

ЕВОЛЮЦІЯ ПАТОМОРФОЗУ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО УРАЖЕННЯ ЦНС У ХВОРИХ ІЗ ВІЛ/СНІД-ІНФЕКЦІЄЮ ЗА ДАНИМИ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ

EVOLUTION OF THE PATHOMORPHOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV/AIDS INFECTION ACCORDING TO CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS

Сахелашвілі Манана Іванівна, доктор. медичних наук, професор, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, sakhelashvilimanana@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2503-5440>

Піскур Зоряна Іванівна, кандидат медичних наук, доцент, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, zorjanapiskur@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9920-2291>

Сахелашвілі-Біль Ольга Іванівна, доктор філософії, асистентка, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, olaaa1922@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9817-5989>

<https://doi.org/10.32447/bcet.2026.16>

Анотація. Робота представляє вивчення клініко-морфологічних особливостей перебігу туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС на тлі ВІЛ/СНІД-інфекції в аспекті патоморфозу специфічного процесу. Проаналізували 31 медичний файл хворих на ко-інфекцію ВІЛ/СНІД з туберкульозним ураженням мозкових оболонок і ЦНС за період 2020-2024 рр., а також 79 протоколів розтину померлих у Львівській області від ТБМО і ЦНС протягом 55 років. Досліджувані роки були поділені на 6 періодів: 1-й – 1948-1957, 2-й – 1958-1967, 3-й – 1968- 1977, 4-й – 1978-1987, 5-й – 1988-1998, 6-й – 2020-2024 рр. Хворим у стаціонарі було проведено комплексне клініко-лабораторне і рентгенотомографічне обстеження органів дихання та інших систем, а при летальному завершенню специфічного процесу – гістологічне дослідження патологічного матеріалу.

Результати дослідження показали, що туберкульозне ураження головного мозку діагностували у 77,4 % чоловіків з ВІЛ/СНІД-інфекцією, мешканців міста (80,6 %), середній вік яких був 39 років. Важкість процесу нерідко була обумовлено поєднанням легеневого процесу з менінгоенцефалітом (58,1 %). При цьому, найчастіше діагностували дисемінований ТБ легень (61,3 %) і міліарний ТБ (23,6 %), що супроводжувались респіраторною недостатністю (90,3 %) і майже у половини обстежених – хронічним обструктивним захворюванням легень. Одним з найважливіших синдромів при менінгітах і менінгоенцефалітах є менінгеальний. При ураженні мозкових оболонок і головного мозку у хворих найчастіше спостерігали: головний біль, блювоту, загальну шкірну гіперестезію з підвищеною чутливістю до звукових та світлових подразників, наявність позитивних менінгеальних симптомів (97,7 %). При ко-інфекції ВІЛ/СНІД/ТБ найчастіше спостерігали таку супутню патологію і ускладнення як хронічний гепатит С (45,2 %), цироз печінки (22,6 %), асцит (9,6 %), спастичну параплегію (32,1 %), спастичну тетралгію (19,5 %) і церебральний криптококоз – (48,4 %), фенову ретинопатію (38,7 %), ураження сітківки (32,2 %) і асигматизм (19,4 %) тощо. Поєднання легеневого процесу і ураження ЦНС на тлі ВІЛ/СНІД-інфекції сприяло інвалідизації у 54,8 % або навіть смерті–

