

УДК 616.831-002.5

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-4-80-86>

МЕСТО РАДИКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

©^{1,2}С. И. Петров*, ³О. Н. Новицкая¹Иркутская медицинская академия последипломного образования, г. Иркутск, Россия²Иркутская областная клиническая больница, г. Иркутск, Россия³Иркутская областная клиническая туберкулезная больница, г. Иркутск, Россия

Цель. На основании собственного материала определить роль радикальных хирургических методов в лечении туберкулезных образований головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных.

Материалы и методы. Изучены: статистические формы ОГБУЗ ИОКБ за период с 2008 по 2020 г., данные ФРБТ за 2017–2020 гг., характер течения болезни у 56, многолетняя динамика болезни — у 8, аутопсийный материал 331 умерших и биопсийный — 9 оперированных пациентов с поражением центральной нервной системы (ЦНС).

Результаты и их обсуждение. Число больных туберкулезным менингоэнцефалитом в структуре стационаров увеличивается, летальность среди них растет. Потребность в нейрохирургической помощи среди выживших составляет 25%. Многолетнее наблюдение за прооперированными демонстрирует их высокую выживаемость, значительный клинический эффект операции, удлинение жизни, нарастание CD4 лимфоцитов в 2,7 раза через 3,5 года после операции. Отмечено формирование отграничительных процессов вокруг туберкулезных очагов в ЦНС при приеме АРВТ при низком иммунном статусе.

Заключение. Радикальное удаление туберкулезных образований ЦНС при ВИЧ целесообразно

Ключевые слова: головной мозг, ВИЧ, нейрохирургия, туберкулез, туберкулезный абсцесс, туберкулема

*Контакт: Петров Сергей Иннокентьевич, e-mail: neuropet.sp@yandex.ru

PLACE OF RADICAL SURGERY IN TUBERCULOSIS TREATMENT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN COMBINATION WITH HIV INFECTION

©^{1,2}C. I. Petrov*, ³O. N. Novitskaya¹Irkutsk Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia²Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia³Irkutsk Regional Tuberculosis Hospital, Irkutsk, Russia

Objective. On the basis of own material determine the role of radical surgery methods in treating tubercular formations of the brain in HIV-infected patients.

Materials and Methods. Studied: statistical forms of the SSPB of the IOKB from 2008 to 2020, FTBPR data from 2017 to 2020, nature of the disease in 56, long-term disease dynamics — in 8, the autopsy material of 331 dead and the biopsy — 9 patients operated on with central nervous system damage (CNS).

Results and Discussion. The number of patients with tuberculous meningoencephalitis increases in the structure of in-patient facilities, case-fatality rate among them grows. Need for neurosurgical care among the survivors is 25%. Long-term monitoring of operatively treated patients shows their higher survival rate, significant clinical effect of surgery, lengthening of life, increase of CD4 lymphocytes by 2,7 times in 3,5 years after the surgery. Formation of restrictive processes around tuberculous lesion in CNS was noted when taking ART with low immune status.

Conclusion. Radical removal of tubercular formations of CNS in HIV is reasonable

Keywords: brain, HIV, neurosurgery, tuberculosis, tuberculosis abscess, tuberculoma

*Contact: Sergey I. Petrov, e-mail: neuropet.sp@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Петров С.И., Новицкая О.Н. Место радикальной хирургии в лечении туберкулеза центральной нервной системы в сочетании с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 4. С. 80–86, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-4-80-86>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Petrov S.I., Novitskaya O.N. The place of radical surgery in the treatment of tuberculosis of the central nervous system in combination with HIV infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022. Vol. 14, No. 4. P. 80–86, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-4-80-86>.

Актуальность проблемы. Системное изучение радикального хирургического лечения туберкулезных образований головного мозга в РФ завершилось в 50-е годы прошлого века, когда была издана последняя монография, посвященная этому вопросу [1]. Это был период начала антибактериальной терапии туберкулеза, следствием которой стало снижение распространенности заболевания. Затем тема долго оставалась неактуальной, пока ВИЧ-инфекция не внесла коррективы в эпидемиологию и патоморфологию туберкулеза. Увеличилось число случаев туберкулезного менингоэнцефалита, которые первоначально завершались преимущественно летально. Впоследствии, по мере накопления опыта лечения таких пациентов и совершенствования подходов к назначению антиретровирусной терапии (АРТ), изменилось течение этих грозных заболеваний. Выживаемость больных увеличилась, на фоне успешного лечения процессы в головном мозге стали принимать ограниченный характер, что снова сделало насущным вопрос хирургических вмешательств на головном мозге [2–6].

