

ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД ОТ ТУБЕРКУЛОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Г. Чумаченко¹,

И. Бабаева², доктор медицинских наук,

О. Демихова³, доктор медицинских наук, профессор,

О. Понкина⁴, кандидат медицинских наук,

С. Пикалин¹

¹Кубанский государственный медицинский университет,
Краснодар

²Тульский областной противотуберкулезный диспансер №1,
п. Петелино

³Центральный НИИ туберкулеза, Москва

⁴Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая
больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар

E-mail: irenb74@mail.ru

Приведенное наблюдение будет способствовать совершенствованию ранней диагностики проявлений внелегочного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и диссеминированным туберкулезом легких. Возникающие трудности связаны с особенностями течения туберкулеза при иммунодепрессивных заболеваниях.

Ключевые слова: фтизиатрия, туберкулез легких, ВИЧ-инфекция, иммунологический профиль, патоморфология, туберкулома головного мозга.

Туберкулез – одна из основных причин летальных исходов (около 60%) у больных ВИЧ-инфекцией [1, 2]. В 2006 г. в России насчитывалось 356 тыс. больных ВИЧ-инфекцией, при этом туберкулез был диагностирован у 13 тыс. из них [3]. В последние годы отмечен рост заболеваемости туберкулезом при инфицировании ВИЧ. Высокая смертность больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом обусловлена как наличием сопутствующих микст-инфекций, так и большим числом социально дезадаптированных больных.

В отечественной литературе вопросам патоморфологического анализа летальных исходов от вторичных заболеваний больных ВИЧ-инфекцией не уделялось достаточного внимания [4]. Сложность диагностики диссеминированного туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией связана с особенностями течения туберкулеза при иммунодепрессивных заболеваниях. В стадии вторичных заболеваний появляются оппортунистические инфекции, в том числе туберкулез [1]. Патоморфологические реакции ткани на воспалительный процесс при диссеминированном туберкулезе, развившемся на фоне ВИЧ, могут утрачивать специфичность и во многом определяться общим состоянием иммунной системы, что существенно затрудняет диагностику.

Приводим наблюдение.

Нами изучены протокол вскрытия, патологоанатомические диагнозы и заключения умершей больной К., 23 лет. Из архивного аутопсийного материала после фиксации в 10% формалине и заключения в парафин изготовлены серийные гистологические препараты с последующей окраской гематоксилином и эозином. Па-

тогистологический анализ препаратов выполнен с помощью светового микроскопа Zeiss ($\times 40$, $\times 250$, $\times 800$). Иммунологические исследования проводили в лабораториях ГБУЗ «Клинический центр по профилактике и борьбе со СПИДом» (Тула).

Пациентка впервые обратилась в противотуберкулезный диспансер (ПТД) в марте 2010 г. Жительница города, образование среднее специальное, не работает. Семьи нет. *Anamnes vitae*: Курит. Алкоголь употребляет редко. Употребление наркотических препаратов категорически отрицает. В заключении не была. *Anamnes morbi*: ВИЧ-инфекция выявлена в 2008 г. (иммунный блоттинг, иммуноферментный анализ). Путь заражения — половой (код 104). В 2008 и 2009 г. — пневмония справа, данных о лечении нет. Резкое ухудшение состояния (с середины марта 2010 г.) связывает с переохлаждением. С 19.03 по 31.03.2010 находилась на лечении в пульмонологическом отделении с жалобами на слабость, повышенную (до $38,5^{\circ}\text{C}$) температуру, боли в правой половине грудной клетки, связанные с дыханием. На фоне лечения антибиотиками самочувствие несколько улучшилось, но в связи с отсутствием положительной рентгенологической динамики консультирована фтизиатром, рекомендован перевод в туберкулезный стационар для обследования и уточнения диагноза.

