

УДК: 616.831-002+616.831.9-002+616-002.5]:616.98:678.82hiv+615.281.8

Е.В. Корж¹, Н.А. Подчос²**ПРИМЕНЕНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ**¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького² Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ ДНР

Резюме. Цель исследования: оценить влияние антиретровирусной терапии на эффективность лечения туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных лиц.

Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования 44 ВИЧ-инфицированных больных туберкулезным менингоэнцефалитом, которым в течение интенсивной фазы противотуберкулезного лечения была начата антиретровирусная терапия. Больных распределяли на группы: 16 человек (36,4 %), у которых туберкулезный менингоэнцефалит развился в результате синдрома восстановления иммунной системы и 28 человек (63,6 %), у которых симптомы менингоэнцефалита были первыми проявлениями туберкулеза или возникли на фоне лечения туберкулеза других локализаций (основная группа). Группу сравнения составили 26 ВИЧ-инфицированных больных туберкулезным менингоэнцефалитом, которые принимали только противотуберкулезные препараты и находились в противотуберкулезном отделении более 30 койко-дней.

Результаты. Установили, что течение туберкулезного менингоэнцефалита, развившегося вследствие синдрома реконституции иммунной системы, отличается склонностью к генерализации, злокачественным течением и высокими показателями летальности, на которые не влияют никакие лечебные мероприятия, в том числе и антиретровирусная терапия. У пациентов с туберкулезным менингоэнцефалитом, не являющимся результатом синдрома восстановления иммунитета, присоединение антиретровирусной терапии приводило к снижению показателей госпитальной летальности на 43,6 %. Синдром реконституции в виде лихорадки, усиления симптомов менингита и интоксикации диагностировали у (50,0 ± 9,4) % больных, но только в (14,3 ± 9,4) % случаев он приводил к летальному исходу. Угрозу развития синдрома реконституции определяет состояние иммунной системы: у 100 % пациентов количество CD4-лимфоцитов до начала антиретровирусной терапии было ниже 160 кл/мкл, а у 70,3 % — ниже 50 кл/мкл.

Ключевые слова: туберкулезный менингоэнцефалит, антиретровирусная терапия

Сообщения о влиянии антиретровирусной терапии (АРТ) на эффективность лечения туберкулезного менингоэнцефалита (ТМ) у ВИЧ-инфицированных лиц немногочисленны и носят противоречивый характер. В работах [7, 9, 11] показано, что присоединение АРТ к специфической химиотерапии ухудшает прогноз для жизни из-за развития побочных эффектов и обострения туберкулезного процесса вследствие синдрома восстановления иммунной системы (СВИС). Ряд авторов делает вывод об отсутствии положительного влияния АРТ на эффективность лечения и о крайне неблагоприятном прогнозе ТМ у ВИЧ-инфицированных лиц, когда все усилия не имеют успеха [6, 10]. В других ис-

следованиях установлено, что присоединение АРТ к схеме антимикобактериальной химиотерапии достоверно повышало выживаемость пациентов с ТМ [4, 11]. Большие опасения при назначении АРТ всегда вызывал высокий риск развития СВИС, особенно высокая летальность наблюдалась при СВИС-ассоциированном ТМ, достигая 75 % [4, 7, 11]. Вместе с тем, в научной литературе имеются сообщения, что от туберкулез-ассоциированного СВИС умирает не более 13 % больных [8].

Цель исследования: оценить влияние АРТ на эффективность лечения туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных лиц.