Поскольку хирургия туберкулеза ЦНС, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции, изучена недостаточно, возникает необходимость в обобщении опыта любого объема в этой области для его дальнейшего рационального использования.

Цель. На основании собственного материала определить роль радикальных хирургических методов в лечении туберкулезных образований головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных.

Для достижения этой цели были поставлены задачи: определить потребность в хирургическом лечении таких больных, показания, противопоказания, целесообразность и эффективность хирургического лечения туберкулеза ЦНС при ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Для изучения потребности в нейрохирургическом лечении больных туберкулезом ЦНС проработаны статистические формы ОГБУЗ ИОКТБ за период с 2008 по 2020 г.

Клиническая структура туберкулеза ЦНС изучена по данным Федерального регистра лиц, больных туберкулезом по ИОКТБ за 2017–2020 гг. Туберкулемы и туберкулезные абсцессы головного мозга рассматривались как стадии течения менингоэнцефалита.

Клинические и рентгенологические характеристики изучены у 56 больных с туберкулезным менингоэнцефалитом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (52 человека) и без нее (4 человека), лечившихся в ОГБУЗ ИОКТБ в 2017–2020 гг.

У 8 пациентов с ВИЧ-инфекцией проведена оценка многолетнего течения туберкулеза ЦНС. Все принимали АРТ. К моменту взятия под наблюдение все пациенты либо перенесли туберкулез легких, либо лечились по поводу этого заболевания, процесс в головном мозге представлял собой отграниченные фокусы: на основании МСКТ-картины в 3 случаях был выставлен диагноз туберкулем, в 5 — туберкулезных абсцессов головного мозга. Клиническая картина была представлена головной болью (100% случаев), эпилептическими приступами (88% случаев) и парезами разной степени выраженности (38% случаев). Период наблюдения колебался от 2 до 8 лет. В группе было 6 мужчин, 2 женщины, средний возраст составил $34,8 \pm 1,9$ года. Шестеро из пациентов были оперированы, 4 — по поводу абсцессов головного мозга, 2 — по поводу туберкулем. Все пациенты переболели лекарственно-чувствительным туберкулезом легких. У всех к моменту операции достигнут хороший вирусологический эффект (вирусная нагрузка менее 100 кл./мл на момент операции). Средний уровень CD4+ составил $0,178 \pm 0,074 \times 10^9$ /л. Пациентам проведено удаление образований под нейронавигационным контролем, у одного — поэтапно с двух сторон с промежутком между вмешательствами в 1 месяц.

Гистологическая картина туберкулеза ЦНС была изучена на аутопсийном материале 331 ВИЧ-инфицированного больного, умершего в ОГБУЗ ИОКТБ в 2012–2016 гг., и биопсийном — 9 оперированных

в 2012–2020 гг. пациентов с очаговыми образованиями ЦНС. Среди оперированных у 8 человек была диагностирована ВИЧ-инфекция, у одного ВИЧ-статус неизвестен. ВИЧ-положительные пациенты принимали АРТ.

Результаты и их обсуждение. По данным статистических форм ОГБУЗ ИОКТБ отмечается смещение туберкулеза ЦНС в контингенты лиц, живущих с ВИЧ: за период 2001–2005 гг. удельный вес ВИЧ-инфицированных среди пациентов с туберкулезом ЦНС в Иркутской области увеличился с 0 до 28,5%, за следующее пятилетие — до 83,7% [7], к 2020 г. — до 95%. При этом общее снижение заболеваемости и болезненности туберкулезом не повлияло на актуальность проблемы туберкулеза ЦНС: его удельный вес пока не имеет устойчивой тенденции к снижению среди стационарных пациентов ОГБУЗ ИОКТБ (рис. 1).

Причиной этому, помимо совершенствования схем противотуберкулезного лечения, является увеличивающийся охват ВИЧ-инфицированных лиц АРТ: отмечена отрицательная корреляционная связь между приемом АРТ и летальностью от туберкулеза ЦНС по данным ФРБТ (коэффициент корреляции 0,86).