При поступлении в стационар общее состояние удовлетворительное. Жалобы прежние. Больная правильного сложения, достаточного питания: рост 162 см, масса тела 69 кг, индекс массы тела (ИМТ) $26,3 \text{ кг}/\text{м}^2$. Кожные покровы бледные, высыпания и расчесы на руках, животе, в паховой области. Обе половины грудной клетки симметрично участвуют в дыхании. Перкуторно — звук легочный, притупление звука справа ниже угла лопатки. АД — 110/70 мм. рт. ст. Общий анализ крови (02.04.2010): *Hb* — 99 г/л, эр. — $3,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$, л. — $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$, э. — 1%, п. — 10%, с. — 45%, лимф. — 42%, мон. — 2%; СОЭ — 60 мм/ч. Общий анализ мочи: отн. плотность — 1012, белок — 0,1 г/л, лейкоциты — 3–8 в поле зрения (п.з.), эритроциты — 2–4 в п.з., эпителий — 5–6 в п.з. Биохимическое исследование крови (03.01.2010): креатинин — 70,7 мкмоль/л, мочевины — 4,0 ммоль/л, билирубин общий — 4,6 ммоль/л, аланинаминотрансфераза — 0,65 ммоль/л. Рентгенологическое обследование выявило наличие в S_3 верхней доли правого легкого участка инфильтрации негетерогенной структуры без четких контуров. Над правым куполом диафрагмы — интенсивное гомогенное затемнение за счет жидкости. Анализ плевральной жидкости: белок — 36 г/л; микроскопия осадка: э. — 15–18 в п.з., л. — 8–10 в п.з.; в окрашенном мазке: н. — 2%, лимф. — 98%. В мокроте, моче, плевральной жидкости кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не обнаружены при люминесцентной микроскопии, посев на твердые среды роста не дал. Результат исследования крови на вирусный гепатит С и В, сифилис — отрицательный. Выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, фаза прогрессирования в отсутствие антиретровирусной терапии (АРТ). Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого; микобактерии туберкулеза (МБТ) не обнаружены.

В стационаре больной начато лечение противотуберкулезными препаратами 1-го ряда, однако прием был

нерегулярным, через 2 нед самовольно покинула стационар и в течение 3,5 мес лечилась амбулаторно, крайне нерегулярно.

13.08.2010 госпитализирована с жалобами на слабость, снижение аппетита, сильный кашель со светлой мокротой, повышение температуры тела до $38\text{--}39^{\circ}\text{C}$; за 4 мес похудела на 8 кг.

Рентгенологическое обследование 16.08.2010: справа по всему легочному полю — неоднородная периферическая инфильтрация с деструкциями. Латеральный синус запаян. Междолевая борозда подчеркнута. Слева в прикорневой области — сгруппированные очаги слабой интенсивности; выраженная отрицательная динамика.

При УЗИ органов брюшной полости и почек (23.08.2010) обнаружены выраженные диффузные изменения в печени; увеличение печени (на 2 см), селезенки (на 40%), забрюшинных лимфатических узлов. В мокроте КУМ⁺ (1/100) при люминесцентной микроскопии и 2⁺ (20–100 колоний) — при посеве на твердые среды. МБТ устойчивы к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу.

На фоне лечения (препараты 1-го ряда + симптоматическая, патогенетическая терапия) отмечена положительная динамика (уменьшение интоксикации). Однако через 24 койко-дня больная вновь прервала лечение в стационаре и продолжила прием препаратов амбулаторно, нерегулярно.

С середины января 2011 г. впервые появились сильные головные боли с локализацией в лобной области, было 2 малых судорожных припадка в виде подергивания лицевых мышц без потери сознания, температура — до 40°C . Госпитализирована в инфекционное отделение городской больницы №2 (Тула). При осмотре — состояние тяжелое за счет неврологической симптоматики: резко заторможена, команды не выполняет, не ориентирована, ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига, слабость конвергенции с обеих сторон. Произведена спинномозговая пункция: ликвор под повышенным давлением (жидкость бесцветная, прозрачная, сахар — 3,9 г/л, цитоз — 2 клетки). При посеве ликвора на стерильность роста неспецифической микрофлоры нет, анализ на МБТ не делали. Судорожный приступ повторился в стационаре, в связи с чем 15.02.2011 проведена рентгенокомпьютерная томография (РКТ) головного мозга с внутривенным контрастированием (Омнипак 300 мг — 20,0). В левой височной области интрасубкортикально выявлены 3 расположенных рядом кистозных образования с четкими ровными контурами ($3,2 \times 2,7 \times 2,0 \times 6,0$; $1,5 \times 1,5 \times 0,7$ и $1,3 \times 1,1 \times 1,5$ см), с умеренно гиперденсивной капсулой, толщиной 0,2–0,3 см, окруженные зоной массивного перифокального отека. Масс-эффект в виде компрессии, смещения вправо левого бокового и III желудочков, компрессии левого крыла обходной и четверохолмной цистерн, деформации левых отделов варолиевого моста. IV желудочек не изменен. Кольцевидный тип накопления введенного контрастного препарата капсулой описанных кистозных образований. Заключение: КТ-картина объемных кистозных образований левой височной доли с выраженным отеком (рис. 1). Заключение нейрорадиолога: абсцессы левой теменно-затылочной области на