Материалы и методы. Проведена ретроспективная оценка результатов обследования и лечения 44 ВИЧ-инфицированных больных ТМ, которым в течение интенсивной фазы (ИФ) противотуберкулезной химиотерапии была начата АРТ. Больных распределяли на группы в зависимости от механизмов развития ТМ: 16 человек (36,4 %), у которых ТМ развился в результате СВИС после начала АРТ (СВИС-ассоциированный ТМ) и 28 пациентов (63,6 %), у которых симптомы поражения нервной системы были первыми проявлениями туберкулеза или возникли на фоне лечения туберкулеза других локализаций (основная группа). Группу сравнения составили 26 ВИЧ-инфицированных больных ТМ, которые принимали только противотуберкулезные препараты и находились в отделении более 30 койко-дней. Как СВИС расценивали появление симптомов впервые возникшего ТМ или обострение имеющегося ТМ в виде менингеальных знаков, нарушений сознания и состава ликвора. СВИС устанавливали при исключении других причин, способных привести к прогрессированию туберкулезного процесса: низкой приверженности к лечению, непереносимости противотуберкулезных препаратов (ПТП), мультирезистентности или ее риске [3]. Туберкулез-ассоциированный СВИС регистрировали при появлении симптомов в первые 3 месяца АРТ [11], все больные продолжали принимать противовирусные препараты. Всем пациентам до назначения АРТ определяли содержание CD4-лимфоцитов, при поступлении в отделение выполняли спинномозговую пункцию, микробиологическое и клинико-лабораторное обследование, начинали ИФ лечения (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин) на фоне патогенетической и симптоматической терапии. При выявлении

химиорезистентности в схему включали ПТП 2 ряда. АРТ назначали при наличии высокой приверженности, положительной клинической динамики, отсутствия анемии (гемоглобин ниже 100 г/л), клинико-лабораторных признаков печеночной и почечной недостаточности, удовлетворительной переносимости ПТП. Использовали стандартную схему АРТ для наивных пациентов, которая включала 2 нуклеотидных/нуклеозидных и 1 ненуклеотидный ингибиторов обратной транскриптазы.

Статистический анализ проводили с использованием пакета MedStat (лицензионная копия № MS 000029), отличия между группами выявляли при помощи критерия Стьюдента, Уилкоксона-Манна-Уитни, точного метода Фишера [1]. Показатели летальности рассчитывали в процентах и в случаях/100 пациенто-лет [2].

Результаты и обсуждение. Обследованные группы были сопоставимы по возрасту и полу, по большинству приведенных показателей статистически достоверных различий не определялось (табл. 1). У подавляющего большинства пациентов с ТМ имел место сопутствующий туберкулез легких, менее, чем у половины больных определялись деструкции легочной ткани и бактериовыделение.

Отличительными чертами СВИС-ассоциированного ТМ было острое начало с коротким периодом предвестников, большее количество бактериовыделителей, высокий удельный вес остро го милярного туберкулеза, злокачественное, быстро прогрессирующее течение с госпитальной летальностью (81,3 ± 9,8) % или 282,6 случаев/100 пациенто-лет. У 8 из 16 больных СВИС-ассоциированным ТМ туберкулез развился после назначения АРТ по месту жительства, содержание CD4 в крови до начала лечения не превышало 107 кл/мкл, медиана составляла 49,0 кл/мкл. Срок от начала АРТ до развития клинических проявлений туберкулеза колебался от 18 до 108 дней, медиана – 48,0 дней. Из этих 8

пациентов у 7 (87,5 ± 11,7) % процесс имел генерализованный характер, в 1 случае развился изолированный ТМ. Несмотря на интенсивную терапию у 7 человек наступила смерть, летальность с учетом периода наблюдения составила 500/100 пациенто-лет.

У остальных 8 человек из группы СВИС-ассоциированного ТМ поражение нервной системы развилось на фоне адекватной полихимиотерапии туберкулеза других локализаций (в основном, легких). После определенного периода антимикобактериального лечения пациентам была начата АРТ, что стало причиной возникновения СВИС-ассоциированного ТМ. Перед началом АРТ больные получили от 14 до 120 доз ПТП, медиана – 36,5 доз, симптомы менингоэнцефалита появлялись через 5 – 55 дней АРТ, медиана – 14,5 дней. Смерть наступила у 6 человек (75,0 ± 15,3 %), летальность с учетом срока наблюдения после развития ТМ равнялась 223,1/100 пациенто-лет.

Таким образом, течение СВИС-ассоциированного ТМ отличалось склонностью к генерализации, быстрым прогрессированием и плохим прогнозом, когда все лечебные мероприятия, включая АРТ, имели низкую эффективность. На основании этого мы сделали вывод, что оценка эффективности АРТ у пациентов со СВИС-ассоциированным туберкулезом не отражает ее реального влияния на прогноз ТМ.