у 29,3% випадків. При вивченні впливу патоморфозу на морфологічні зміни при ТБ ЦНС було встановлено, що протягом останніх 55 років відбувались значні зміни у перебігу туберкульозного менінгіту і ЦНС. Зокрема, констатовано вірогідне зменшення числа випадків смерті від даного захворювання з 44,1 % у 1-ому періоді до 1,7 % у 4-ому періоді з наступним його збільшенням до 5,0 % у 5-ому і різке збільшення у 6-ому періодах до 37,5 %, а на тлі ко-інфекції (80,6 %). Внаслідок поступового удосконалення режимів хіміотерапії і збільшення частоти ко-інфекції ВІЛ/СНІ/ТБ відбувся індукований патоморфоз специфічного процесу як в легенях, так і в ЦНС. Зокрема, найчастіше стали виявляти дисемінований ТБ легень та міліарний ТБ. У м'яких мозкових оболонках і головному мозку спостерігається периваскулярна лімфоїдна інфільтрація, численні васкуліти і тромбоваскуліти, фібринозно-гнійні нашарування, що сприяло виникненню зон демієлінізації і розм'якшення мозкової тканини. Проте в той же час значно рідше констатували наявність у мозковій речовині туберкульозних гранулом. Важкість туберкульозного процесу обумовлюється поєднанням змін в легенях, мозкових оболонках, мозковій тканині та ускладнень. Все вказане призвело у половини випадків до інвалідизації, у третини – до летального кінця.

Ключові слова: клініка, патоморфологія, патоморфоз, туберкульоз легень, ЦНС, ВІЛ/СНІД.

Abstract. The study presents an investigation of the clinical and morphological features of tuberculosis lesions of the meninges and central nervous system (CNS) in the setting of HIV/AIDS infection, with emphasis on the pathomorphosis of the specific process. A total of 31 medical records of patients with HIV/AIDS co-infection and tuberculous involvement of the meninges and CNS treated during 2020–2024 were analyzed. In addition, 79 autopsy protocols of patients who died from tuberculous meningitis and CNS tuberculosis in the Lviv region over a 55-year period were studied. The investigated years were divided into six periods: period 1 — 1948–1957, period 2 — 1958–1967, period 3 — 1968–1977, period 4 — 1978–1987, period 5 — 1988–1998, and period 6 — 2020–2024. Hospitalized patients underwent comprehensive clinical, laboratory, and radiological examinations of the respiratory system and other organs, while in fatal cases histological examination of pathological material was performed.

The results demonstrated that tuberculous involvement of the brain was most frequently diagnosed in men with HIV/AIDS infection (77.4%), predominantly urban residents (80.6%), with a mean age of 39 years. The severity of the disease was often associated with a combination of pulmonary tuberculosis and meningoencephalitis (58.1%). Disseminated pulmonary tuberculosis (61.3%) and miliary tuberculosis (23.6%) were the most common forms detected, accompanied by respiratory failure (90.3%), while nearly half of the patients had chronic obstructive pulmonary disease. One of the major syndromes in meningitis and meningoencephalitis was meningeal syndrome. Patients with lesions of the meninges and brain most commonly presented with headache, vomiting, generalized cutaneous hyperesthesia, increased sensitivity to sound and light stimuli, and positive meningeal signs (97.7%). In patients with HIV/AIDS/TB co-infection, the most frequent concomitant diseases and complications included chronic hepatitis C (45.2%), liver cirrhosis (22.6%), ascites (9.6%), spastic paraplegia (32.1%), spastic tetraplegia (19.5%), cerebral cryptococcosis (48.4%), background retinopathy (38.7%), retinal lesions (32.2%), and astigmatism (19.4%). The combination of pulmonary tuberculosis and CNS involvement in the setting of HIV/AIDS contributed to disability in 54.8% of cases and death in 29.3%. The study of the influence of pathomorphosis on morphological changes in CNS tuberculosis revealed significant alterations in the course of tuberculous meningitis and CNS lesions over the last 55 years. In particular, there was a significant decrease in mortality from this disease from 44.1% in the first period to 1.7% in the fourth period, followed by an increase to 5.0% in the fifth period and a sharp rise to 37.5% in the sixth period, while in the setting of co-infection

mortality reached 80.6%. As a result of the gradual improvement of chemotherapy regimens and the increasing prevalence of HIV/AIDS/TB co-infection, an induced pathomorphosis of the specific process developed both in the lungs and in the CNS. Disseminated and miliary pulmonary tuberculosis became the most frequently detected forms. In the soft meninges and brain tissue, perivascular lymphoid infiltration, numerous vasculitides and thrombo-vasculitides, as well as fibrinopurulent deposits were observed, contributing to the development of demyelination zones and softening of brain tissue. At the same time, tuberculous granulomas in the brain substance were detected significantly less frequently. The severity of the tuberculous process was determined by the combination of pathological changes in the lungs, meninges, brain tissue, and associated complications. All of the above resulted in disability in approximately half of the cases and in fatal outcomes in one-third of the patients.

