

ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГИОНЕ С ВЫСОКИМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

С.И. Петров¹, О.Н. Новицкая²

¹ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»; Россия, 664079 Иркутск, мкрн Юбилейный, 100;

²ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница»; Россия, 664039 Иркутск, ул. Терешковой, 59

Контакты: Сергей Иннокентьевич Петров neuropet.sp@yandex.ru

Цель исследования — уточнить показания к проведению различных нейрохирургических вмешательств у пациентов с туберкулезом центральной нервной системы (ЦНС) в сочетании с ВИЧ-инфекцией и определить дополнительные условия для их выполнения.

Материалы и методы. Изучены микробиологические, рентгенологические и гистологические данные 682 пациентов, 331 умершего и 12 прооперированных больных туберкулезом ЦНС в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Проведены 15 операций: вентрикулоперитонеальное шунтирование — в 3 случаях, стереотаксическая биопсия — в 7, удаление воспалительных очагов с капсулой — в 5.

Результаты. Показания к операции — только у 3 из 24 больных с гидроцефалией, у всех получен положительный результат. Вероятность обнаружения возбудителя энцефалита при биопсии составила 71,4 %. Все проведенные радикальные операции по удалению локальных образований ЦНС в совокупности с адекватной химиотерапией привели к выздоровлению пациентов.

Заключение. При дисрезорбтивной гидроцефалии у пациентов с сочетанной патологией условиями для вентрикулоперитонеального шунтирования являются отсутствие уменьшения выраженности гидроцефалии в ходе консервативного лечения, снижение плеоцитоза под действием химиотерапии и положительный результат тар-теста. Биопсия головного мозга при ВИЧ-инфекции показана с целью уточнения диагноза и определения спектра лекарственной чувствительности возбудителя для коррекции химиотерапии. Условиями для радикального удаления туберкулезных образований головного мозга при ВИЧ-инфекции являются: отсутствие тенденции к уменьшению размеров образований под действием химиотерапии, назначенной с учетом спектра лекарственной чувствительности возбудителя, длительностью не менее 2 мес, исчезновение зоны перифокального отека вокруг очага в головном мозге.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, центральная нервная система, лекарственная чувствительность, биопсия, туберкулезный абсцесс головного мозга, вентрикулоперитонеальное шунтирование

Для цитирования: Петров С.И., Новицкая О.Н. Возможности нейрохирургической помощи больным туберкулезом центральной нервной системы в регионе с высоким распространением ВИЧ-инфекции. Нейрохирургия 2018;20(3):39–48.

DOI: 10.17650/1683-3295-2018-20-3-39-48

Possible neurosurgical care to patients with central nervous system tuberculosis in a region with high prevalence of HIV infection

S.I. Petrov¹, O.N. Novitskaya²

¹Irkutsk Regional Clinical Hospital; 100 Yubileyniy microdistr., Irkutsk 664079, Russia;

²Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital; 59 Tereshkovoy St., Irkutsk 664039, Russia

The study objective is to indicate conditions of various operative neurosurgical interventions in patients with tuberculosis / HIV co-infection.

Materials and methods. Studied microbiological, radiological and histological characteristics in 682 patients treated, 331 deaths and 12 operated patients with central nervous system tuberculosis combined with HIV infection. Produced 15 operations: ventriculoperitoneal shunting on 3 patients, stereotactic biopsy on 7 patients, removal of inflammatory foci with a capsule on 5 patients.

Results. The indications for surgery in only 3 of 24 patients with hydrocephalus have all been a positive effect. The probability of detecting the pathogen of encephalitis biopsy is 71.4 %. All the radical operation for removal of the local formations of the central nervous system in conjunction with appropriate chemotherapy led to the recovery of patients.

Conclusions. When distributive of hydrocephalus in patients with combined pathology of conditions for the ventriculoperitoneal shunting are no reduction of hydrocephalus in the course of conservative treatment, the reduction of pleocytosis of cerebrospinal fluid under the effect of chemotherapy and positive result of the tap test. A biopsy of the brain in HIV infection are shown in order to clarify diagnosis and determine the range of drug susceptibility for the correction of chemotherapy. Conditions for radical removal of tuberculous formations of the brain

in HIV infection are: the absence of a tendency to reduce the size of the formations under the influence of chemotherapy, prescribed within the spectrum of drug susceptibility of at least 2 months; the disappearance of the zone of perifocal edema around the lesion in the brain.

Key words: HIV infection, central nervous system, drug sensitivity, biopsy, tuberculous abscess of the brain, ventriculoperitoneal shunting

For citation: Petrov S.I., Novitskaya O.N. Possible neurosurgical care to patients with central nervous system tuberculosis in a region with high prevalence of HIV infection. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2018;20(3):39–48.

ВВЕДЕНИЕ

Нейрохирургическую помощь при туберкулезе центральной нервной системы (ЦНС) можно условно разделить на 3 направления: проведение ликворошунтирующих операций [1–10], биопсия локальных образований [8, 11–16] и радикальное удаление туберкулем и туберкулезных абсцессов головного мозга [8, 16–19]. В регионах с высокой распространенностью туберкулеза и ВИЧ-инфекции, к которым относится Иркутская область, 95 % больных с туберкулезным поражением ЦНС являются носителями ВИЧ-инфекции [5, 20]. В связи с этим применение нейрохирургических методов при туберкулезном поражении ЦНС наиболее актуально у пациентов с этой сочетанной патологией.

В литературе отмечена зависимость эффективности ликворошунтирующих операций при туберкулезе от выраженности воспалительных изменений в анализе ликвора, степени патоморфологических нарушений и уровня сознания на момент оперативного вмешательства [1–10]. Обсуждается необходимость применения дополнительных тестов у пациентов с ВИЧ-инфекцией для отбора на операцию (тар-теста) [21].

Проявления туберкулеза ЦНС на поздних стадиях ВИЧ-инфекции не всегда типичны, сходную клиническую и лучевую картину с ним имеют и другие оппортунистические заболевания ЦНС. Поэтому выполнение биопсии головного мозга для диагностики ВИЧ-ассоциированной патологии считается оправданным при неэффективности других диагностических методов [15–17].

