

УДК: 616.831.9-002 + 616-002.5+616.98:578.82НIV-097

*Е.В. Корж, Н.А. Подчос, М.В. Сергиенко, О.А. Серых***ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ С ГЛУБОКОЙ ИММУНОСУПРЕССИЕЙ***Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Республиканская клиническая туберкулезная больница, г. Донецк*

Резюме. Изучали клиническую картину туберкулезно-го менингоэнцефалита у 78 ВИЧ-инфицированных лиц, из которых у 52 человек количество CD4-лимфоцитов в крови было менее 100 кл/мкл. Установили, что у 90,7 % ВИЧ-инфицированных больных туберкулезный менингоэнцефалит протекал на фоне туберкулеза легких с частым поражением других внутренних органов, что максимально выражено при уровне CD4 менее 100 кл/мкл, когда у 61,5 % лиц имеются клинко-рентгенологические признаки генерализации туберкулезной инфекции. Наиболее частыми симптомами независимо от уровня CD4 были лихорадка, головная боль и расстройства сознания, в большинстве случаев определялись характерные неврологические симптомы менингоэнцефалита. При снижении уровня CD4-лимфоцитов ниже 100 кл/мкл до 40,4 % увеличивался удельный вес пациентов с атипичным течением.

Ключевые слова: туберкулезный менингоэнцефалит, ВИЧ-инфицированные лица

Введение. Течение туберкулеза на фоне прогрессирующего иммунодефицита в большом проценте случаев принимает агрессивный характер и сопровождается генерализацией инфекции с формированием внелегочных форм заболевания, из которых наиболее угрожающей является туберкулезный менингоэнцефалит (ТМ) [1, 4, 8]. Обусловленные ВИЧ-инфекцией изменения иммунного статуса, метаболические расстройства, наличие сопутствующих заболеваний и оппортунистических инфекций способны привести к отклонениям клинко-лабораторных проявлений ТМ от его обычной картины, что затрудняет диагностику, оттягивает назначение необходимого лечения, значительно усложняет ведение такого контингента больных и ухудшает прогноз [1, 5, 6, 7].

Цель работы: определить особенности клинической картины ТМ у ВИЧ-инфицированных лиц с глубокой иммуносупрессией.

Материалы и методы. На базе стационарного отделения Донецкой РКТБ было обследовано 78 ВИЧ-инфицированных больных с ТМ. С учетом литературных данных об атипичном течении ТМ на фоне прогрессирования иммуносупрессии [2] пациентов распределяли на две группы в зависимости от состояния иммунитета: 52 человека с количеством CD4 менее

100 кл/мкл (1-я группа) и 26 человек — более 100 кл/мкл (2-я группа). Определение количества CD4-лимфоцитов проводили в республиканском центре СПИДа г. Донецка. Анализировали жалобы пациентов, состояние сознания, определяли наличие симптомов натяжения (ригидность мышц затылка, положительные симптомы Кергнига, Брудзинского) и симптомов поражения черепно-мозговых нервов [3].

Результаты и обсуждение. Установлено, что ВИЧ-инфицированные больные поступали в отделение, имея выраженное угнетение иммунной системы: больше, чем у половины пациентов (56,4 %) уровень CD4-лимфоцитов был ниже 50 кл/мкл, а у 66,7 % лиц количество CD4 не превышало 100 кл/мкл. Удельный вес пациентов с уровнем CD4 более 200 кл/мкл составлял 14,1 %, при этом у 6,4 % количество Т-хелперов было более 350 кл/мкл, что согласуется с результатами исследований [9], в которых сообщалось о возможности развития ВИЧ-ассоциированного ТМ при относительно нормальном иммунитете, когда среднее содержание CD4 + клеток в крови равнялось 414 кл/мкл.