Keywords: clinical manifestations, pathomorphology, pathomorphosis, pulmonary tuberculosis, central nervous system, HIV/AIDS.

1. ЕВОЛЮЦІЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ В УМОВАХ ПОШИРЕННЯ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНОЇ КО-ІНФЕКЦІЇ

1.1. Вступ

У сучасних умовах туберкульоз (ТБ) залишається однією з основних причин смерті у всьому світі. За даними багатьох джерел^{1,2,3} у 2022 році за поширенням ТБ займав друге місце після коронавірусної хвороби. Щороку більше 10 млн людей хворіють ТБ, що має прямий вплив на соціально-економічний розвиток суспільства. Встановлено, що в усіх країнах світу ТБ є найчастішою опортуністичною інфекцією, яку реєструють у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією^{4,5}. Поширення епідемії ТБ/ВІЛ-інфекції є об'єктивною загрозою національного масштабу та продовжує негативно впливати на працездатний і репродуктивний потенціал населення багатьох країн світу. Україна за темпами зростання епідемії ТБ/ВІЛ-інфекції/СНІДу посідає одне з провідних місць у Східноєвропейському регіоні^{6,7,8,9}.

За світовими даними, кожна четверта людина на землі інфікована *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ)^{10,11}. Різними патогенетичними механізмами МБТ з первинного вогнища інфекції

¹ Валецький Ю.М., Ничипорук В.О., Валецька Р.О. Сучасні особливості епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу в Україні (огляд). Туберкульоз, захворювання легень, ВІЛ-інфекція. 2024;1 103-108. <https://doi.org/10.30978/TB2024-1-103>.

² Vinnard C, King L, Munsiff S, Crossa A, Iwata K, Pasipanodya J, Proops D, Ahuja S. Long-term Mortality of Patients With Tuberculous Meningitis in New York City: A Cohort Study. Clin. Infect. Dis. 2017;64(4):401–7. Doi: 10.1093/cid/ciw763.

³ World health organization 2023. Global tuberculosis report 2023. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.

⁴ Валецький Ю.М., Ничипорук В.О., Валецька Р.О. Сучасні особливості епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу в Україні (огляд). Туберкульоз, захворювання легень, ВІЛ-інфекція. 2024;1 103-108. <https://doi.org/10.30978/TB2024-1-103>.

⁵ Вінницька О.В., Климанська Л.А., Голубовська О.А. Порівняльна характеристика клініко-епідемічної ситуації з ко-інфекцією ВІЛ і туберкульозу у м. Києві у передпандемічний період та під час повномасштабної війни у 2022 році. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;3(54):86-92. Doi: <https://doi.org/10.30978/TB-2023-3-86>.

⁶ Vinnard C, King L, Munsiff S, Crossa A, Iwata K, Pasipanodya J, Proops D, Ahuja S. Long-term Mortality of Patients With Tuberculous Meningitis in New York City: A Cohort Study. Clin. Infect. Dis. 2017;64(4):401–7. Doi: 10.1093/cid/ciw763.

⁷ World health organization 2023. Global tuberculosis report 2023. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.

⁸ Бабуріна О.А., Смольська І.М., Герасимова Н.А., Маренчук В.Д. Роль ВІЛ-інфекції в епідеміології туберкульозу нервової системи в Одеській області. Досягнення біології та медицини. 2006;2(8): 35-37.

⁹ Epidemiological fact sheet: HIV statistics, globally and by WHO region. July 2023. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0294-who-hiv-epi-factsheet-v7.pdf?sfvrsn=5cbb3393_7.

¹⁰ Барбова А.І., Журило О.О., Трофімова П.С., Миронченко С. Сучасні методи діагностики туберкульозу. Туберкульоз, захворювання легень, ВІЛ-інфекція. 2018;2(33):8-14. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2018-1-8>.