Цель исследования — уточнить показания к проведению различных нейрохирургических вмешательств у пациентов с туберкулезом ЦНС в сочетании с ВИЧ-инфекцией и определить дополнительные условия для их выполнения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены клинические, микробиологические и рентгенологические характеристики туберкулеза ЦНС у 682 ВИЧ-инфицированных больных. Гистологическая картина поражения ЦНС исследована у 331 умершего ВИЧ-инфицированного больного, находившегося на лечении в Иркутской областной клинической туберкулезной больнице (ИОКТБ) в 2012–2016 гг., и у 9 пациентов, прооперированных по поводу локального поражения ЦНС в ИОКТБ в 2010–2016 гг. Среди прооперированных пациентов преобладали мужчины — 7 из 9, средний возраст составил $35,4 \pm 1,6$ года.

Обследование включало общий и биохимический анализ крови и мочи; исследование ликвора в конечной цистерне с определением уровня белка, сахара и хлоридов, наличия возбудителей нейроинфекций и их ДНК, рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости и почек (с привлечением смежных специалистов при необходимости), исследование иммунного статуса и вирусной нагрузки.

Наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте, ликворе и операционном материале определяли методом бактериоскопии, посева на твердые и жидкие среды, наличие ДНК МБТ — методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Лекарственную чувствительность МБТ оценивали методом посева на модифицированную среду Миддлбука с флуоресцентным индикатором в автоматизированной системе Bactec MGIT 320 (Becton Dickinson, США), посева на твердые среды и ПЦР в режиме реального времени в автоматизированной системе GeneExpert MTB/RIF (Cepheid, США).

В качестве основного метода нейровизуализации использовали мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) головного мозга с контрастированием (внутривенным введением омнипака с концентрацией йода 300 мг/мл в дозе 40 мл) из-за труднодоступности магнитно-резонансной томографии (МРТ) в условиях туберкулезной больницы. У всех прооперированных больных в условиях нейрохирургического отделения выполняли МРТ головного мозга.

У пациентов с гидроцефалией проводили тар-тест: при люмбальной пункции забирали 30–50 мл спинномозговой жидкости и через 24 ч оценивали клинические изменения состояния пациентов.

Противотуберкулезное лечение назначали в соответствии с действующими нормативными документами: при отсутствии бактериологических и анамнестических данных о лекарственной устойчивости МБТ для химиотерапии применяли противотуберкулезные препараты 1-го ряда (изониазид, рифампицин (или рифабутин), пиразинамид и этамбутол в стандартных дозах); при наличии резистентности к перечисленным антибиотикам использовали препараты 2-го ряда (капреомицин, ПАСК, циклосерин, левофлоксацин, пиразинамид, протионамид в стандартных дозах).

Консультация нейрохирурга в ходе противотуберкулезной терапии потребовалась у 39 (5,7 %) больных: у 24 (3,5 %) — при наличии гидроцефалии, у 6 (0,9 %) — для решения вопроса о биопсии образований в целях

уточнения диагноза, у 9 (1,3 %) — для решения вопроса о радикальной операции по удалению образований.

У 12 пациентов выполнено 15 различных операций: вентрикулоперитонеальное шунтирование (ВПШ) — у 3 больных с гидроцефалией, стереотаксическая безрамочная и рамочная биопсия — у 7 пациентов с очаговыми образованиями головного мозга неясной этиологии, удаление воспалительных новообразований с капсулой — у 5 больных с локальным туберкулезом ЦНС.

При локальных формах туберкулеза ЦНС лечебная тактика включала в себя 2 этапа. На 1-м этапе проводили консервативное лечение с учетом лекарственной чувствительности МБТ, на 2-м этапе выполняли радикальную операцию по удалению образований.

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам, подготовленным к резекции туберкулезных абсцессов, врач-инфекционист назначал высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) по различным схемам. Длительность ВААРТ до операции — $5,6 \pm 1,4$ мес. Уровень лимфоцитов CD4+ на момент операции составил $0,102 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 82 % пациентов туберкулез ЦНС носил распространенный характер с вовлечением оболочек головного мозга. В остальных случаях было выявлено изолированное очаговое поражение вещества головного мозга в виде энцефалитов с различным количеством очагов. Несмотря на многообразие гистологической картины, у всех умерших пациентов с очаговым энцефалитом в ткани мозга определялись очаги казеозного некроза (иногда с лейкоцитарной инфильтрацией), сопровождающиеся перифокальной инфильтрацией макрофагами или эпителиоидными клетками и лимфоцитами, изредка встречались эпителиоидно-клеточные гранулемы. МСКТ-картина поражения головного мозга у этих больных была представлена 2 вариантами: гиподенсивными зонами без накопления контраста (рис. 1) или округлыми гиподенсивными образованиями, кольцевидно накапливающими контраст, с разной степенью выраженности перифокального отека (рис. 2). Отсутствие изменений в общем анализе ликвора позволило заподозрить у части больных отграничение зон некротических энцефалитов в виде инкапсулированных абсцессов. Однако при гистологическом исследовании признаки формирования соединительнотканной капсулы абсцессов не выявлены.

