. Современные аспекты развития эпидемии ВИЧ-ассоциированного туберкулеза / Т.П. Филиппова, О.Н Новицкая, Ю.Н. Быков // Сибирский медицинский журнал. – 2011. - №8. – С. 5 – 8.
15. Случай нетипичного течения туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированного больного / А.В. Кочкин, Т.П. Филиппова, О.Н. Новицкая, О.В. Каня, В.А. Захарова // Сибирский медицинский журнал. – 2011. - №6. – С.268 – 270.
16. Особенности течения туберкулеза центральной нервной системы у ВИЧ- позитивных больных / Т.П. Филиппова, А.В. Кочкин, О.Н. Новицкая, О.В. Каня // Сибирский медицинский журнал. – 2011. - №6. – С.91 – 93.
17. Факторы, влияющие на летальность больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания / В.В. Гавриленко, А.В. Кочкин, Т.П. Филиппова, О.Н. Новицкая, В.А. Захарова // Сибирский медицинский журнал. – 2011. - №6.- С.191 – 192.
18. Филиппова Т.П. Туберкулез центральной нервной системы / Т.П. Филиппова, О.Н. Новицкая, Ю.Н. Быков // Медицинская газета. – 2012. - №2. – С.8 – 9.
19. Факторы, влияющие на летальность больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом центральной нервной системы / О.Н. Новицкая, Т.П. Филиппова, Ю.Н. Быков, И.В Загорская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №6. – С.63 – 67.
20. Современные проблемы эпидемиологии, клиники и диагностики ВИЧ-ассоциированного туберкулеза центральной нервной системы (обзор) /

Т.П. Филиппова, О.Н. Новицкая, Ю.Н. Быков, И.В. Загорская.// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №6. – С.152 – 156.

21. Особенности клинических проявлений ВИЧ-ассоциированного туберкулёза центральной нервной системы у больных с разной степенью иммунодепрессии / О.Н. Новицкая, Т.П. Филиппова, Ю.Н. Быков, И.В. Загорская // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации. Материалы 1 Конгресса национальной ассоциации фтизиатров. -Санкт-Петербург, 2012.- С.298-299.

22. Современные подходы к терапии ВИЧ- ассоциированного туберкулеза центральной нервной системы / Т.П. Филиппова, А.В. Кочкин, О.Н. Новицкая, Ю.Н. Быков, И.В. Загорская // Сибирский медицинский журнал. – 2012. - №6.- С.29 –33.

23. Клинические варианты нетипичного течения ВИЧ- ассоциированного туберкулеза центральной нервной системы / О.Н. Новицкая, А.В. Кочкин, Т.П. Филиппова, Ю.Н. Быков, И.В. Загорская.// Сибирский медицинский журнал. – 2012. - №7.- С. 116–119.

24. Применение стереотаксической биопсии головного мозга для диагностики ВИЧ- ассоциированного туберкулеза центральной нервной системы / С.И. Петров, О.Н. Новицкая, А.В. Кочкин, Т.П. Филиппова, Ю.Н. Быков, В.А. Чипизубов, Н.А. Сальникова, И.В. Загорская // Сибирский медицинский журнал. – 2012. - №7.- С.126 – 130.

25. Выявление риска развития туберкулеза центральной нервной системы у больных с ВИЧ- ассоциированным туберкулезом органов дыхания / А.В. Кочкин, Т.П. Филиппова, О.Н. Новицкая, Ю.Н. Быков, И.В. Загорская.// Сибирский медицинский журнал. – 2012. - №6.- С138 –142.

26. Распространение ВИЧ- ассоциированного туберкулеза в Иркутской области / И.В. Загорская, Т.П. Филиппова, А.В. Кочкин, О.Н. Новицкая, Ю.Н. Быков, А.В. Соловков, А.В. Русак, О.В. Каня // Сибирский медицинский журнал. – 2012. - №6.- С107 – 110.

27. Особенности клинических, рентгенологических и лабораторных проявлений туберкулеза центральной нервной системы, развивающегося на фоне ВИЧ-инфекции (пособие для врачей) /Т.П. Филиппова, А.В. Кочкин, О.Н. Новицкая, Ю.Н. Быков. - Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013.- 44с.

28. Особенности комбинированного лечения туберкулеза центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией (методические рекомендации) / Т.П. Филиппова, А.В. Кочкин, О.Н. Новицкая, Ю.Н. Быков. - Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013.- 28с.

29. Филиппова Т.П. Туберкулез центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией (пособие для врачей) / Т.П. Филиппова, О.Н. Новицкая, Ю.Н. Быков. - Иркутск: РИО ИГМУ, 2013. - 86с.

30. ВИЧ-ассоциированный туберкулез центральной нервной системы в регионе с высоким уровнем распространения туберкулеза и ВИЧ-

инфекции / Т.П. Филиппова, О.Н. Новицкая, Ю.Н. Быков, З.Х. Корнилова.
-М.:Р.Валент, 2012.- 132с.

Список сокращений

ААТ - аутоантигены
АМФ - альвеолярные макрофаги
АРВП– антиретровирусные препараты
АРВТ - антиретровирусная терапия
ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
ВИЧ/ТБ - ВИЧ-ассоциированный туберкулёз
ИОПД – Иркутский областной противотуберкулезный диспансер
ЛУ МБТ - лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёз
МБТ - микобактерии туберкулёза
МЛУ МБТ – множественная лекарственная устойчивость МБТ
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПТП - противотуберкулёзные препараты
ПТТ - противотуберкулёзная терапия
ПЦР - полимеразная цепная реакция
РХТ - режим химиотерапии
ТБ - туберкулёз
ТМ – туберкулёзный менингит
ТОД – туберкулёз органов дыхания
ЦНС - центральная нервная система