фоне ВИЧ-инфекции и туберкулеза. В стационар терапевтического отделения ПТД поступила 16.02.2011 в тяжелом состоянии, с прежними жалобами. При поступлении заторможена, не вполне ориентирована. При осмотре менингеальные знаки отрицательные, очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Рентгенологическое обследование продемонстрировало положительную динамику по сравнению с предыдущим обследованием (16.08.2010). В мокроте обнаружены МБТ люминесцентным методом (2/100) и в посевах на твердые среды (20–100 колоний). Проводилось лечение с учетом устойчивости препаратами резерва (4-й режим химиотерапии).

26.04.2011 больная вновь самовольно покинула стационар, получала лечение амбулаторно.

В начале июня после употребления алкоголя отмечены резкое усиление головной боли, головокружение; опять госпитализирована. Повторное РКТ головного мозга не выявило заметной динамики. Нейрохирургом предложена диагностическая операция, от которой больная отказалась. Рентгенологически в легких продолжались дальнейшее рассасывание инфильтрации и уплотнение очагов. Достигнуто стойкое абациллирование; через 2,5 года от начала лечения больная переведена в III группу диспансерного учета. Все это время продолжали беспокоить периодические головные боли, было несколько судорожных припадков. Наблюдалась у невропатолога (диагноз – симптоматическая эпилепсия с редкими генерализованными эпилептическими приступами на фоне абсцесса головного мозга), постоянно принимала финлепсин.

22.03.2012 – контрольная магнитно-резонансная томография (МРТ): в субкортикальных отделах левой височно-затылочной области выявлены 2 образования с четкими контурами и отчетливо дифференцирующейся капсулой (размером 2,5×2,6×3,5 и 1,9×2,2×2,1 см), с зоной отека. Боковые желудочки симметричны, не расширены, размеры – в пределах возрастной нормометрии, обычной конфигурации, без перивентрикулярной инфильтрации. III и IV желудочки не расширены, не деформированы. Положительная динамика по сравнению с данными РКТ от 2011 г. в виде уменьшения отека и некоторого уменьшения размеров образований (рис. 2). В Центре по борьбе

со СПИДом с февраля 2011 г. начата АРТ, противовирусные препараты принимала нерегулярно. В мае 2014 г. при очередном исследовании мокроты получен рост МБТ (20–100 колоний), устойчивых к стрептомицину, изониазиду, рифампицину. При рентгенологическом обследовании обнаружена отрицательная динамика в виде появления инфильтрации в верхней доле справа, очагов засева в верхних отделах слева. В стационаре получала лечение по 4-му режиму химиотерапии, на фоне лечения – состояние с отрицательной динамикой (самовольно ушла). Постоянно сохранялось массивное бактериовыделение, рентгенологически в легких – медленная отрицательная динамика в виде нарастания инфильтрации в верхних отделах с обеих сторон по площади и интенсивности (рис. 3).

