

И.С.Искаков

<https://orcid.org/0000-0002-8811-3880>КГП «Костанайский областной центр фтизиопульмонологии»
УЗ акимата Костанайской области

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И МНОЖЕСТВЕННЫХ ТУБЕРКУЛЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТА С ВИЧ - ИНФЕКЦИЕЙ

Резюме. Одним из наиболее тяжелых проявлений генерализации туберкулезной инфекции на фоне ВИЧ является туберкулезное поражение центральной нервной системы (менингоэнцефалит и туберкулема головного мозга), которое характеризуется крайне высокими показателями летальности. Введение в клиническую практику комбинированной высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ) изменила развитие эпидемии — ВИЧ-инфекция из безнадежных и смертельных заболеваний перешла в разряд хронических, поддающихся лечению болезней. В свою очередь существенной эффективной возможностью улучшить показатели излечиваемости от туберкулеза лиц с коинфекцией (туберкулез + ВИЧ) явилась группа противотуберкулезных препаратов группы А, В и С рекомендованных ВОЗ для лечения рифампицинустойчивых форм туберкулеза. В данной статье приводится опыт лечения больного с множественными туберкулемами головного мозга, развившимися у пациента на фоне ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: антиретровирусная терапия, туберкулез + ВИЧ, туберкуломы мозга, резистентность микобактерий туберкулеза, эффективность комбинированной терапии.

И.С.Ысқақов

<https://orcid.org/0000-0002-8811-3880>

Қостанай облысы әкімдігінің ДСБ "Қостанай облыстық фтизиопульмонология орталығы" ҚМҚ

АИТВ - ИНФЕКЦИЯСЫ БАР ПАЦИЕНТТЕ ТАРАЛҒАН ӨКПЕ ТУБЕРКУЛЕЗІН
ЖӘНЕ КӨПТЕГЕН МИ ТУБЕРКУЛЕЗІН ЕМДЕУДІҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

Түйін. АИТВ аясында туберкулез инфекциясын жалпылаудың ең ауыр көріністерінің бірі-орталық жүйке жүйесінің туберкулездік зақымдануы (менингоэнцефалит және ми туберкулезі), ол өлімнің өте жоғары көрсеткіштерімен сипатталады. Клиникалық практикаға белсенділігі жоғары антиретровирустық біріктірілген емді (АРВТ) енгізу эпидемияның дамуын өзгертті — үмітсіз және өлімге әкелетін аурулардан АИТВ инфекциясы созылмалы, емдеуге болатын аурулар қатарына өтті. Өз кезегінде, туберкулездің рифампицинге төзімді түрлерін емдеу үшін ДДҰ ұсынған А, В және С тобындағы туберкулезге қарсы препараттар тобы коинфекциясы (туберкулез + АИТВ) бар адамдардың туберкулезден емделу көрсеткіштерін жақсартудың Елеулі тиімді мүмкіндігі болып табылады. Бұл мақалада АИТВ-инфекциясы аясында пациентте дамыған мидың бірнеше туберкулезімен ауыратын науқасты емдеу тәжірибесі келтірілген.

Түйінді сөздер: антиретровирустық терапия, туберкулез + АИТВ, ми туберкулезі, туберкулез микобактерияларының резистенттілігі, аралас емнің тиімділігі.

Inkar S. Iskakov

<https://orcid.org/0000-0002-8811-3880>KGP "Kostanay regional Center of phthisiopulmonology"
Kostanay region

A CLINICAL CASE OF TREATMENT OF DISSEMINATED PULMONARY TUBERCULOSIS AND MULTIPLE TUBERCULOMAS OF THE BRAIN IN A PATIENT WITH HIV INFECTION

Resume. One of the most severe manifestations of the generalization of tuberculosis infection against HIV is tuberculosis lesion of the central nervous system (meningoencephalitis and tuberculosis of the brain), which is characterized by extremely high mortality rates. The introduction of combined highly active antiretroviral therapy (ART) into clinical practice has changed the development of the epidemic — HIV infection has moved from hopeless and fatal diseases to the category of chronic, treatable diseases. In turn, a group of anti-tuberculosis drugs of groups A, B and C recommended by WHO for the treatment of rifampicin-resistant forms of tuberculosis was a significant effective opportunity to improve the curability of tuberculosis in people with coinfection (tuberculosis + HIV). This article presents the experience of treating a patient with multiple tuberculomas of the brain that developed in the patient against the background of HIV infection.