Мы проанализировали характер туберкулезного процесса в группах ВИЧ-инфицированных больных (табл. 1). В результате исследований не было найдено статистически значимых различий между группами по частоте специфического поражения легких, периферических лимфоузлов, развития изолированного ТМ. У лиц с наиболее тяжелым угнетением иммунитета в 1,6 раза чаще регистрировалось поражение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), наблюдалась четкая тенденция к увеличению распространенных форм туберкулеза с вовлечением в процесс (кроме мозговых оболочек и мозга) двух и более органов: 32 (51,5 %) против 9 (34,6 %) в другой группе, $p < 0,05$.

Полученные нами данные не противоречат результатам исследований [1, 7], где было показано, что по мере усиления иммунодефицита течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц принимает прогрессирующий злокачественный характер, сопровождается

Таблица 1. Характеристика туберкулезного процесса в обследованных группах больных ТМ в зависимости от степени иммуносупрессии

Поражение туберкулезом:	ВИЧ-инфицированные больные ТМ с уровнем CD4 < 100 кл/мкл, n = 52		ВИЧ-инфицированные больные ТМ с уровнем > 100 кл/мкл, n = 26	
	случаи	%	случаи	%
	Легких	48	92,3	22
Плевры	7	13,5	3	11,5
ВГЛВ	19	36,5	6	23,1
Периферических лимфоузлов	6	11,5	1	3,8
Урогенитального тракта	3	5,8	0	0
Позвоночника	2	3,8	1	3,8
Изолированный ТМ	2	3,8	1	3,8
Другой внелегочный ТБ	2	3,8	1	3,8
Генерализованный ТБ	32	61,5	9	34,6

ся клинико-рентгенологическими признакам многочисленного поражения внутренних органов и характеризуется высокими показателями смертности. Вместе с тем, в отличие от работ [6], в которых патологию на рентгенограммах органов грудной клетки находили у 46,0 % больных ВИЧ-ассоциированным ТМ, в наших исследованиях мы значительно чаще регистрировали сопутствующий туберкулез легких, что согласуется с исследованиями [9].

Таким образом, на основании данных литературы и собственных исследований можно сделать вывод, что ТМ у ВИЧ-инфицированных лиц практически всегда протекает на фоне, как минимум, сопутствующего туберкулеза легких, что, на наш взгляд, облегчает верификацию специфического характера менингоэнцефалита. При этом отличительной чертой течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц является частое вовлечение других внутренних органов, особенно ВГЛУ.

Во время неврологического осмотра пациентов существенных различий между группами по отдельным симптомами заболевания выявлено не было за исключением рвоты, которая регистрировалась достоверно реже среди лиц 1-й группы, $p < 0,03$ (табл. 2).

Также в 1-й группе была выявлена четкая тенденция к увеличению удельного веса лиц с неадекватным поведением в виде дезориентации, немотивированной агрессии, бреда или галлюцинаций — в 44,2 % случаев против 26,9 %, $p < 0,05$. Клиническими симптомами, которые определялись наиболее часто независимо от степени иммуносупрессии, были длительная головная боль, лихорадка и нарушение сознания (возбуждение или заторможенность).

У подавляющего большинства ВИЧ-инфицированных больных 1-й и 2-й групп наблюдались классические признаки менингоэнце-

фалита в виде ригидности затылочных мышц (86,5–80,8 %), положительных симптомов натяжения (82,7–88,5 %), симптомов поражения черепно-мозговых нервов (73,1–92,3 %). Схожие результаты были получены в работах [9], где было показано, что при развитии ТМ на фоне ВИЧ-инфицирования наиболее частыми симптомами были лихорадка, которая встречалась в 100 % случаев, нарушение сознания (78 %), менингеальные знаки (78 %) и головная боль (56 %).

В наших исследованиях мы обратили внимание, что среди пациентов с тяжелым иммунодефицитом в 3,5 раза чаще, чем в другой группе регистрировались случаи ТМ с отсутствием симптомов раздражения черепно-мозговых нервов, различия были статистически значимыми, $p < 0,03$, а также определялась тенденция к увеличению количества пациентов с отсутствием симптомов натяжения и/или ригидности затылочных мышц.