У 24 пациентов в ходе обследования была диагностирована гидроцефалия, носившая дисрезорбтивный характер. Во всех случаях была рассмотрена возможность ВПШ. У 42,9 % пациентов выявлены противопоказания к наложению шунта — плеоцитоз (более 100 кл/мкл), не имевший тенденции к снижению на фоне противовоспалительной терапии. У 33,3 % пациентов операция не проведена из-за полиорганного

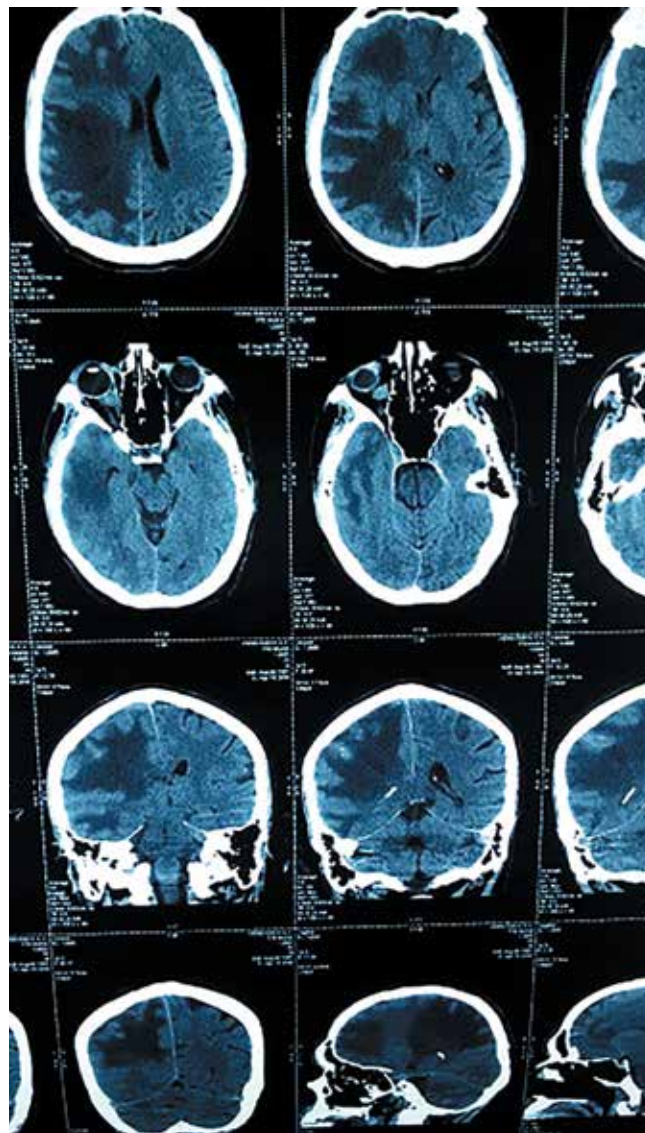


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга пациента X. с контрастированием (внутривенным введением омнипак). Множественные гиподенсивные зоны без накопления контрастного вещества

Fig. 1. Patient X. Contrast-enhanced multislice computed tomography scan of the brain (intravenous administration of omnipak). Multiple hypodense areas without contrast agent accumulation

многоочагового характера туберкулезного процесса, который предопределял неблагоприятный исход заболевания в большей степени, чем гидроцефалия. У 23,8 % пациентов на фоне химиотерапии плеоцитоз уменьшался, но результат тар-теста был отрицательным. У этих пациентов продолжали консервативное лечение.

Только у 3 больных с триадой Хакима—Адамса выявлены показания к ВПШ. Выведение 30–50 мл ликвора у этих пациентов давало быстрый положительный клинический эффект. Перед операцией все пациенты прошли консервативное противотуберкулезное лечение длительностью от 3 до 18 мес, ВААРТ

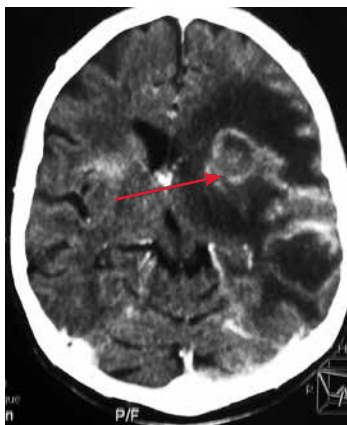


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга пациента У. с контрастированием (внутривенным введением омнипак). Многоочаговое туберкулезное поражение головного мозга с перифокальным отеком

Fig. 2. Patient Y. Contrast-enhanced multislice computed tomography scan of the brain (intravenous administration of omnipak). Multifocal tuberculous lesions in the brain with perifocal edema

не получали. За это время удалось добиться ликвидации очагов туберкулезного воспаления во внутренних органах. По данным МСКТ определялась дисрезорбтивная гидроцефалия. К моменту операции показатели спинномозговой жидкости нормализовались только в 1 наблюдении, а в 2 случаях на фоне антибактериальной терапии отмечено двукратное снижение числа лимфоцитов и уровня белка в ликворе.

После операции у всех больных улучшилось общее состояние и исчезли проявления гидроцефалии. Осложнений оперативного вмешательства не наблюдалось. Тем не менее у 2 пациентов наступил летальный исход на 3-м и 6-м месяце после операции в результате сохранявшегося воспаления в оболочках головного мозга.

У 7 больных с ВИЧ-инфекцией в целях дифференциальной диагностики опухолей и очагового энцефалита выполнили стереотаксическую биопсию головного мозга методами безрамочной и рамочной навигации. Для проведения этой операции больных переводили в нейрохирургическое отделение Иркутской областной клинической больницы (ИОКБ).

Большая часть больных обратилась к врачу с жалобами на эпилептические припадки, 1 пациент жаловался на головную боль. В анамнезе у всех имелись данные о недавно перенесенном туберкулезе различной локализации или о текущем туберкулезе органов дыхания. Результаты анализа спинномозговой жидкости соответствовали норме. Возбудители различных нейроинфекций и их ДНК в ликворе не были обнаружены.

На МРТ головного мозга в режимах T1-, T2-взвешенных изображений, FLAIR во всех наблюдениях визуализировано очаговое поражение мозга. При одновременно выполненной МСКТ обнаружено отсутствие дислокации мозга и масс-эффекта вокруг очагов поражения.

При гистологическом исследовании во всех биоптатах выявлена лейкоцитарная инфильтрация мозговой ткани с явлениями глиоза. Ни у одного обследованного не обнаружены опухолевые клетки, что позволило исключить онкологическую природу заболевания. Специфические элементы туберкулезного воспаления в виде гранулем, эпителиоидных клеток и клеток Пирогова—Лангханса также отсутствовали во всех наблюдениях. У 5 ВИЧ-инфицированных больных из биопсийного материала удалось выделить возбудителя энцефалита: в 3 случаях — МБТ, в 2 — токсоплазму Гонди и ее ДНК. Еще в 2 случаях диагноз туберкулеза ЦНС был поставлен только на основании анамнестических, клинических данных и результатов лучевых исследований.