Keywords: antiretroviral therapy, tuberculosis + HIV, brain tuberculomas, resistance of mycobacterium tuberculosis, effectiveness of combination therapy.

Введение. В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости туберкулезом у пациентов с ВИЧ-инфекцией, он является одной из наиболее частых оппортунистических инфекций, которые развиваются у ВИЧ-инфицированных лиц. На фоне иммунодепрессии, связанной с ВИЧ-

инфекцией, наблюдается увеличение генерализованных форм туберкулеза с частым развитием внелегочных форм заболевания. Одним из наиболее тяжелых проявлений генерализации туберкулезной инфекции является туберкулезное поражение центральной нервной системы

(менингоэнцефалит и туберкулема головного мозга), которое характеризуется крайне высокими показателями летальности. Введение в клиническую практику комбинированной высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ) изменила развитие эпидемии — ВИЧ-инфекция из безнадежных и смертельных заболеваний перешла в разряд хронических, поддающихся лечению болезней. АРВТ — это эффективный метод лечения, который позволяет остановить прогрессирование ВИЧ-инфекции и проводить ее профилактику, снизить заболеваемость СПИДом и смертность. В свою очередь существование эффективной возможностью улучшить показатели излечиваемости от туберкулеза явилась группа противотуберкулезных препаратов группы А, В и С рекомендованных ВОЗ для лечения рифампицинустойчивых форм туберкулеза сочетание которого с ВИЧ инфекцией значительно увеличивают летальность пациентов.

Антиретровирусная терапия рекомендуется всем пациентам с ВИЧ и ЛУ-ТБ, нуждающимся в противотуберкулезных препаратах второго ряда, независимо от количества клеток CD4. Приступать к ней следует как можно раньше (в течение первых 8 недель) после начала противотуберкулезного лечения.

Мы приводим опыт лечения больного с множественными туберкулемами головного мозга, развившимися у пациента на фоне ВИЧ-инфекции, диссеминированного туберкулеза легких, сопровождавшихся выраженными симптомами туберкулезной интоксикации, яркой неврологической картиной.

Больной О.В. 28.06.1979г.р.

Впервые заболел туберкулезом в 2002 году, лечился в МЛС. Освободился в 2005 году, после освобождения жил и работал в РФ в г. Магнитогорск. Профилактические медосмотры (флюорографию) не проходил. Самочувствие не страдало. Ухудшение с декабря 2020 года, когда на фоне относительного здоровья впервые появились судорожные приступы с потерей сознания 1 раз в 5-7 дней, стал отмечать нарастание явлений общего недомогания, появление грудных жалоб, стала меняться походка, не мог держать равновесие. Пытался лечиться самостоятельно, но ввиду нарастания клиники прогрессирующего ухудшения самочувствия обратился за медицинской помощью. Прошел КТ легких - 20.01.2021г, МРТ головного мозга -18.01.2021г, на которых были выявлены патологические изменения. В процессе обследования выявлено В20. Со слов больного после выявления у больного туберкулеза и В20 ему было предложено поехать на дальнейшее дообследование и лечение в Казахстан, т.к. он является гражданином РК. Прибыл в РК, обратился к ВОП 12.02.2021г., обследован. Анализы бактериоскопии мокроты от 12.02.2021г -3 КУБ, отр. Мокрота на GXpert MBT/Rif от 12.02.21г - пол, Rif-устойчив. КТ легких от 20.01.21г. Заключение: Инфильтраты в обоих легких, 2-х сторонняя милиарная диссеминация - вероятно туб-з (менее вероятная легочная форма саркоидоза), низкая вероятность наличия вирусной пневмонии (Covid-19) Фиброзные изменения в верхней доле правого легкого - кальцинаты в верхних долях обоих легких. Направлен на ЦВКК Костанайского ОЦФП. Решением ЦВКК КОЦФП №32 от 18.02.2021

выставлен Дз: Диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации и распада. БК(+)"Рецидив". Лекарственноустойчивый.

Множественные туберкуломы мозга (в лобных долях, левом полушарии мозжечка, гипофизе)? Туберкулезный менингит? Судорожный синдром.