Вместе с тем структура туберкулеза ЦНС в Иркутской области в последние годы претерпевает неблагоприятные изменения: среди пациентов с поражением головного мозга в противотуберкулезных стационарах увеличивается число форм с осложнениями в виде параличей и парезов, т.е. протекающих с поражением вещества головного мозга (менингоэнцефалитов, туберкулем, абсцессов) (рис. 3). В этой группе летальность увеличилась с 30% в 2017 г. до 75% в 2020 г.

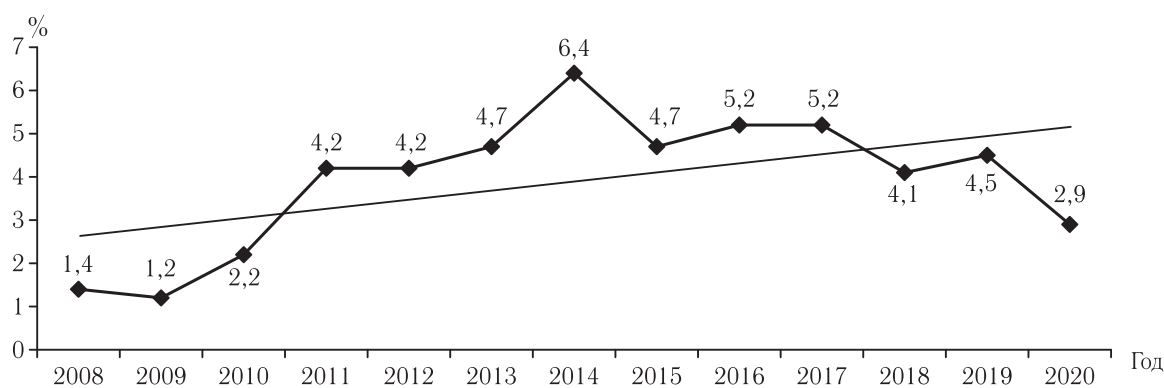


Рис. 1. Удельный вес лиц с туберкулезом центральной нервной системы из числа выписанных из стационара ОГБУЗ ИОКТБ больных, %

Fig. 1. The proportion of people with central nervous system tuberculosis among the patients discharged from the hospital of IRCTH, %

Тем не менее в лечении этой категории больных достигнуты значительные успехи, о чем свидетельствует снижение стационарной летальности от туберкулеза ЦНС за последние 12 лет (рис. 2).

Очевидно, что сочетания противотуберкулезной терапии и АРТ недостаточно для решения всех клинических проблем у больных с туберкулезными менингоэнцефалитами, поскольку некротические

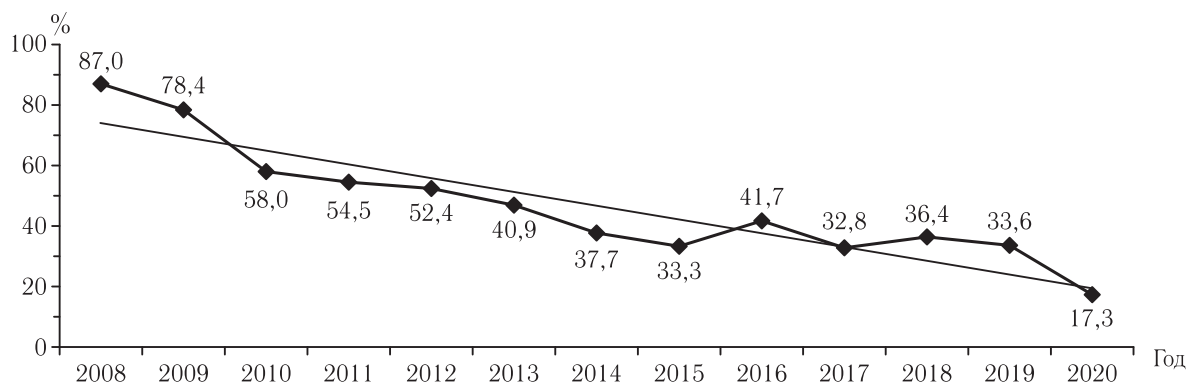


Рис. 2. Летальность от туберкулеза центральной нервной системы в стационаре ОГБУЗ ИОКТБ в 2008–2020 гг.