Из 5 больных, подготовленных к удалению локальных туберкулезных образований, 4 предъявляли жалобы на эпилептические приступы, 1 — на головную боль. Все пациенты незадолго до появления неврологической симптоматики прошли эффективный курс лечения по поводу туберкулеза легких, во время которого либо бактериовыделение отсутствовало, либо выделялись МБТ, чувствительные к противотуберкулезным препаратам 1-го ряда. При исследовании ликвора не было выявлено изменений, характерных для какого-либо воспалительного процесса, не были обнаружены ДНК возбудителей нейроинфекций, в том числе туберкулеза. При МСКТ головного мозга в 4 случаях обнаружены единичные образования, кольцевидно накапливающие контраст, с перифокальным отеком, в 1 случае — 2 гиподенсивных образования различных размеров. У 3 больных размер образования превышал 5 см, у 2 составил менее 3 см. До операции в соответствии с анамнестическими данными о лекарственной чувствительности МБТ проводилось противотуберкулезное лечение длительностью не менее 2 мес без тенденции к уменьшению размеров образований.

У 5 больных проведено 6 операций по поводу локальных форм туберкулеза, для чего они были переведены в нейрохирургическое отделение ИОКБ. Небольшие образования были удалены сразу. Гистологическая картина соответствовала соединительной ткани с густой лимфоидной инфильтрацией, пролиферацией фибробластов, эпителиоидно-клеточными гранулемами без некрозов с редкими гигантскими многоядерными клетками, без МБТ в зоне воспаления. Дальнейшее лечение в противотуберкулезном учреждении осуществлялось по прежним схемам химиотерапии, дало выраженный положительный клинический эффект, привело к исчезновению неврологической симптоматики.

У пациентов с абсцессами размером >5 см сначала проводили пункционную биопсию образований для максимальной эвакуации жидкого содержимого абсцесса, уточнения диагноза и выбора тактики дальнейшего ведения. Выделенные штаммы обладали множественной

лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам 1-го ряда. Это потребовало изменения схемы противотуберкулезного лечения, и после 1 мес антибактериальной подготовки по новым схемам стало возможным радикальное удаление тех абсцессов, размер которых по данным контрольной МСКТ восстановился после частичной эвакуации содержимого. При гистологическом исследовании удаленных образований были выявлены участки некроза в сформированной соединительнотканной капсуле с выраженной лимфоидной инфильтрацией стенки. Участки некроза содержали большое количество МБТ. Дальнейшее лечение осуществлялось в условиях противотуберкулезного стационара и дало хороший эффект.

ОБСУЖДЕНИЕ

Далеко не во всех случаях гидроцефалии, развившейся в качестве осложнения туберкулеза ЦНС, ВПШ улучшает состояние пациента, что освещено в ряде исследований [6, 9, 10, 21]. Это подтверждается и нашими наблюдениями: исход заболевания был неблагоприятным при резистентности МБТ к химиотерапии. У ВИЧ-инфицированных больных результаты особенно неутешительны [8, 21, 22, 23]. Поэтому мы тщательно отбирали пациентов для шунтирования. Особое внимание обращали на наличие плеоцитоза, который, по данным М. Aslam и соавт., является предиктором неблагоприятного исхода ВПШ при туберкулезном менингите [4]. У большинства обследованных нами пациентов гидроцефалия сопровождалась выраженным плеоцитозом, поскольку это осложнение развивалось на ранних этапах заболевания. Тем не менее мы согласны с мнением М. Aslam и соавт. о том, что чаще всего на фоне туберкулеза ЦНС развивается комбинация окклюзионной и дисрезорбтивной гидроцефалии. Поэтому при появлении признаков окклюзии можно надеяться на большую вероятность положительного исхода ВПШ даже при наличии выраженного плеоцитоза. С другой стороны, сброс спинномозговой жидкости в обход естественных ликворопроводящих путей приводит к замедлению циркуляции ликвора на уровне водопровода и большой затылочной цистерны, что способствует возникновению фиброзного рубца в водопроводе и выходном отделе IV желудочка и формированию блока. Поэтому сам факт ВПШ при сохраняющемся вялотекущем туберкулезном воспалении в оболочках головного мозга может способствовать переходу дисрезорбтивной гидроцефалии в окклюзионную. Наши рассуждения по этому вопросу иллюстрирует следующий клинический пример.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациентка С., 37 лет, поступила в ИОКТБ 31.05.2017. Из анамнеза известно, что в 2016 г. перенесла милиарный туберкулез легких, селезенки, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов. Тогда же

выявлена ВИЧ-инфекция и начата ВААРТ. Проходила противотуберкулезное лечение препаратами 1-го ряда, которое привело к полному рассасыванию туберкулезных очагов. В феврале 2016 г. стала повышаться температура, появились головные боли, отмечена ригидность затылочных мышц. В анализе спинномозговой жидкости уровень белка составил 1,6 г/л, хлоридов — 114,8 ммоль/л, цитоз — 57 клеток в 3 полях зрения (лимфоциты 96 %, нейтрофилы 4 %), выявлена ДНК МБТ. При МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием визуализированы множественные очаги воспаления с нечеткими, размытыми контурами, накапливающие контраст по периферии. Начато лечение по поводу туберкулезного менингоэнцефалита. На фоне лечения сначала отмечалось некоторое улучшение общего состояния, но цитоз в анализе спинномозговой жидкости 20.07.2017 возрос до 565 кл/мкл, нейтрофилы составили 69 %. МСКТ головного мозга от 21.07.2017 продемонстрировала нарастание дисрезорбтивной внутренней гидроцефалии, в начале августа 2017 г. появились когнитивные нарушения, шаткость при ходьбе, недержание мочи.