Сопутствующий диагноз: В 20. Рекомендовано лечение по схеме 20BdqLzdCfzLfxCs в условиях терапевтического отделения КОЦФП. COVID-19 от 17.02.2021г. - отрицательный.

Из анамнеза жизни. ББ (-). ВИЧ выявлен в январе 2021 года, когда самостоятельно проходил обследование в РФ, на ДУ в ОЦ СПИД не стоит, АРТ не принимает. Проживал с сожительницей в г. Екатеринбурге с 2005г. Официально не трудоустроен. Вредные привычки - со слов уже 3 месяца не курит, алкоголь не употребляет (с момента появления первых симптомов). Ранее употреблял инъекционные наркотики (4 года назад), в данный момент не употребляет. Флюорографию не проходил много лет. В МЛС был 7 лет, освобожден в 2005 году.

Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективные данные (при поступлении в отделение):

Общее состояние тяжелое, за счет симптомов интоксикации, неврологической симптоматики. Самочувствие нарушено. Сознание: ясное. Телосложение: нормостеническое. Рост - 176 см, вес - 70 кг. Температура 36,6°. Кожные покровы бледной окраски. Тургор сохранен. Слизистые чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо.

Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система без видимых изменений. Дыхание через нос свободное, отделяемого нет. Кашель со слизисто-гноной мокротой. Голос ясный. Обе половины грудной клетки участвуют в акте дыхания одинаково. Грудная клетка обычной формы. Аускультативно: дыхание везикулярное, рассеяные сухие хрипы. Сердечные тоны достаточной звучности, ритм правильный. Язык влажный, легкий налет белого цвета. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не увеличены. Стул 1 раз в сутки, оформленный. Симптом поколачивания «-» с обеих сторон. Мочеиспускание частое, безболезненное. Периферических отеков нет.

Неврологический статус на начальный период характеризовался следующим образом: Положение пассивное, в пределах постели, нуждается в постоянной посторонней помощи, в сознании, контакту доступен, путается во времени и пространстве. Зрачки OD=OS. Менингеальные знаки: ригидности затылочных мышц нет, симптом Кернига - отрицательный. Сухожильные рефлексы слева снижены. ЧМН - нистагм при краевом отведении. Снижение конвергенции, фотореакция вялая. Лицо симметрично. Язык по средней линии, глотание и фонация не нарушена. СХР D=S, вялые. Тонус D=S, гипотония диффузно. Сила в ногах снижена до 3б, в руках до 4б. Из-за нарастающей мышечной слабости и нарушения координации в руках не может поднести ложку с едой ко рту. Прогрессирует очаговая симптоматика, гипоторофия мышц нижних конечностей. Координаторные пробы с рук выполняет с дисметрией и интенцией, с ног не выполняет ввиду парализации. Отмечает периодически недержание мочи и кала.

Анализы (при поступлении в отделение):

От проведения спинномозговой пункции с целью уточнения диагноза больной категорически отказался.

ОАК 15.02.21г. Нв-146г\л, Эр-3,8x10¹²\л, Л 9,0x10⁹\л, П-14,С-55 Б-0, Э- 4, М- 0, Л-27, тромбоциты 180, СОЭ-12мм/час. Гематокрит-35,2%.

Биохимический анализ крови от 16.02.2021г. АЛТ-17,5моль, АСТ -9,0ммоль, общий билирубин-15,0 ммоль, прямой билирубин- 2,0ммоль, Общий белок-68,0г\л. Мочевина - 4,2 ммоль. Креатинин крови - 88,0ммоль. С реакт белок отр., Тимол проба 5,9 Амилаза общ 4,1.

ОАМ от 15.02.2021г. уд. вес -1015, белок -нет глюк - нет, реакц-6,0, лейко-ед. в поле зрен., пл. эпит -ед. в поле зрен., фосфаты +.

Бактериоскопия мокроты на МБТ №94 от 12.12.02.2021г. (ЗКУБ, отр). Мокрота на G-Хрерт №94 от 12.02.2021г ТВ пол, Rif- устойчив.

Исследование методом ПЦР на ДНК *Toxoplasma gondii* (кровь с ЭДТА) от 11.03.2021г. Не обнаружены.

Анализ крови на микрореакцию от 16.02.2021г. отриц.