При изучении показателей госпитальной летальности в группах больных, у которых ТМ не являлся результатом СВИС, было установлено, что АРТ существенно улучшала выживаемость в основной группе, в которой умерли 5 человек из 28 (17,9 ± 7,2) %. Среди причин смерти был МРТБ (2 случая), обострение ТМ вследствие СВИС (2 случая) и в 1 случае произошло прогрессирование туберкулеза, возможно, из-за наличия химиорезистентности, однако культуральное исследование имело негативные результаты. Летальность с учетом периода наблюдения рав-

Таблица 1. Характеристика туберкулезного процесса в обследованных группах ВИЧ-инфицированных больных ТМ

| Показатели | Больные СВИС-ассоциированным ТМ | Основная группа | Группа сравнения |
|--|---------------------------------|-------------------|-------------------|
| Возраст, лет | 32,2 ± 2,0 | 35,9 ± 3,1 | 36,9 ± 3,3 |
| Мужчин, случаи — (M ± m) % | 11 – (68,8 ± 11,6) | 20 – (71,4 ± 8,5) | 17 – (65,4 ± 9,3) |
| Туберкулез легких, случаи — (M ± m) % | 15,0 – (93,8 ± 6,1) | 27 – (96,4 ± 3,5) | 26,0–100,0 |
| Диссеминация в легких, случаи — (M ± m) % | 9 – (56,3 ± 12,4) | 20 – (71,4 ± 8,5) | 19 – (73,1 ± 8,7) |
| Деструкции в легких, случаи — (M ± m) % | 7 – (43,8 ± 12,4) | 4 – (14,3 ± 6,6) | 7 – (26,9 ± 8,7) |
| Бактериовыделители по мазку и/или культуре, случаи — (M ± m) % | 7 – (43,7 ± 12,4) | 9 – (32,1 ± 8,8) | 11 – (42,3 ± 9,7) |
| МРТБ, случаи — (M ± m) % | 0 | 4 – (14,3 ± 6,6) | 2 – (7,7 ± 5,2) |
| Генерализованный туберкулез, случаи — (M ± m) % | 13 – (81,3 ± 9,8) | 10 – (35,7 ± 9,1) | 12 – (46,2 ± 9,8) |
| Медиана длительности симптомов до госпитализации, дней | 5,0 | 14,0 | 10,5 |
| Медиана содержания CD4-лимфоцитов, кл/мкл | 36,0 | 40,0 | 46,5 |

нялась 30,1/100 пациенто-лет. Развитие СВИС в виде ухудшения течения ТМ, лихорадки, усиления интоксикации было зафиксировано 14 человек ($50,0 \pm 9,4$) %, однако только в 2 случаях ($14,3 \pm 9,4$) %, он приводил к смерти. У больных со СВИС уровень CD4-лимфоцитов до начала АРТ не превышал 160 кл/мкл, а у 26 человек ($70,3 \pm 7,5$) % был ниже 50 кл/мкл. В группе сравнения умерли 16 человек ($61,5 \pm 9,5$) %, в том числе 2 пациента с МРТБ. Госпитальная летальность с учетом продолжительности наблюдения равнялась 192,8/100 пациенто-лет. Различия по показателям летальности между группами имели статистическую значимость с высокой степенью достоверности, $p < 0,001$.

Выводы. У больных СВИС-ассоциированным ТМ анализ эффективности АРТ не отражает ее влияния на прогноз заболевания, поскольку в данном случае течение туберкулеза отличается склонностью к генерализации, злокачественным течением и высокими показателями летальности, на которые не влияют противотуберкулезное лечение и АРТ.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с ТМ, не являющимся результатом СВИС, присоединение АРТ приводило к снижению показателей госпитальной летальности на 43,6 %. После начала АРТ развитие СВИС в виде лихорадки, усиления симптомов менингита и интоксикации возникало у ($50,0 \pm 9,4$) % больных, однако только в ($14,3 \pm 9,4$) % случаев это приводило к летальному исходу.