Консервативное лечение продолжено до уменьшения выраженности воспалительных изменений в анализе ликвора: к 10.08.2017 цитоз снизился до 328 кл/мкл. Проведен тар-тест, результат которого был положительным. 23.08.17 выполнено ВПШ. Использована шунтирующая система OSV II с регуляцией давления по потоку (Integra). При МСКТ головного мозга от 30.08.17 признаки гидроцефалии не выявлены. Клинически отмечен регресс синдрома Хакима—Адамса. К октябрю 2017 г. купированы остальные неврологические проявления менингоэнцефалита и интоксикационный синдром. В анализе спинномозговой жидкости от 12.10.2017 — снижение цитоза до 35 кл/мкл.

Во 2-й половине ноября 2017 г. состояние пациентки снова стало быстро ухудшаться, усилились нарушения когнитивных и тазовых функций. Больную наблюдали фтизиатры. Выполнена МСКТ головного мозга (рис. 3), по результатам которой рентгенологи констатировали прогрессирование воспалительного процесса в веществе и оболочках мозга, значительное нарастание выраженности внутренней гидроцефалии. Но рентгенолог не описал дислокацию вентрикулярного конца системы из желудочка в вещество мозга, в зоне коллатерального треугольника осталась часть катетера длиной менее 10 мм, а IV желудочек сильно расширился. За неполных 3 мес гидроцефалия перешла в окклюзионную форму, окклюзия возникла в выходных отверстиях IV желудочка, миндалины опустились на уровень дуги атланта. Через 3 дня наступила смерть от осевой дислокации мозга в большое затылочное отверстие.

По данным литературы, биопсия головного мозга применяется у больных с ВИЧ-инфекцией в целях дифференциальной диагностики. В нашем исследовании биопсия выполнена при отсутствии типичных клинико-лабораторных признаков заболевания, когда

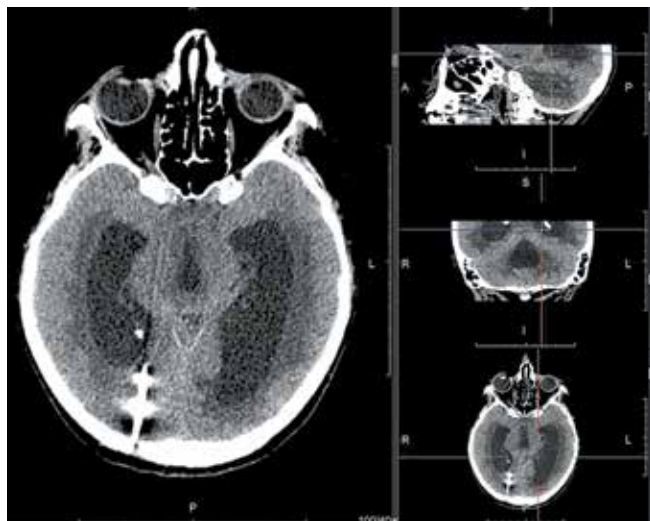


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга пациентки С. Внутренняя гидроцефалия. Дислокация вентрикулярного конца шунтирующей системы из желудочка в вещество мозга

Fig. 3. Patient C. Multislice computed tomography scan of the brain. Internal hydrocephalus. The ventricular end of the shunt is dislocated from the ventricle to the brain substance

изменения на МРТ и МСКТ не могли быть однозначно интерпретированы в пользу опухолевого процесса или энцефалитов различной этиологии. Дифференциально-диагностический ряд включал опухолевое поражение головного мозга и некротические энцефалиты различной природы (туберкулезный, токсоплазменный, грибковый), имеющие сходную лучевую картину. С учетом морфологических особенностей туберкулеза, протекающего на фоне иммунодефицита (без образования гранулем), результаты биопсии далеко не всегда позволяют осуществить гистологическую верификацию диагноза. Однако вероятность обнаружения возбудителя энцефалита при биопсии образований головного мозга оказалась достаточно высокой — 71,4 %. Возможность использования биопсии головного мозга для верификации патологических процессов в ЦНС у пациентов с ВИЧ-инфекцией демонстрирует следующий клинический пример.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациент 3., 27 лет, поступил в ИОКТБ 15.06.2016 в состоянии глубокого оглушения. Из анамнеза выяснено, что в декабре 2015 г. у пациента был выявлен инфильтративный туберкулез легких с бактериовыделением, лекарственная чувствительность МБТ была сохранена. ВИЧ-инфицирован. В течение 4 мес лечился в стационаре, затем в амбулаторных условиях, категорически отказался от приема ВААРТ. На момент настоящего обращения принимал противотуберкулезные препараты. В течение последних 2 нед жаловался на головные боли, повышение температуры до 38 °С, затем родственники стали отмечать неадекватность поведения пациента. В течение последних 3 дней перед госпитализацией нара-



Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга пациента 3. Абсцесс базальных ядер слева

Fig. 4. Patient 3. Multislice computed tomography scan of the brain. Left-sided abscess in the basal nuclei

стала слабость в правых конечностях. Накануне обращения за медицинской помощью утратил сознание. Родственники вызвали бригаду «скорой помощи», которая доставила пациента в приемный покой центральной районной больницы. При МСКТ был выявлен абсцесс базальных ядер слева (рис. 4), в анализе ликвора уровень белка составил 1,0 г/л, сахара — 5,5 ммоль/л, цитоз — 6 кл/мкл (лимфоциты 100 %). С подозрением на туберкулез ЦНС доставлен в ИОКТБ.

Осмотрен нейрохирургом. С учетом дислокации структур головного мозга принято решение об экстренной операции — дренировании абсцесса.

17.06.2016 после выбора оптимальной траектории введения пункционной иглы под контролем МСКТ была предпринята попытка аспирировать содержимое абсцесса. Однако был получен всего 1 мл очень вязкого гноя, который был взят на анализ. Эффект декомпрессии достигнут не был. В полученном материале не были найдены МБТ, зато была обнаружена ДНК токсоплазмы. Это позволило кардинально изменить антибактериальную терапию: назначен ко-тримоксазол. Осложнения в ходе операции и в послеоперационном периоде не зафиксированы.