Результат исследования ВН(копий РНК ВИЧ в 1 мл) и СД₄ клеток в плазме больного.

Иммунограмма от 16.02.2021г тяжелый иммунодефицит. СД₄ - 144 кл/мкл.

Иммунограмма от 17.05.2021г тяжелый иммунодефицит. СД₄ - 54 кл/мкл.

Иммунограмма от 25.10.2021г иммуносупрессии нет. СД₄ - 584 кл/мкл.

Вирусная нагрузка.

От 18.03.2021 Количество копий РНК ВИЧ в 1 мл 1 млн. 345 466.(допустимо для относительно удовлетворительного самочувствия - менее 500).

От 18.05.2021 Количество копий РНК ВИЧ в 1 мл 1 204.

От 25.05.2021 Количество копий РНК ВИЧ в 1 мл не определяется, менее 20.

От 25.10.2021 Количество копий РНК ВИЧ в 1 мл не детектируется.

Магнитнорезонансная томография головного мозга с контрастным усилением 18.01.2021г.

Заключение: МР картина множественных очагов, сгруппированных в лобных долях, единичного в левом полушарии мозжечка, учитывая характер расположения и контрастирования, более вероятно нейроинфекция: церебральный токсоплазмоз, туберкулез визуализации на этом фоне очага в правой лобной доле с признаками выраженного ограничения диффузии в центральных отделах (нельзя исключить абсцесс); для неопластического генеза МР картина мало характерна. МР признаки мелкого дополнительного образования гипофиза может соответствовать микроаденоме гипофиза. МР признаки структурных изменений в проекции сосудистых сплетений в задних рогах боковых желудочков с обеих сторон, более вероятно ксантогранулемы хориодальных сплетений. МР признаки асимметрии, D > S, интракраниальных сегментов позвоночных артерий.

КТ легких от 20.01.21г.

Заключение: Инфильтраты в обоих легких, 2-х сторонняя миллиарная диссеминация - вероятно туберкулез (менее вероятная легочная форма саркоидоза), низкая вероятность наличия вирусной пневмонии (Covid-19). Фиброзные изменения в верхней доле правого легкого - кальцинаты в верхних долях обоих легких.