Fig. 2. Mortality from central nervous system tuberculosis in IRCTH in 2008–2020

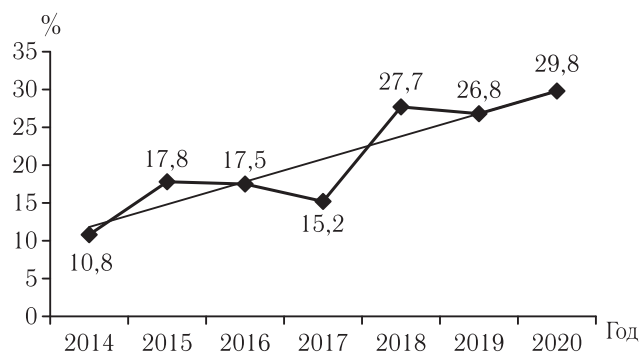


Рис. 3. Удельный вес форм с параличами и парезами в структуре туберкулеза центральной нервной системы у стационарных пациентов ОГБУЗ ИОКТБ, %

Fig. 3. The proportion of forms with paralysis and paresis in the structure of central nervous system tuberculosis in inpatient patients of IRCTH, %

фокусы в головном мозге плохо поддаются рассасыванию. С другой стороны, можно предположить, что современное течение заболевания имеет тенденцию к формированию стабильных и отграниченных образований, поскольку потребность в нейрохирургическом вмешательстве для пациентов с туберкулезом ЦНС в Иркутской области увеличивается с каждым годом (рис. 4).

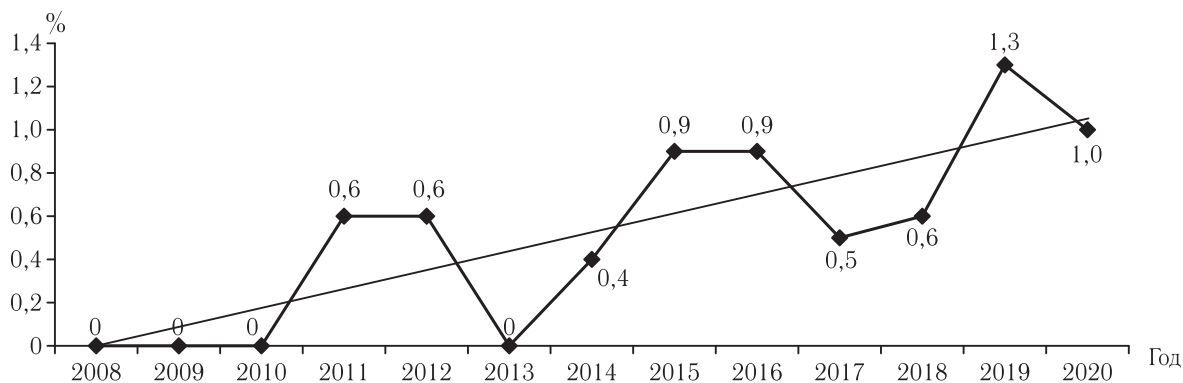


Рис. 4. Удельный вес оперированных лиц среди больных туберкулезом центральной нервной системы в стационаре ОГБУЗ ИОКТБ

Fig. 4. The proportion of operated persons among patients with central nervous system tuberculosis in the hospital of IRCTH

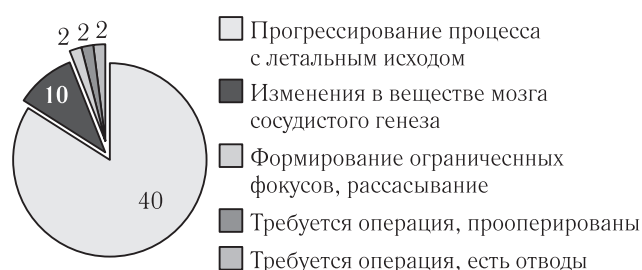


Рис. 5. Потребность в радикальном нейрохирургическом лечении в ОГБУЗ ИОКТБ в 2017–2020 гг., количество пациентов с менингоэнцефалитом

Fig. 5. The need for radical neurosurgical treatment in IRCTH in 2017–2020, the number of patients with meningoencephalitis