Радикальные операции по удалению локальных туберкулезных образований в головном мозге показаны только при неэффективности их консервативного лечения. Мы считаем, что основным условием для успешного проведения подобной операции, помимо единичности образований, является формирование соединительнотканной капсулы вокруг абсцесса, что хотя и делает возбудителя малодоступным для антибактериальной терапии, но зато позволяет максимально бережно удалить образование с сохранением целостности здоровых тканей. МСКТ-признак формирования такой капсулы — исчезновение перифокального отека вокруг очагового образования, которое определялось к моменту операции у всех наших пациентов. Продемонстрировать описанную тактику, а также возможность использования биопсии туберкулезных

абсцессов головного мозга для коррекции противотуберкулезной химиотерапии позволяют следующие клинические примеры.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Пациент Б., 31 год, поступил в ИОКТБ 15.03.2012. Из анамнеза известно, что в течение 5 лет наблюдается по поводу ВИЧ-инфекции. В 2009 г. был выявлен диссеминированный туберкулез легких без бактериовыделения, по поводу которого проходил лечение в противотуберкулезном стационаре препаратами 1-го ряда. Лечение было эффективным и закончилось выздоровлением. В 2010 г. появились жалобы на головную боль, головокружение. При МРТ головного мозга обнаружены очаговые изменения в полусферах головного мозга. Проходил обследование в различных лечебных учреждениях, однако диагноз верифицирован не был. Летом 2010 г. в связи с глубоким иммунодефицитом (количество лимфоцитов CD4+ было снижено до $0,08 \times 10^9/\text{л}$) начал прием ВААРТ. Сохранялись эпилептические приступы с частотой 1 раз в месяц.

В январе 2012 г. появились правосторонний преходящий гемипарез, субфебрильная температура, ночные головные боли, стало ухудшаться зрение. Поступил на обследование в ИОКТБ. На МСКТ головного мозга от 05.02.12 — картина множественных кистозно-паренхиматозных образований мозга, асимметричная внутренняя гидроцефалия, диффузный отек мозга (рис. 5). Состав спинномозговой жидкости соответствовал норме, результат анализа на нейроинфекции был отрицательным.

Для уточнения этиологии процесса 08.02.12 выполнена пункционная биопсия одного из образований мозга, получено жидкое содержимое желтого цвета, при цитологическом исследовании которого определялись бес-



Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга пациента Б. с контрастированием (внутривенным введением омнипак). Множественные кистозно-паренхиматозные образования, асимметричная дислокационная внутренняя гидроцефалия, диффузный отек мозга

Fig. 5. Patient Б. Contrast-enhanced multislice computed tomography scan of the brain (intravenous administration of omnipak). Multiple cystic parenchymatous formations, asymmetric dislocation internal hydrocephalus, diffuse cerebral edema

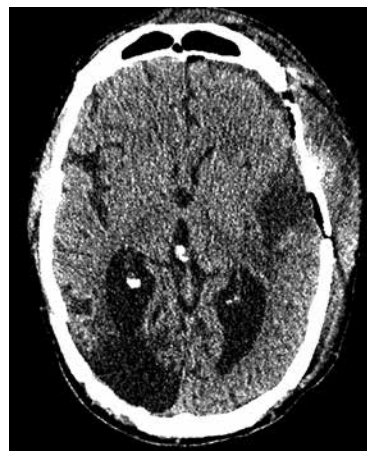


Рис. 6. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга пациента Б. с контрастированием (внутривенным введением омнипак). Состояние после удаления туберкулезных абсцессов теменной доли справа и височной доли слева. В месте оперативного вмешательства сформировались кисты

Fig. 6. Patient Б. Contrast-enhanced multislice computed tomography scan of the brain (intravenous administration of omnipak) after removal of tuberculous abscesses from the right parietal lobe and left temporal lobe. Cysts have formed at the site of surgery

структурные массы, немногочисленные измененные эритроциты. При исследовании биопсийного материала методом люминесцентной микроскопии найдены МБТ в большом количестве. При посеве биоптата получен обильный рост МБТ с множественной лекарственной резистентностью к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу.

В течение 1 мес пациент принимал противотуберкулезные препараты, выбранные в соответствии с результатами посева на чувствительность. На фоне лечения размер образований не уменьшался, но зона перифокального отека вокруг них значительно сократилась. В дальнейшем пациент был переведен в нейрохирургическое отделение ИОКТБ, где проведена двухэтапная операция (04.03.12. и 29.04.12) с целью удаления образований головного мозга (рис. 6).

При гистологическом исследовании 1-го удаленного образования были выявлены участки некроза в соединительнотканной капсуле с воспалительной инфильтрацией вокруг, содержащие большое количество МБТ. Морфологическая картина 2-го удаленного узла соответствовала волокнистой соединительной ткани с очагами коллагенового склероза, центральным коагуляционным некрозом, густой воспалительной инфильтрацией тканей лимфоцитами, фибробластами, небольшим количеством нейтрофилов, эпителиоидными клетками. Найдены МБТ в большом количестве.

Выписан из ИОКТБ 24.06.2012 в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения в амбулаторных условиях. На момент выписки жалоб не предъявлял, температура тела нормализовалась. При дальнейшем наблюдении в течение 5 лет признаков обострения туберкулезного процесса не выявлено.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 4

Пациент М., 42 лет, поступил в ИОКТБ 28.01.2016 с жалобами на головные боли. Из анамнеза известно, что наблюдается по поводу ВИЧ-инфекции в течение 7 лет. В декабре 2014 г. поставлен диагноз инфильтративного туберкулеза средней доли правого легкого с бактериовыделением. Лекарственная чувствительность возбудителя была сохранена. В процессе лечения наблюдалась положительная динамика, бактериовыделение прекратилось, инфильтрация разрешилась. В июне 2015 г. начал прием ВААРТ. В октябре 2015 г. появились головные боли, принимал обезболивающие средства, без эффекта. В январе 2016 г. обратился к врачу, при МСКТ выявлен абсцесс теменно-затылочной области справа. Направлен на стационарное дообследование в ИОКТБ 01.02.2016. В анализе ликвора от 05.02.16, проведенном в ИОКТБ: уровень белка — 0,6 г/л, сахара — 3,5 ммоль/л, хлоридов — 130 мкмоль/л, цитоз — 4 кл/мкл (лимфоциты 95 %, нейтрофилы 5 %). При исследовании ликвора на нейроинфекции методом ПЦР получен отрицательный результат. МБТ и банальная микрофлора в ликворе также не были обнаружены.