С мая 2014 г. больной проведены повторные РКТ головного мозга, показавшие выраженную отрицательную динамику. РКТ от 15.12.2014: очаговые изменения височной области слева. Дислокационный синдром. Данная картина может соответствовать метастатическому поражению мозга (меланомы?). С целью верификации диагноза взяты анализы на токсоплазмоз (ДНК при полимеразной цепной реакции не обнаружена в крови, плазме и ликворе, IgG и IgM не найдены в крови и ликворе); вирус Эпштейна–Барр (ДНК вируса в крови – $9,3 \cdot 10^3$, в плазме – $6,1 \cdot 10^4$, в ликворе не выявлена), в крови обнаружены IgG и IgM; цитомегаловирус (ДНК вируса в крови, ликворе, сыворотке не обнаружена, IgG найден, IgM не выявлен); герпес, криптококкоз: ДНК в крови, плазме, ликворе не обнаружена. Больную в тяжелом состоянии забрали домой родственники; от любого лечения отказались. 27.01.2015 была доставлена в терапевтическое отделение ПТД в крайне тяжелом состоянии.

На РКТ головного мозга от 02.02.2015 отмечена дальнейшая отрицательная динамика вследствие распространения зоны отека и смещения структур мозга. 02.02.2015 наступил летальный исход на фоне некупируемого судорожного синдрома и нарушения сердечной деятельности. На основании ранее произведенного обследования и динамического наблюдения больной был выставлен посмертный диагноз – основной: В20.7 ВИЧ-инфекция 4В стадии, фаза прогрессирования в отсутствие АРТ. Токсоплазмоз головного мозга с поражением

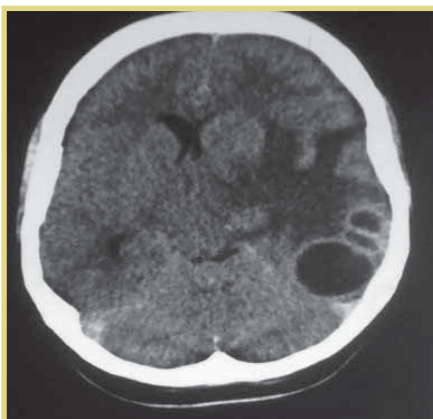


Рис. 1. РКТ головного мозга больной К. от 15.02.2011

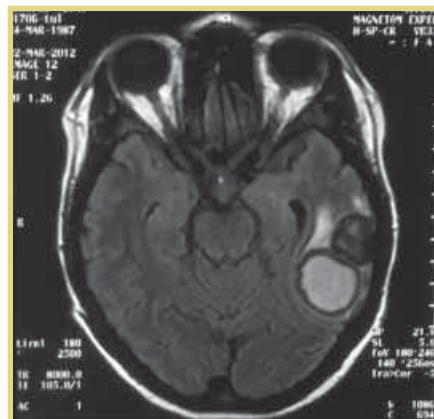


Рис. 2. МРТ головного мозга больной К. от 22.03.2012

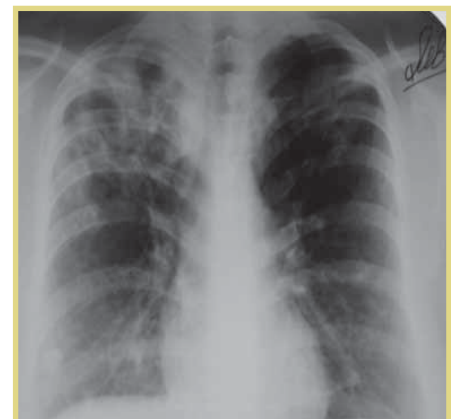


Рис. 3. Рентгенограмма больной К. от 29.07.2014

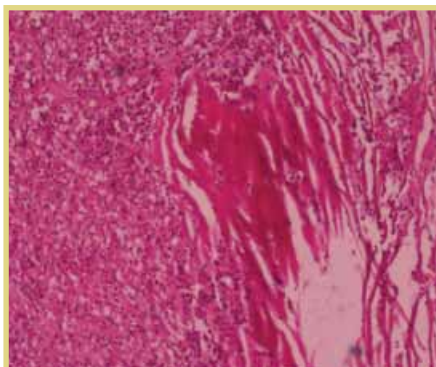


Рис. 4. То же наблюдение. Образование головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 250$

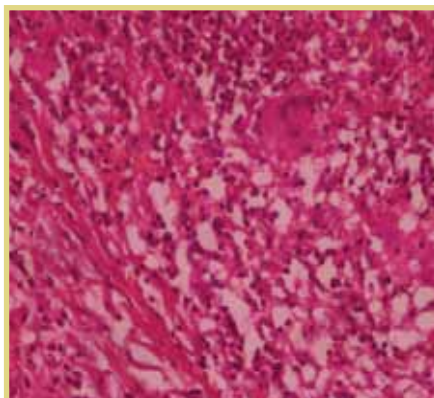


Рис. 5. То же наблюдение. Легкое. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 800$

левой височно-теменной области. Инфильтративный туберкулез верхних долей обеих легких в фазе распада и диссеминации, МБТ и множественная лекарственная устойчивость. Осложнения: Отек головного мозга. Интоксикация. Анемия. Легочно-сердечная недостаточность III степени.