Нуждаемость в радикальном хирургическом лечении различных форм туберкулезного поражения вещества головного мозга демонстрирует рис. 5, показывающий особенности клинического течения туберкулезного менингоэнцефалита у больных, зарегистрированных на лечение в ОГБУЗ ИОКТБ в 2017–2020 гг.: у большинства пациентов препятствием к хирургическому лечению является прогрессирование процесса. У 63% из тех, у кого удалось добиться стабилизации состояния, отмечено очаговое поражение вещества головного мозга ишемического типа, явившееся следствием характерного для туберкулеза ЦНС продуктивного васкулита, вызывающего стеноз мелких и магистральных артерий. Очаги ишемии визуализировались в виде гиподенсивных полей в базальных ядрах и субкортикально без накопления контраста по периферии (рис. 6).

У 37% выживших пациентов с туберкулезным менингоэнцефалитом в веществе головного мозга определялись отграниченные фокусы воспаления, кольцевидно фиксирующие контраст по периферии при нейровизуализации (рис. 7). Из них у трети при длительном консервативном лечении эти

фокусы редуцировались либо превратились в кисты.

В остальных случаях (25% выживших пациентов) очаги трансформировались в туберкулемы или абсцессы, требующие хирургического удаления.

Показания, условия, эффективность и отдаленные результаты радикального оперативного лечения были изучены на 6 ВИЧ-инфицированных пациентах, которые составили 75% больных с туберкулемами и туберкулезными абсцессами головного мозга, находившихся на лечении

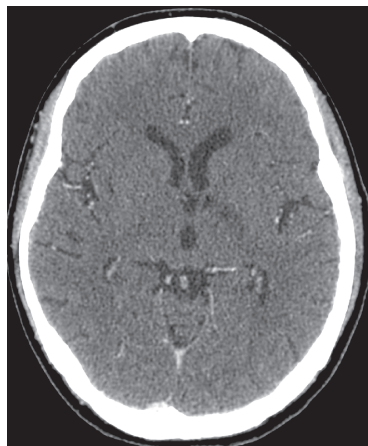


Рис. 6. МСКТ головного мозга. В базальных ядрах в области зрительного бугра и колена внутренней капсулы слева определяется гиподенсивное поле в форме вытянутого изогнутого эллипса размером 25 на 10 мм плотностью 20 ед. Н, соответствующее участку ишемии

Fig. 6. MCT of the brain. In the basal nuclei in the area of the visual tubercle and the knee of the inner capsule on the left, a hypodense field is determined in the form of an elongated curved ellipse measuring 25 by 10 mm with a density of 20 units N, corresponding to the site of ischemia

в ОГБУЗ ИОКТБ в 2012–2020 гг. Остальные 25% представлены пациентом с множественным поражением (один пациент) и отказавшимся от операции (один пациент). Ввиду ограниченности случаев наблюдения группы сравнения сформировать не удалось.

Показаниями для радикально удаления туберкулезного образования головного мозга считалось отсутствие тенденции к уменьшению его размеров под действием химиотерапии длительностью не менее 2 мес в сочетании с признаками отграничения воспаления от здоровой ткани. В качестве МСКТ-признаков такого отграничения мы рассматривали исчезновение (или значительное уменьшение) перифокального отека вокруг очагового образования по данным МСКТ. Лабораторным признаком отграничения процесса было отсутствие воспалительных изменений в общем анализе ликвора. Условием для планового оперативного вмешательства явилось назначение антиретровирусной терапии до операции с положительным вирусологическим эффектом (отсутствие или уменьшение вирусной нагрузки). Достижение иммунологического эффекта от АРТ в качестве условия операции не рассматривалось, поскольку предполагалось, что наличие очагов инфекции само по себе истощает иммунную систему и требует их удаления при любом иммунном статусе. Противопоказаниями к операции считались общеклинические проблемы и наличие множественных очагов (более двух), удаленных друг от друга.



Рис. 7. МСКТ головного мозга с внутривенным усилением.