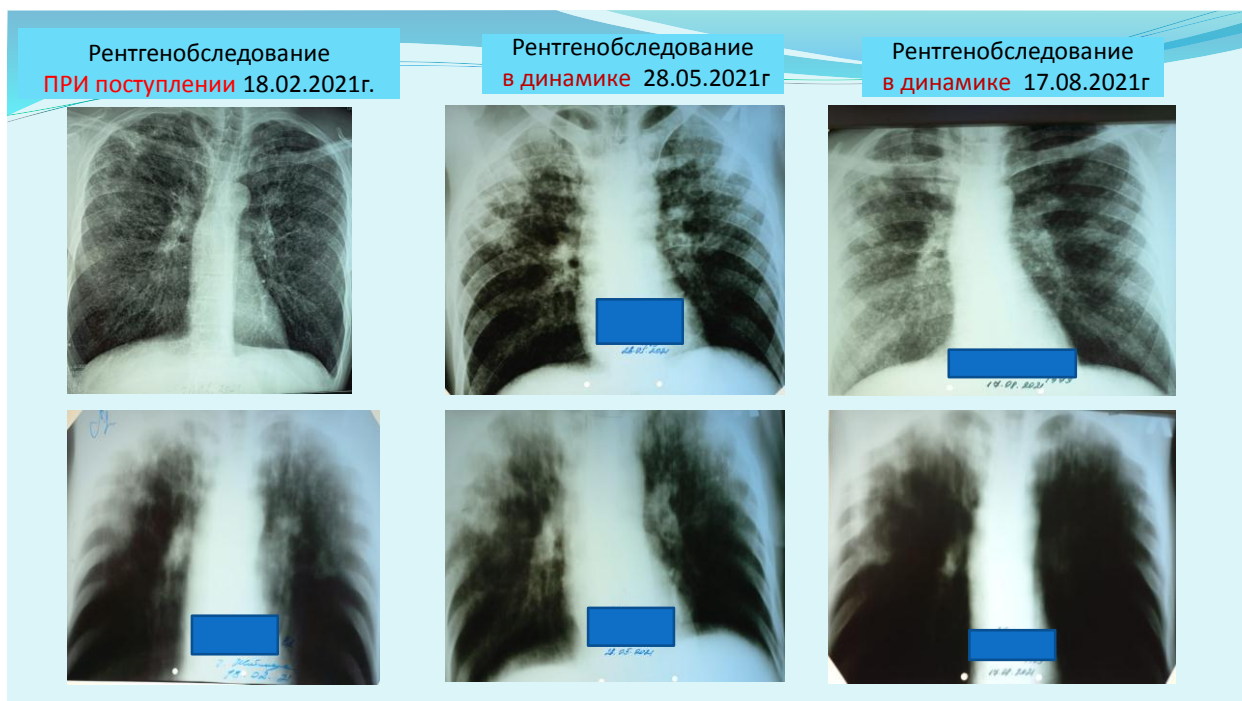


Рисунок 1

Магниторезонансная томография с контрастированием. 12.07.2021г.

Заключение:
 МРпризнаки множественных арахноидальных и внутривещных образований в лобнотеменных долях, в левой височной доле, в обоих полушариях мозжечка, характерных для нейротуберкулеза.

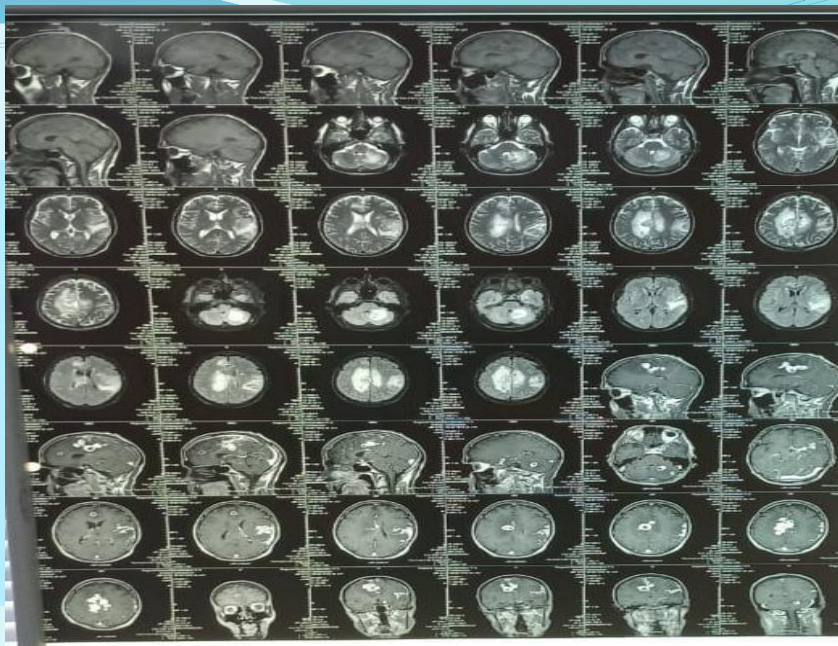


Рисунок 2

Магниторезонансная томография с контрастированием. 12.07.2021г.