При изучении частоты сочетание атипичных неврологических признаков заболевания было установлено, что на фоне значительного угнетения иммунной системы у больных с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл, одновременное отсутствие ригидности мышц затылка и симптомов натяжения наблюдалась у 6 человек из 52 (11,5%), а в 2-х случаях (3,8 %) указанные изменения сочетались с отсутствием симптомов поражения черепно-мозговых нервов. Всего же из 52 больных 1-й группы атипичная картина ТМ по результатам изучения неврологического статуса определяли у 21 (40,4 %) лица.

В группе ВИЧ-инфицированных больных с количеством CD4-лимфоцитов более 100 кл/мкл, случаев ТМ с отсутствием тех или иных неврологических проявлений было 7 из 26 (26,9 %), то есть на 13,5 % меньше, $p > 0,05$. Одновременное отсутствие ригидности мышц

Таблица 2. Результаты клинического обследования ВИЧ-инфицированных пациентов с ТМ в зависимости от степени иммуносупрессии, случаи — %

Показатели	ВИЧ-инфицированные больные ТМ с уровнем CD4 < 100 кл/мкл, n = 52		ВИЧ-инфицированные больные ТМ с уровнем >100 кл/мкл, n = 26	
	случаи	%	случаи	%
Длительная головная боль	47	90,4	24	92,3
Лихорадка	48	92,3	23	88,5
Тошнота	17	32,7	13	50,0
Рвота	16	30,8	14	53,8*
неадекватное поведение	23	44,2	7	26,9
Кахексия	26	50,0	10	38,5
Сознание: ясное	15	28,8	7	26,9
нарушено (возбуждение или заторможенность)	37	71,2	19	73,1
Ригидность мышц затылка: есть	45	86,5	21	80,8
нет	7	13,5	5	19,2
Симптомы натяжения (Жернига, Брудзинского):				
положительные	43	82,7	23	88,5
отрицательные	9	17,3	3	11,5
Симптомы раздражения черепно-мозговых нервов:				
есть	38	73,1	24	92,3
нет	14	26,9	2	7,7*

Примечание. Различия статистически значимы, * — $p < 0,03$

затылка и симптомов натяжения регистрировали у 2 пациентов (7,7 %), полного отсутствия неврологической симптоматики среди больных данной группы не определялось.

Таким образом, при снижении уровня CD4-лимфоцитов до 100 кл/мкл и ниже увеличивалось количество случаев атипичного течения ВИЧ-ассоциированного ТМ, что касалось, прежде всего, неврологических проявлений и характеризовалось отсутствием ригидности мышц затылка, или симптомов натяжения, или признаков поражения черепно-мозговых нервов, или их различных сочетаний. Помимо указанных признаков у данных больных реже возникали тошнота и рвота. В таких случаях о возможности развития ТМ у ВИЧ-инфицированного больного следует думать при появлении упорной головной боли, лихорадки и нарушения сознания, что даже при отсутствии классических неврологических симптомов дает основание для проведения спинномозговой пункции с микробиологическим и цитологическим исследованием ликвора. Вероятность туберкулезной этиологии менингита повышается при наличии у пациента подтвержденного туберкулеза легких или других органов.

С учетом полученных результатов, мы не можем согласиться с исследованиями [2], где сообщается об отсутствии у ВИЧ-инфицированных больных ТМ жалоб и таких общемозговых проявлений, как головная боль, тошнота и рвота. Соглашаясь с выводами авторов о

диссоциированном характере менингеальных знаков при развитии глубокой иммуносупрессии (CD4 < 100 кл/мкл), мы хотим все же акцентировать внимание на наличие головной боли, лихорадки и нарушений сознания практически у всех больных, при этом частота регистрации этих симптомов мало зависела от состояния иммунитета. Однако тошнота и рвота, действительно, встречались более редко при снижении уровня CD4-лимфоцитов до 100 кл/мкл и ниже.