Угрозу развития СВИС в наибольшей степени определяет состояние иммунной системы: у 100 % пациентов количество CD4-лимфоцитов до начала АРТ было ниже 160 кл/мкл, а у 70,3 % – ниже 50 кл/мкл.

E. Korzh., N. Podchos

ANTIRETROVIRAL THERAPY IN TREATMENT OF THE TUBERCULOUS MENINGOENCEPHALITIS IN HIV-INFECTED PERSONS

Summary. Research purpose: to assess the influence of antiretroviral therapy on efficiency of treatment of tuberculous meningoencephalitis in HIV-infected persons.

Materials and methods. A retrospective assessment of the survey results and efficiency of treatment of 44 HIV-infected patients with tuberculous meningoencephalitis was carried out, which started antiretroviral therapy during the intensive phase of antituberculous chemotherapy. Patients were separated to groups of 16 people (36.4%), in which tuberculous meningoencephalitis has evolved as a result of the immune reconstitution inflammatory syndrome after starting antiretroviral therapy, and 28 patients (63.6%), in which the symptoms of the nervous system were the first manifestations of tuberculosis or who have antituberculous treatment because tuberculosis of other sites (study group). The comparison group included 26 HIV-infected patients with tuberculous meningoencephalitis, which took only antituberculous medications and were in the hospital for more than 30 bed-days. Appearance of new-onset or exacerbation of existing tuberculous meningoencephalitis in the form of meningeal signs, confusion, changes of the liquor were regarded as immune reconstitution syndrome.

Results and discussion. Tuberculous meningoencephalitis, which developed as a result of immune reconstitution

inflammatory syndrome, was characterized by a tendency to generalize, malignant course and high mortality rates, which are not benefited by any treatment measures, including antiretroviral therapy. In patients with tuberculous meningoencephalitis no connected of reconstitution syndrome, adherence to antiretroviral therapy has led to decrease of hospital mortality rates by 43.6%. Immune reconstitution syndrome with fever, meningitis symptoms and enhance intoxication was registered in ($50,0 \pm 9,4$) % patients, but it was fatal only to ($14,3 \pm 9,4$)% of cases. The threat of an immune reconstitution inflammatory syndrome defines the state of the immune system: 100% of patients had CD4-lymphocytes counts less 160 cells/mm³ before starting antiretroviral therapy and 70.3% – less 50 cells/mm³.

Keywords: Tuberculous meningoencephalitis, antiretroviral therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / [Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко]. – Донецк: Папаница Е.К., 2006. – 214 с.
2. Расчет летальности в пересчете на число пациенто-лет наблюдения [интернет-ресурс]. – Режим доступа: <http://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/53805>. – 2013 г.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз [Текст] : Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.2012 № 1091. – Київ, 2012.
4. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome [Text] / S. Marais, G. Meintjes, D. J. Pepper [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 56, Is. 3. – P. 450-460.
5. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial [Text] / Rovina Ruslami, A. R. Ganiem, S. Dian [et al.] // Lancet Inf. Dis. – 2013. – Vol. 13, Is. 1. – P. 27-35.
6. 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.
7. Marx Grace E. Tuberculous Meningitis: Diagnosis and Treatment Overview [internet-recourse] / Grace E. Marx, Edward D. Chan // Tuberc Res Treat.: doi: 10.1155/2011/798764. – 2011 December.
8. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series [Text] / D. J. Pepper, S. Marais, G. Maartens [et al.] // Clin Infect Dis. – 2009. – Vol. 48, N 11. – P. 96-107.
9. Predictors of mortality in patients with meningeal tuberculosis [Text] Elizabeth Litta George, T. Iype, A. Cherian [et al.] // Neurology India. – 2012. – Vol. 60, Is. 1. – P. 18-22.
10. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis [Text] / M. E. Török, N. T. Yen, T. T. Chau [at al] // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 52, N 11. – P. 1376-1385.
11. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: meningitis a potentially life threatening manifestation [Text] / Upasna Agarwal, Amitabh Kumar, Digamber Behera [et al.] // AIDS Res. Ther. – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 17.
12. 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.