Начато лечение в соответствии с анамнестическими данными о чувствительности МБТ. Через 1 мес лечения при контрольной МСКТ выявлено небольшое уменьшение выраженности отека ткани мозга, незначительное уменьшение размеров образования. Для уточнения этиологии патологического процесса и тактики дальнейшего ведения было принято решение о проведении пункционной биопсии образования. Для этого пациент переведен в нейрохирургическое отделение ОКБ, где при МРТ головного

мозга в капсуле абсцесса и перифокальной зоне визуализированы еще 6 мелких абсцессов (рис. 7).

В связи с этим планируемую биопсию пришлось заменить радикальной операцией — костно-пластической трепанацией черепа под нейронавигационным контролем с удалением абсцесса с капсулой по перифокальной зоне ультразвуковым аспиратором. На момент оперативного вмешательства зона перифокального отека вокруг абсцесса при нейровизуализации сохранялась. Выделенный из полученного материала штамм МБТ исследован на чувствительность методом ПЦР и посевами, определена лекарственная устойчивость к препаратам 1-го ряда. Схема противотуберкулезной терапии изменена в соответствии с полученными данными уже в послеоперационном периоде. Вероятно, предоперационная антибактериальная подготовка без учета данных о лекарственной чувствительности возбудителя оказалась недостаточной. При контрольной МСКТ через 1 мес лечения в условиях ИОКТБ в месте оперативного вмешательства сформировался новый абсцесс (рис. 8). Однако через 2 мес химиотерапии в новом режиме произошло значительное сокращение объема инфилята, через 6 мес на месте абсцесса образовался рубец.

Таким образом, проблема туберкулезных образований головного мозга в нейрохирургии становится все более актуальной для регионов с высоким распространением ВИЧ-инфекции. Проведенное исследование, несмотря на значительный временной промежуток охвата, является небольшим по объему и не может претендовать на глобальность результатов и выводов по этой проблематике. Тем не менее нам удалось выявить ряд дополняющих общепринятые показаний и условий для проведения различного

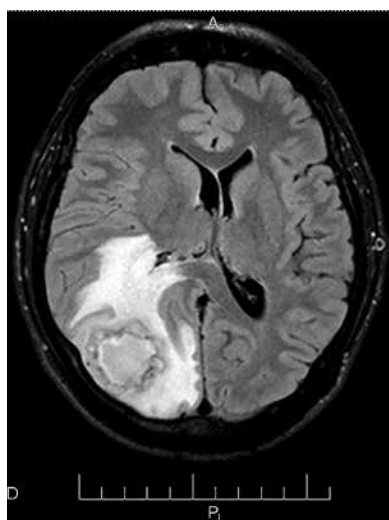


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента М. Единичное образование размером более 5 см в затылочно-теменной области справа. Формирование метастатических абсцессов в стенке основного абсцесса. Зона перифокального отека вокруг образования

Fig. 7. Patient M. Magnetic resonance image of the brain. A single formation greater than 5 cm is observed in the right occipitoparietal region. Metastatic abscesses are forming in the wall of the main abscess. Perifocal edema around the formation



Рис. 8. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга пациента М. с контрастированием (внутривенным введением омнипак). Формирование нового туберкулезного абсцесса в месте оперативного вмешательства

Fig. 8. Patient M. Contrast-enhanced multislice computed tomography scan of the brain (intravenous administration of omnipak). Formation of a new tuberculosis abscess at the surgical site

вида нейрохирургических вмешательств при туберкулезе ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов.