Определяется область участка некроза в структуре очага туберкулезного энцефалита в левой лобной доли с перифокальной зоной, накапливающей контрастное вещество

Fig. 7. MCT of the brain with intravenous amplification. The area of the necrosis site in the structure of the focus of tuberculous encephalitis in the left frontal lobe with a perifocal zone accumulating contrast material is determined

В четырех случаях из операционного материала была выделена МБТ и определена множественная лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам, что потребовало полного изменения схемы противотуберкулезного лечения. В раннем послеоперационном периоде осложнений не зарегистрировано. Двое пациентов (33,3%) умерли через 5 и 7 лет после операции в результате прогрессирования ВИЧ-инфекции, смерть связана с прерыванием АРТ. У остальных отмечено увеличение среднего уровня CD4+ в 1,4 раза через год после операции, в 2,1 раза через 2 года и в 2,7 раза через 3,5 года у наблюдавшихся более 3 лет (рис. 8). Оба неоперированные пациенты умерли от связанных с ВИЧ инфекцией заболеваний в среднем через 3,5 года.

У всех оперированных отмечалось полное исчезновение парезов, головной боли, полное исчезновение или значительное урежение эпилептических приступов. Все смогли вернуться к нормальной жизни. У неоперированных эпилептические приступы сохранялись с нарастанием частоты до конца жизни.

Результаты гистологических исследований головного мозга пациентов, умерших при явлениях прогрессирования туберкулеза ЦНС на фоне ВИЧ-инфекции показали отсутствие в большинстве случаев признаков отграничения очагов энцефалита от здоровой ткани в виде формирования грануляционного вала или соединительнотканной капсулы (рис. 9).

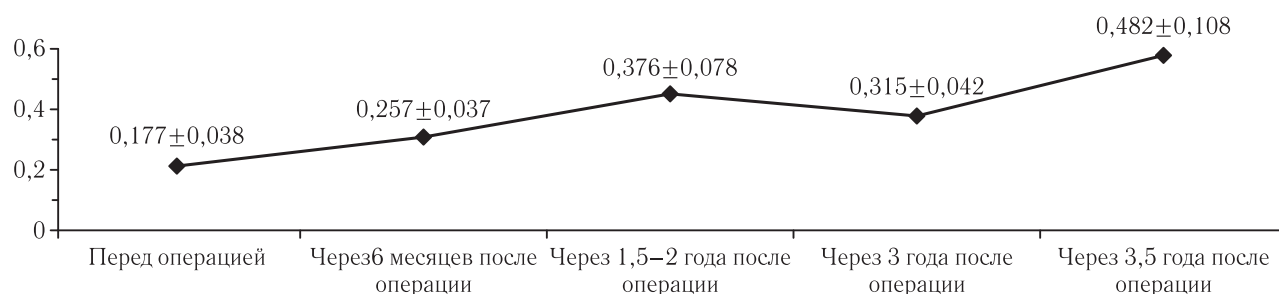


Рис. 8. Изменение среднего количества CD4+ после операции, $\times 10^9/\text{мл}$
Fig. 8. Change in the average amount of CD4+ after surgery, $\times 10^9/\text{ml}$

Удаленные очаги представляли собой в 5 случаях казеозные массы (гистологическая картина туберкулемы), в 2 случаях — жидкое содержимое (гистологическая картина туберкулезного абсцесса, при иммуносупрессии с уровнем CD4+ ниже $0,1 \times 10^9/\text{л}$). Вокруг очагов определялись отграничительные процессы в виде формирования соединительнотканной капсулы (67%), либо в виде грануляционного вала

(11%). В 22% случаев удаленные образования представляли собой соединительную ткань с лимфоидной инфильтрацией. Различия морфологической картины при наличии и отсутствии отграничительных процессов в головном мозге представлены на рис. 9.

Всех ВИЧ-инфицированных пациентов объединяли назначение АРТ и сохраняющаяся иммуносупрессия до операции. Сравнение гистологической