¹¹ Литвиненко Н.А., Фещенко Ю.І., Погребна М.В. та ін. Патоморфоз хіміорезистентного туберкульозу. Туберкульоз, захворювання легень, ВІЛ-інфекція. 2020;3:48-56. <http://doi.org/10.30978/TB2020-3-48>.

розповсюджується, долає захисні бар'єри, проникає в центральну нервову систему (ЦНС) уражаючи мозкові оболонки і тканини головного мозку (ГМ)⁴. Туберкульозний менінгіт/менінгоенцефаліт (ТБМ/МЕ) є найбільш летальною та інвалідизуючою клінічною формою туберкульозу¹². Діагностика ТБМ/МЕ часто утруднена в зв'язку з різноманітним варіантів перебігу, технологічно складнішим забором зразків для лабораторних досліджень, олігобацилярністю у пацієнтів, часто спостерігається у ВІЛ-позитивних осіб, у яких смертність може перевищувати 50%, незважаючи на ефективну антимікобактеріальну хіміотерапію^{13,14}.

Різноманіття супутніх захворювань і генералізація специфічного процесу часто призводить до діагностичних помилок^{15,16}, розвитку ускладнень і несвоєчасного призначення раціонального протитуберкульозного лікування. У сформованих умовах боротьба з ко-інфекцією потребує здійснення активних і цілеспрямованих діагностично-лікувально-профілактичних заходів, для реалізації яких необхідні глибокі знання спеціалістів усіх лікувальних закладів. В зв'язку з цим, вивчення клініко-діагностичних ознак ТБМ/МЕ має велику роль при встановленні діагнозу і безпосередньо впливає на ефективність лікування, збереження працездатності і життя пацієнта.

У теперішніх умовах в Україні спостерігається несприятлива епідеміологічна ситуація з ТБ. Епідемія ТБ має дві особливості: по-перше – констатується взаємозалежність швидкості розповсюдження ТБ від епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу та поширення наркоманії; по друге – високий рівень хіміорезистентних форм (первинної – до 30 % та вторинної – до 75% у різних регіонах)^{17,18}. Проте, загострення епідемічної ситуації з ТБ у світі вчені пов'язують, насамперед, зі стрімким зростанням масштабів пандемії ВІЛ-інфекції.

Однією з головних причин епідемії мультирезистентного туберкульозу (МР-ТБ) є сприятливі умови для селекції хіміорезистентних штамів МБТ: відсутність повноцінного контролюваного лікування, перерви у лікуванні та погана ізоляція хворих у стаціонарах (нозокоміальна контамінація). Водночас, існують і специфічні передумови для інфікування пацієнтів резистентними штамми МБТ. Ряд зарубіжних дослідників підкреслюють, що саме біологічні фактори ризику є одним з чинників глобального поширення МР-ТБ. Поява резистентних штамів МБТ до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) ще більше ускладнює діагностику та

¹² Ніколаєва О.Д. Особливості діагностики позалегенових форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;3:33-3. doi: 10.30978/ТВ2018-2-33.

¹³ Мельник В.П., Хурса Т.Г., Якимова Я.О., Солонинка Г.Я. Аналіз особливостей виявлення, діагностики та перебігу туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Запорізький медичний журнал. 2017;19:5(104):604-608. Doi: 10.14739/2310-1210.2017.5.110163

¹⁴ Панасюк О.В., Ничипоренко Л.С., Коломійчук Л.А., Євдокимов А.С., Радиш Г.В. Унікальний клінічний випадок ко-інфекції: туберкульоз із багатоорганним ураженням і глибоким імунodefіцитом, що вилікуваний ізоназидом на тлі антиретровірусної терапії з приводу ВІЛ-інфекції. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016;4 (27): 45-53.

¹⁵ Барбова А.І., Журило О.О., Трофімова П.С., Миронченко С. Сучасні методи діагностики туберкульозу. Туберкульоз, захворювання легень, ВІЛ-інфекція. 2018;2(33):8-14. DOI: <http://doi.org/10.30978/ТВ2018-1-8>.