ВЫВОДЫ

1. ВПШ однозначно показано при окклюзионной гидроцефалии, осложнившей туберкулез ЦНС при ВИЧ-инфекции. При дисрезорбтивной гидроцефалии у пациентов с сочетанной патологией условиями для ВПШ являются отсутствие уменьшения выраженности гидроцефалии в ходе консервативного лечения, снижение плеоцитоза ликвора под действием химиотерапии и положительный результат тар-теста.
2. Биопсия головного мозга при ВИЧ-инфекции при недостаточности других диагностических средств показана с целью уточнения диагноза и определения спектра лекарственной чувствительности возбудителя для коррекции химиотерапии.
3. Условиями для радикального удаления туберкулезных образований головного мозга при ВИЧ-инфекции являются отсутствие тенденции к уменьшению размеров образований под действием химиотерапии, назначенной с учетом спектра лекарственной чувствительности возбудителя, длительностью не менее 2 мес, исчезновение зоны перифокального отека вокруг очага в головном мозге.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мирсаядыков Д.А., Абдумажитова М.М., Якуббеков Т.Ю. и др. Коррекция гидроцефалии, обусловленной туберкулезом. Российский нейрохирургический журнал им. А.Л. Поленова 2012;4(4):56–61. [Mirsadykov D.A., Abdumazhitova M.M., Yakubbekov T.Yu. et al. Treatment of hydrocephalus caused by tuberculosis. Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal im. A.L. Polenova = Russian Neurosurgical Journal n. a. A.L. Polenov 2012;4(4):56–61. (In Russ.)].
2. Agrawal D., Gupta A., Mehta V.S. Role of shunt surgery in pediatric tubercular meningitis with hydrocephalus. Indian Pediatr 2005;42(3):245–50. PMID: 15817972.
3. Arimoto A., Yoshioka H., Kinara M. et al. Tuberculous meningitis with hydrocephalus contribution of PCR assay of CSF before VP shunting. Childs Nerv Syst 1998;14(9):623–6. PMID: 9840362.
4. Aslam M., Khan A.A., Udin M. et al. Ventriculoperitoneal shunt for hydrocephalus secondary to tuberculous meningitis: effects of response to variables on short term outcome. Pak J Surg 2010;26(4):284–90.
5. Chan K.H., Cheung R.T., Fong C.Y. et al. Clinical relevance of hydrocephalus as a presenting feature of tuberculous meningitis. QJM 2003;96(9):643–8. PMID: 12925719.
6. Kankane V.K., Gupta T.K., Jaiswal G. Outcome of ventriculoperitoneal shunt surgery, without prior placement of external ventricular drain in Grades III and IV patients of tubercular meningitis with hydrocephalus: A single institution's experience in the pediatric population and review of literature. J Pediatr Neurosci 2016;11(1):35–41. DOI: 10.4103/1817-1745.181265. PMID: 27195031.
7. Peng J., Deng X., He F. et al. Role of ventriculoperitoneal shunt surgery in grade IV tubercular meningitis with hydrocephalus. Childs Nerv Syst 2012;28(2):209–15. DOI: 10.1007/s00381-011-1572-0. PMID: 21909965.
8. Rajshekhar V. Surgery for brain tuberculosis: a review. Acta Neurochir (Wien) 2015;157(10):1665–78. DOI: 10.1007/s00701-015-2501-x. PMID: 26170188.
9. Savardekar A., Chatterji D., Singhi S. et al. The role of ventriculoperitoneal shunt placement in patients of tubercular meningitis with hydrocephalus in poor neurological grade: a prospective study in the pediatric population and review of literature. Childs Nerv Syst 2013;29(5):719–25. DOI: 10.1007/s00381-013-2048-1. PMID: 23404292.
10. Srikantha U., Morab J.V., Sastry S. et al. Outcome of ventriculoperitoneal shunt placement in Grade IV tubercular meningitis with hydrocephalus: a retrospective analysis in 95 patients. Clinical article. J Neurosurg Pediatr 2009;4(2):176–83. DOI: 10.3171/2009.3.PEDS08308. PMID: 19645554.
11. Bishburg E., Sunderam G., Reichman L.B., Kapila R. Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency syndrome and its related complex. Ann Intern Med 1986;105(2):210–3. PMID: 3729203.
12. Jung E.K., Chang J.Y., Lee Y.P. et al. A case of disseminated multidrug-resistant tuberculosis involving the brain. Infect Chemother 2016;48(1):41–6. DOI: 10.3947/ic.2016.48.1.41. PMID: 27104015.
13. Lesprit P., Zagdanski A.M., de La Blanchardière A. et al. Cerebral tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Report of 6 cases and review. Medicine (Baltimore) 1997;76(6):423–31. PMID: 9413428.
14. Takeshima H., Kawahara T., Kuratsu J. Multiple meningeal tuberculomas recurring after 18-month anti-tuberculous chemotherapy – case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 2004;44(3):133–7. PMID: 15095967.
15. Vidal J.E., Hernández A.V., Oliveira A.C. et al. Cerebral tuberculomas in AIDS patients: a forgotten diagnosis. Arq Neuropsiquiatr 2004;62(3B):793–6. DOI: /S0004-282X2004000500010. PMID: 15476071.
16. Tewary R.K., O'Sullivan M.G., Ali T.A., O'Sullivan P.G. Intracranial tuberculoma – a diagnostic dilemma. J Laryngol Otol 2005;119(6):486–8. DOI: 10.1258/0022215054273061. PMID: 15992480.
17. Улитин А.Ю., Олюшин В.Е., Размоглова О.Ю. и др. Туберкулема головного мозга: клинический случай и обзор литературы. Нейрохирургия 2007;(1):40–4. [Ulitin A.Y., Olyushin V.E., Razmogolova O.Y. et al. Cerebral tuberculoma: a clinical case and review of literature. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2007;(1):40–4. (In Russ.)].
18. 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;61(2):166–70. PMID: 25509942.
19. 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;27(1):135–8. DOI: 10.4103/1319-2442.174163. PMID: 26787580.
20. 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. М.: Р. Валент, 2012. 132 с. [Filippova T.P., Novitskaya O.N., Bykov Yu.N., Kornilova Z.Kh. HIV-associated tuberculosis of the central nervous system in a region with high prevalence of tuberculosis and HIV infection. Moscow: R. Valent, 2012. 132 p. (In Russ.).]

21. Rajshekhar V. Management of hydrocephalus in patients with tuberculous meningitis. *Neurol India* 2009;57(4):368–74. DOI: 10.4103/0028-3886.55572. PMID: 19770534.
22. Nadvi S.S., Nathoo N., Annamalai K. et al. Role of cerebrospinal fluid shunting for human immunodeficiency virus-positive patients with tuberculous meningitis and hydrocephalus. *Neurosurgery* 2000;47(3):644–9. PMID: 10981752.

23. Sharma R.M., Pruthi N., Arimappamagan A. et al. Tubercular meningitis with hydrocephalus with HIV co-infection: role of cerebrospinal fluid diversion procedures. *J Neurosurg* 2015;122(5):1087–95. DOI: 10.3171/2014.12.JNS14257. PMID: 25679277.

Вклад авторов

С.И. Петров: разработка дизайна исследования, проведение операций, анализ полученных данных, написание текста статьи;
О.Н. Новицкая: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

S.I. Petrov: developing the research design, performing surgical operations, analysis of the obtained data, article writing;
O.N. Novitskaya: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.И. Петров / S.I. Petrov: <https://orcid.org/0000-0002-5132-5417>
О.Н. Новицкая / O.N. Novitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-5940-4283>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. All patients gave written informed consent for the publication of their data.

Статья поступила: 20.01.2018. Принята к публикации: 04.07.2018.

Article received: 20.01.2018. Accepted for publication: 04.07.2018.