Выводы. У 90,7 % ВИЧ-инфицированных больных туберкулезный менингоэнцефалит протекает на фоне туберкулеза легких с частым поражением других внутренних органов, что максимально выражено при уровне CD4 менее 100 кл/мкл, когда у 61,5 % лиц имеются клинико-рентгенологические признаки генерализации туберкулезной инфекции.

Наиболее частыми симптомами туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных пациентов независимо от уровня CD4 были лихорадка, головная боль и расстройство сознания, в большинстве случаев определялись характерные неврологические симптомы менингоэнцефалита, однако при снижении уровня CD4-лимфоцитов ниже 100 кл/мкл до 40,4 % увеличивался удельный вес пациентов с атипичным течением в виде отсутствия отдельных неврологических симптомов или их сочетания, более редким возникновением тошноты и рвоты.

E.V. Korzh, N.A. Podchos, M.V. Sergienko, O.A. Serykht

CLINICAL PICTURE OF TUBERCULOUS MENINGOENCEPHALITIS IN HIV-INFECTED PERSONS WITH ADVANCED IMMUNOSUPPRESSION

Summary. We studied the clinical picture of tuberculous meningoencephalitis in 78 HIV-infected patients: 52 persons of them had CD4-lymphocytes count less 100 cells/mm³, and 26 — more 100 cells/mm³. It was found that 90,7% of all patients had pulmonary tuberculosis. Frequent involvement of other internal organs was also registered, it was most often revealed among patients with CD4 counts less 100 cells/mm³, 61,5% of such persons had clinical and radiological signs of generalization of tuberculosis infection. The most common symptoms regardless of CD4 cell count were fever, headache and disorders of consciousness, in most cases the characteristic neurological symptoms of meningoencephalitis were revealed. By reducing the CD4-count below 100 cells/mm³ proportion of patients with atypical course increased to 40,4%.

Key words: tuberculous meningoencephalitis, HIV-infected persons

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.Н. Клиническое течение туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных больных / В.Н. Бондаренко, Д.Ю. Рузанов // Укр. пульмон. журнал. – 2008. – № 4. – С. 21-24
2. Бондарь В.Е. Патоморфоз туберкулезного менингита у больных ВИЧ-инфекцией / В.Е. Бондарь, И.В. Ветух, Ю.Д. Филимонов // Междун. неврол. Журнал. – 2011. – № 4 (42). – С. 10-15
3. Одинак М.М. Клиническая диагностика в неврологии: руководство для врачей / М.М. Одинак, Д.Е. Дыскин. – Санкт-Петербург: Спец. лит, 2007. – 528 с.
4. Пантелеев А.М. К вопросу о генерализации туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / А.М. Пантелеев // Альманах «Инфекционные болезни – 2007». – Санкт-Петербург, 2008. – С. 165-169
5. Abnormalities of erythropoiesis during HIV-1 disease: a longitudinal analysis / A. Costantini [et al.] // J Acquir Immune Defic Syndr. – 2009. – № 1; Vol. 52. – P. 70-74
6. Garg R.K. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus / R.K. Garg, M.K. Sinha // J. Neurol. – 2011. – Vol. 258 (1). – P. 3-13
7. Mortality among HIV-Infected Patients in Resource Limited Settings: A Case Controlled Analysis of Inpatients at a Community Care Center / Nirmala Rajagopalan [et al.] // Am. J. Inf. Dis. – 2009. – № 3, Vol. – 226-231
8. Sharma S.K. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management / S.K. Sharma, A. Mohan, T. Kadiravan // Indian J. Med. Res. – 2005. – Vol. 121, № 4. – P. 550-567
9. Vinnard C. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals / C. Vinnard, R.R. Macgregor // Current Opinion in HIV and AIDS. – 2009. – Vol. 6, Is. 3. – P. 139-145