При гистологическом исследовании образование головного мозга представлено казеозными массами в фиброзной капсуле, по внутренней ее поверхности эпителиоидноклеточный «вал» с гранулоцитарной инфильтрацией (рис. 4), в окружающей ткани – выраженный перичеллюлярный и периваскулярный отек, милиарные и субмилиарные очаги некроза со скудной лейкоцитарной инфильтрацией, тяжелые дистрофические изменения нейронов по типу «острого набухания» с кариолизом, единичные глиальные рубцы. В легочной ткани сливные ацинозные очаги казеозного некроза с крайне скудной продуктивной эпителиоидноклеточной реакцией, единичными многоядерными гигантскими клетками Пирогова–Лангханса и густой лимфогранулоцитарной инфильтрацией (при окраске по Цилю–Нильсену в очагах некроза выявлены КУМ; рис. 5). Был выставлен патологоанатомический диагноз: Основное заболевание: ВИЧ-инфекция, стадия 4В (иммунный блот от 08.04.2008 №100, иммунный статус CD4 75 клеток/мкл CD8 635 клеток/мкл, CD4/CD8 0,12), фаза прогрессирования в отсутствие АРТ. Вторичное заболевание: Генерализованный туберкулез в фазе прогрессирования с поражением ЦНС (туберкулома теменно-височной области левого полушария головного мозга с прогрессированием), легких (инфильтративный туберкулез верхних долей обеих легких в фазе распада).

Осложнения: Отек головного мозга. Интоксикация (тяжелые дистрофические изменения во внутренних органах). Сопутствующее заболевание: Микронодулярный цирроз печени.

Прогрессирование туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции приводит к летальному исходу. Поражение иммунной системы при туберкулезе и ВИЧ-инфекции носит системный характер, проявляясь глубокой супрессией Т- и В-звеньев клеточного иммунитета. Иммунодефицит определяет более тяжелое течение туберкулезного процесса, преобладание экссудативно-некротических тканевых реакций над продуктивными.

Приведенное наблюдение призвано помочь в совершенствовании ранней диагностики проявлений внелегочного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и диссеминированным туберкулезом легких. Незнание особенностей течения диссеминированного туберкулеза при ВИЧ-инфекции привело к смерти пациентки.

Литература

1. Бабаева И.Ю., Демихова О.В., Кравченко А.В. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией. – Издание первое / М.: НЬЮТЕРРА, 2010; 164 с.
2. Покровский В.В. и др. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. 3-е изд., испр. и доп. / М.: ГЭОТАР-Мед, 2007.
3. Система мер профилактики и лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Документ Группы высокого уровня по туберкулезу Российской Федерации и тематической рабочей группы «Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией» / М., 2007; 198с.
4. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2010 году / М., 2010; 152 с.

DEATH FROM CEREBRAL TUBERCULOMA IN HIV INFECTION

G. Chumachenko¹; I. Babaeva², MD; Professor O. Demikhova³, MD; O. Ponkina⁴, Candidate of Medical Sciences; S. Pikalin¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar

²Tula Regional Tuberculosis Dispensary One, Petelino, Tula Region

³Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

⁴Prof. S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital One, Research Institute, Krasnodar

The given observation will contribute to an improvement in the early diagnosis of the manifestations of extrapulmonary tuberculosis in patients with HIV infection and disseminated pulmonary tuberculosis. The arising difficulties are related to the peculiarities of the course of tuberculosis in the presence of immunosuppressive diseases.

Key words: phthisiology, pulmonary tuberculosis, HIV infection, immunological profile, pathomorphology, cerebral tuberculoma.