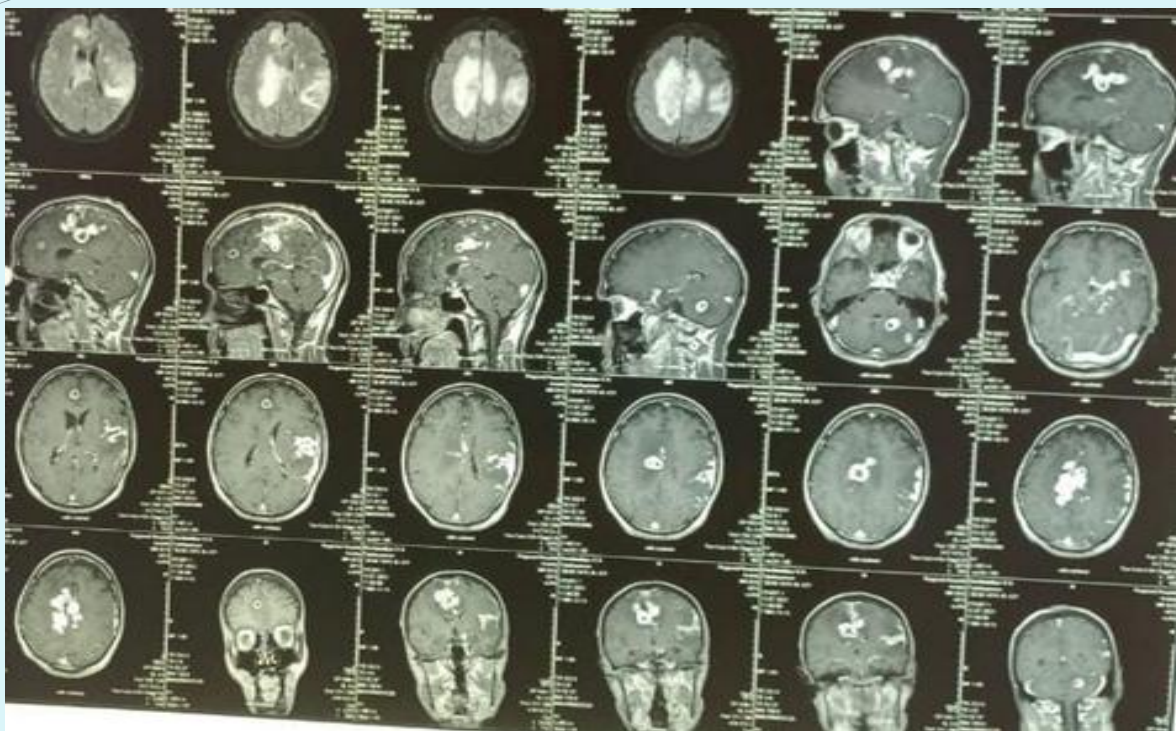


Рисунок 3

Бактериоскопия мокроты на МТ была положительной при поступлении от 12.02.2021 – ЗКУБ. на 0 месяце. Далее ежемесячные бактериоскопии мокроты в процессе стационарного лечения после 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11 месяца лечения были отрицательными. Бакпосев мокроты на МТ был положительным на начало лечения, 1+. 0 месяце, и далее все результаты

бакпосевов мокроты на МТ после 1,2,3,4,5,6,7,8,9,11 месяца отрицательны. Конверсия. Посев мокроты ТЛЧ от 5.03.2021г. № 1109. Устойчив HREZ Pto Чувствителен к Km, Cm, Am, Lfx, Mfx 0,25 1,0, Cfx. Мокрота на Gxpert MBT/Rif от 12.02.21г № 94 МТ (пол), Rif - устойчив. Консультации.

24.02.2021г. Врач инфекционист Костанайского ОЦ СПИД.

Выявлен в РФ (г. Магнитогорск), ИБ 3102735 от 4.02.2021г положительный. Диагноз В20 III кл. стадия. Рекомендовано:

Контроль СД₄, ВН в динамике.

Продолжить АРТ по схеме TDF/FTC/TVF (Атрипла) 300/200/600, 1т н/н.

Профилактика пневмоцистной пневмонии - бисептрим 480,0 2т x 1 раз ежедневно, на весь курс лечения от туберкулеза и повышения СД₄ больше 200.

Консультация окулиста. 18.02.2021г. Заключение: Глазное дно. Диски бледнорозовые, границы четкие. Вены в норме, артерии незначительно сужены, в макуле без особенностей. Ангиопатия сетчатки I степени OL. H35.0

Консультация нейрохирурга. 10.03.2021г.

Диагноз: Нейроинфекция (токсоплазмоз, туберкулез?). Множественные очаги малого размера в лобных долях, левом полушарии мозжечка. Микроаденома гипофиза. Судорожный синдром. Учитывая множественные малые очаги нейроинфекции оперативное лечение не показано. Рекомендовано:

Наблюдение у фтизиатра, инфекциониста, невролога.

Продолжить консервативную терапию.

Невропатолог (19.02.2021 12:45)

Заключение: В20 ассоциированная энцефалопатия. Токсоплазмоз, туберкулемы головного мозга? Тетрапарез до выраженного в ногах с нарушением функции передвижения выраженной степени. Симптоматическая эпилепсия. С учетом данных анамнеза и обследования был выставлен диагноз Диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации и распада. БК(+) "Рецидив". Лекарственноустойчивый.

Множественные туберкуломы мозга (в лобных долях, левом полушарии мозжечка, гипофиз). Туберкулезный менингит. Судорожный синдром.