¹⁶ Алгоритм діагностики хіміорезистентного туберкульозу з комплексним використанням гено- та фенотипічних методів у бактеріологічних лабораторіях протитуберкульозних закладів України: метод. рекомендації. К.;2013.24 с.

¹⁷ Литвиненко Н.А., Фещенко Ю.І., Погребна М.В. та ін. Патоморфоз хіміорезистентного туберкульозу. Туберкульоз, захворювання легень, ВІЛ-інфекція. 2020;3:48-56. <http://doi.org/10.30978/ТВ2020-3-48>.

¹⁸ Мельник В.П., Хурса Т.Г., Якимова Я.О., Солонинка Г.Я. Аналіз особливостей виявлення, діагностики та перебігу туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Запорізький медичний журнал. 2017;19:5(104):604-608. Doi: 10.14739/2310-1210.2017.5.110163.

лікування туберкульозу^{19,20,21,22}. Через 40 років після відкриття вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) ця інфекція залишається однією з головних проблем охорони здоров'я в усьому світі. Зумовлені ВІЛ-інфекцією зміни імунного статусу, метаболічні розлади, наявність супутніх захворювань та опортуністичних інфекцій ускладнюють діагностику та зумовлюють відстрочення необхідного лікування, що значно погіршує прогноз^{23,24,25,26}. ВІЛ-інфекція призводить до поширення хіміорезистентного ТБ серед населення, збільшення кількості випадків ТБ з розширеною стійкістю до АМБП. Серед хворих з повторними випадками захворювання на ТБ частка лікарсько-стійких форм сягає 43 %^{27,28,29,30}.

Тяжкий імунодефіцит є фактором ризику розвитку ТБМЕ. ТБМЕ у ВІЛ-інфікованих практично завжди перебігає на тлі ТБ легень, а також часто супроводжується залученням до процесу інших внутрішніх органів, особливо внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (ВГЛВ), плеври. Частота супутніх позалегенових локалізацій ТБ збільшується при зниженні рівня CD4⁺-лімфоцитів в крові. Клінічні особливості перебігу ТБМ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів залежать від ступеня імуносупресії. Атиповий перебіг реєструється при зниженні CD4⁺-лімфоцитів в крові нижче 100 кл/мл^{31,32,33,34,35,36}.

¹⁹ Литвиненко Н.А., Фещенко Ю.І., Погребна М.В. та ін. Патоморфоз хіміорезистентного туберкульозу. Туберкульоз, захворювання легень, ВІЛ-інфекція. 2020;3:48-56. <http://doi.org/10.30978/TB2020-3-48>.

²⁰ Houben R.M., Dodd P.J. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>).

²¹ Katala B.Z., Mbelele P.M., Lema N.A. et al. Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates and clinical outcomes of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Tanzania. *BMC Genomics.* 2020;21(1):174. doi: 10.1186/s12864-020-6577-1.

²² Noraini PHILIP MSc, Timothy WILLIAM* MBBS, MRCP, and Daisy Vanitha JOHN MSc, PhD. Diagnosis of tuberculous meningitis: challenges and promises. *Malaysian J Pathol* 2015; 37(1) : 1 – 9.

²³ Сахелашвілі М.І., Платонова І.І., Штибель Г.Д. та ін. Частота і структура мультирезистентного туберкульозу і туберкульозу із розширеною резистентністю у дорослих Львівської області. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;1:36-41.

²⁴ Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І., Піскур З.І. Особливості резистентних форм специфічного процесу у дітей та підлітків з вогнищ мультирезистентної туберкульозної інфекції: клінічна картина та діагностика. *Georgian Medical News.* 2021;320:70-76. <https://eurorpmc.org/article/med/34897048>.

²⁵ Тодоріко Л.Д. Особливості еволюції імунопатогенезу лікарсько-резистентного туберкульозу. Клінічна імунологія. Алергологія, інфектологія. 2014;3:16-20.