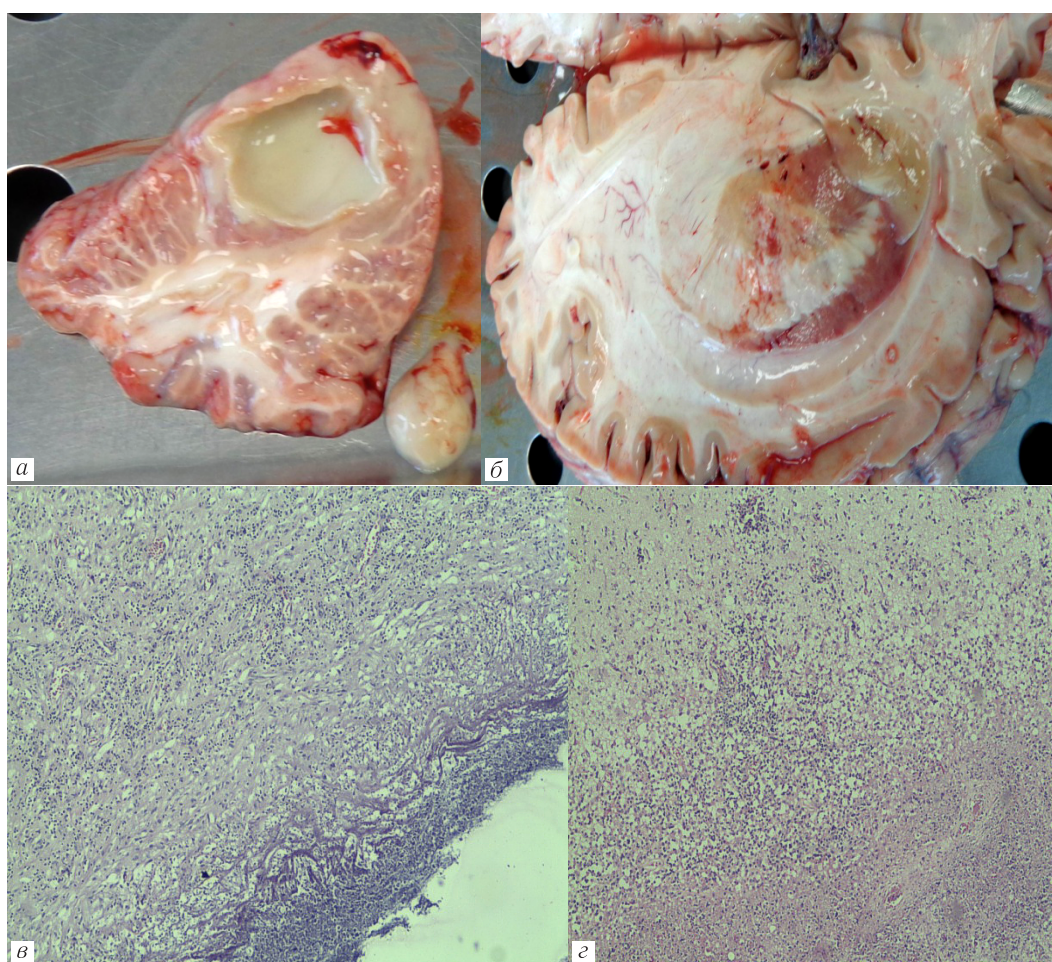


Рис. 9. Туберкулезный абсцесс головного мозга с соединительнотканной капсулой, макропрепарат (а). Очаг туберкулезного энцефалита без формирования капсулы, макропрепарат (б). Периферийная зона абсцесса головного мозга с формированием соединительнотканной капсулы, микропрепарат (в). Периферийная зона некротического энцефалита без формирования капсулы, микропрепарат (з)

Fig. 9. Tuberculous abscess of the brain with a connective tissue capsule, macropreparation (a). Focus of tuberculous encephalitis without capsule formation, macropreparation (b). Peripheral zone of brain abscess with connective tissue capsule formation, micropreparation (v). Peripheral zone of necrotic encephalitis without capsule formation, micropreparation (z)

и МСКТ-картины свидетельствует, что туберкулемы и туберкулезные абсцессы имеют сходные сканалогические характеристики.

Можно предположить, что отграничительные процессы начинают формироваться на фоне приема АРТ в сочетании с противотуберкулезной терапией еще до достижения иммунологического ответа. Это является причиной отсутствия осложнений в виде прогрессирования туберкулеза в послеоперационном периоде. Хорошая выживаемость после операции и получение данных о лекарственной устойчивости возбудителя интраоперационным путем делают подобные вмешательства целесообразными.