Сопутствующий диагноз: В 20.III клиническая стадия. При оценке выявленных изменений в головном мозге, дифференциальная диагностика проводилась между туберкулемами головного мозга, и очагами токсоплазменного энцефалита которые являются у нас основными оппортунистическими инфекциями поражающими мозг у лиц инфицированных ВИЧ. С учетом отрицательного анализа ПЦР на ДНК *Toxoplasma gondii* и клиники решили, что у больного множественные туберкуломы мозга. Диагностика процесса в легких на фоне полученных результатов обследования трудностей не представляла.

С 18.02.2021г начал лечение в соответствии с полученными данными теста на лекарственную чувствительность по схеме 20 Dlm (6мес) Lfx Cs Lzd Cfx с учетом веса 63 кг: Dlm 200мг, Lfx 1000 мг Cs 750 мг Lzd 600 мг Cfx 100 мг. 19.03.2021г отменен линезолид из за тромбоцитопении. Переносимость ПТП была относительно удовлетворительная.

Неврологическая симптоматика обусловила тяжесть состояния от тяжелого до крайне тяжелого. В иммунограмме от 22.02.2021г наблюдался тяжелый иммунодефицит и высокая вирусная нагрузка.

Картина неврологических нарушений - прогрессировала общемозговая и очаговая симптоматика, гипоторфия мышц нижних конечностей, тетрапарез, недержание мочи и кала. С

мая 2021г. почти постоянная судорожная готовность, которая завершалась частой серией клоникотонических судорог, ввиду чего был отменен циклосерин 26.04.2021г. Получал дегидратирующую, симптоматическую, противосудорожную терапию. Получал ПТП, АРТ терапию, витаминотерапию, гормональную, противосудорожную, дезинтоксикационную, дегидратирующую, симптоматическую терапию, метаболиты мозга.

На 9 месяце проводимой терапии состояние улучшилось, регрессировали патологические неврологические изменения, восстановились функции движения, тазовых органов, больной стал полностью себя обслуживать. Деградации личности нет. Достигнута конверсия и отрицательные мазки мокроты после 1,2,3,4,5,6,7,8 месяцев лечения, положительная рентгенологическая динамика. С 30.07.2021г назначены дополнительно бедаквилин, пипразинамид для восполнения схемы, по истечении 6 месяцев приема отменен деламамид 24.09.2021г, и пипразинамид из-за устойчивости.

В настоящее время продолжает лечение амбулаторно. Беспокоит периодическая слабость, бывают судороги в среднем раз в 1-2 недели. Состояние относительно удовлетворительное. Получает ПТП препараты по схеме 20VdqCfzLfx, противосудорожную и другую симптоматическую терапию, продолжает АРТ терапию.

Выводы. Сочетанная АРТ и противотуберкулезная терапия препаратами группы А, В и С рекомендованных ВОЗ для лечения рифампицинустойчивых форм туберкулеза позволили добиться стойкого абацилирования больного и значительного клинического улучшения, что существенно улучшило качество его жизни. Тактика обязательного сочетания АРТ и ПТП должна проводиться у всех подобных больных. Но, необходимо учитывать некоторые потенциальные перекрестные и аддитивные профили токсичности АРТ и ПТП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. © Всемирная организация здравоохранения, 2021
- 2 Руководство по менеджменту случаев туберкулеза с сохраненной чувствительностью и лекарственной устойчивостью в республике Казахстан (методические рекомендации). – Алматы: 2019

REFERENCES

- 1 Svodnoe rukovodstvo VOZ po tuberkulezu. Lechenie lekarstvenno-ustojchivogo tuberkuleza. © Vsemirnaja organizacija zdravoohraneniya, 2021
- 2 Rukovodstvo po menedzhmentu sluchaev tuberkuleza s sohranenoj chuvstvitel'nost'ju i lekarstvennoj ustojchivost'ju v respublike Kazahstan (metodicheskie rekomendacii). – Almaty: 2019

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими

представительствами. Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық

өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Информация об авторах:

Искаков Инкар Серкешевич

Заведующий отделения для лечения устойчивых форм туберкулеза легких Костанайского ОЦФП.

Врач фтизиатр высшей категории.

Электронная почта: serkeshevich60@mail.ru