Заключение. Таким образом, потребность в радикальном хирургическом лечении современного туберкулеза ЦНС достигает 25% от числа всех форм с поражением вещества мозга, при которых удается добиться стабилизации процесса. Показаниями к удалению туберкулезных очаговых образований головного мозга следует считать отсутствие их уменьшения на фоне проводимого консервативного

лечения в течение не менее 2 мес. С учетом успешного опыта оперативного лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезными образованиями ЦНС, условиями для операции являются:

1) отграничение очагов от здоровых тканей, проявлением которого на МСКТ является исчезновение (уменьшение) перифокального отека, а в ликворе — нормализация показателей;

2) назначение АРТ с положительным вирусологическим эффектом.

Противопоказаниями к радикальному удалению туберкулезных образований головного мозга, помимо общехирургических, являются многофокусные туберкулезные процессы. Иммуносупрессия на фоне АРТ к противопоказаниям не относится.

Следует признать целесообразность радикального удаления подобных образований у ВИЧ-инфицированных пациентов, учитывая высокую выживаемость после вмешательства, диагностическую ценность операции и положительный клинический и иммунологический эффект.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арутюнов А.И., Зозуля Ю.А., Оганесян С.С. *Туберкулемы головного мозга*. Киев: Государственное медицинское издательство УССР, 1959. 199 с. [Arutyunov A. I., Zozulya Yu. A., Oganesyanyan S. S. *Tuberculosis of the brain*. Kiev: State Medical Publishing house of the Ukrainian SSR, 1959. 199 p. (In Russ.)].
2. Улитин А.Ю., Олюшин В.Е., Размолотова О.Ю., Савченко А.И., Щербинин А.В. Туберкулема головного мозга: клинический случай и обзор литературы // *Нейрохирургия*. 2007. № 1. С. 40–44. [Ulitin A.Yu., Olyushin V.E., Razmologova O.Yu., Savchenko A.I., Shcherbinin A.V. Tuberculosis of the brain: a clinical case and a literature review. *Neurosurgery*, 2007, No. 1, pp. 40–44 (In Russ.)].
3. Rajshekhar V. Surgery for brain tuberculosis: a review // *Acta Neurochir*. 2015. Vol. 157, No. 10. P. 1665–1678. PMID: 26170188. doi: 10.1007/s00701-015-2501-x.
4. Sharma M., Velho V., Kharosekar H. A rare case of an isolated intraventricular tuberculoma with a dismal outcome: an unusual location of a common pathology and lessons learnt // *Indian J. Tuberc*. 2014. Vol. 61, No. 2. P. 166–170.
5. Tewary R.K., O'Sullivan M.G., Ali T.A., O'Sullivan P.G. Intracranial tuberculoma — a diagnostic dilemma // *J. Laryngol*. 2005. Vol. 119, No. 6. P. 486–488. PMID: 15992480. doi: 10.1258/0022215054273061.
6. Yadegarynia D., Merza M.A., Sali S., Seghatoleslami Z.S. Multiple intracranial tuberculomas in a post-kidney transplant patient // *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016. Vol. 27, No. 1. P. 135–138. PMID: 26787580 DOI: 10.4103/1319-2442.174163.
7. Филиппова Т.П., Новицкая О.Н., Быков Ю.Н., Корнилова З.Х. *ВИЧ-ассоциированный туберкулез центральной нервной системы в регионе с высоким уровнем распространения туберкулеза и ВИЧ-инфекции*. Москва: Р. Валент, 2012. 132 с. [Filippova T.P., Novitskaya O.N., Bykov Yu.N., Kornilova Z.H. *HIV-associated tuberculosis of the central nervous system in a region with a high level of tuberculosis and HIV infection*. Moscow: Publishing house R. Valent, 2012. 132 p. (In Russ.)].

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 25.11.2022 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — С. И. Петров, О. Н. Новицкая. Вклад в сбор данных — С. И. Петров, О. Н. Новицкая. Вклад в анализ данных и выводы — С. И. Петров, О. Н. Новицкая. Вклад в подготовку рукописи — С. И. Петров, О. Н. Новицкая.

Сведения об авторах:

Петров Сергей Иннокентьевич — к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий нейрохирургическим отделением Иркутской области «Знак почета» областной клинической больницы; 664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, д. 100; e-mail: neuropet.sp@yandex.ru; ORCID 0000-0002-5132-5417;

Новицкая Ольга Николаевна — д.м.н., начальник Иркутского филиала областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница»; 664039, г. Иркутск, ул. Терешковой, д. 59; e-mail: olga19701604@gmail.com; ORCID 0000-0002-5940-4283.