²⁶ Bychkov A.V., Alexander E. Dorosevich, Jimson W. D'souza Postmortem Investigations Following Human Immunodeficiency Virus Infection. *Int. J. Collab. Research on Int. Med. & Public Health.* 2009;Vol.12:28–46.

²⁷ Ніколаєва О.Д. Особливості діагностики позалегенових форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;3:33-3. doi: 10.30978/ TB2018-2-33.

²⁸ Прошок Р.Г., Петренко В.І., Галан І.О. та ін. Лікування хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. *Infusion & Chemotherapy.* 2020;1:5. doi: 10.32902/2663-0338-2020-1-75-76.

²⁹ Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз». Наказ Міністерства охорони здоров'я України №102 від 19 січня 2023 року. https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/MOZ_naka_z_19.01.2023_102_standarty_dodatky.pdf.

³⁰ Bowen L.N., Smith B., Reich D., Quezado M., Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016 Oct 27;12(11):662-674. doi: 10.1038/nrneuro.2016.149.

³¹ Katala B.Z., Mbelele P.M., Lema N.A. et al. Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates and clinical outcomes of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Tanzania. *BMC Genomics.* 2020;21(1):174. doi: 10.1186/s12864-020-6577-1.

³² Noraini PHILIP MSc, Timothy WILLIAM* MBBS, MRCP, and Daisy Vanitha JOHN MSc, PhD. Diagnosis of tuberculous meningitis: challenges and promises. *Malaysian J Pathol* 2015; 37(1) : 1 – 9.

³³ Корж О.В., Глустова Т.В., Джемдєєва Т.В., Садовник Є.С. Особливості морфологічної картини туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014;1:13-8.

³⁴ Глустова Т.В. Перебіг туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих пацієнт. Український пульмонолог. журнал. 2015, 2. Додаток. 13-14

³⁵ Marais S., Pepper D.J., Schutz C., Wilkinson R.J., Meintjes G. Presentation and Outcome of Tuberculous Meningitis in a High HIV Prevalence Setting. *PLoS One.* 2011;6(5):e20077. Doi: 10.1371/journal.pone.0020077.

³⁶ Méchaï F., Bouchaud O. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management. *Rev. Neurol. (Paris).* 2019 Sep-Oct;175(7-8):451-457. doi: 10.1016/j.neuro.2019.07.007.

У хворих із глибоким імунodefіцитом позалегенеу локалізацію туберкульозного процесу, зокрема, в комбінації з ураженням легень, виявляють вірогідно частіше, ніж легенеу^{37,38,39,40,41,42,43}. На тлі прогресуючого імунodefіциту перебіг захворювання набуває агресивного характеру з поширенням МБТ в усьому організмі та формуванням позалегенових форм, із яких найзагрозливішою є ТБМЕ⁴⁴. За даними О.Д. Ніколаєвої⁴⁵, при ко-інфекції ВІЛ/СНІД/ТБ у 26,3 % пацієнтів діагностують ізольований специфічний процес у легенях, у 76,4 % — поєднаний легеновий/позалегеновий ТБ. Із позалегенових форм переважно виявляють ураження лімфатичних системи (40,0 %), плеври (18,2 %) і центральної нервової системи (ЦНС) (7,3 %). За даними багатьох вчених, останніми роками спостерігається збільшення частоти ТБ мозкових оболонок (ТБМ) і ЦНС у дорослих^{46,47,48,49}.

1.2. Особливості клінічного перебігу туберкульозного менінгоенцефаліту

Туберкульозний менінгіт/менінгоенцефаліту є найважчою формою ТБ та має найвищий рівень смертності та захворюваності порівняно з іншими формами ТБ. За даними офіційної статистики за останні 30 років в Україні захворюваність на ТБМ була стабільною і складала 0,08-0,13 на 100 тис населення, смертність – відносно високою 0,4-0,6 на 100 тис. населення, зростаючи кожні п'ять років на 10,0%⁵⁰. Останнім часом починаючи з 2000 року ці показники в Україні підвищуються⁵¹. Перебіг туберкульозного менінгіту і менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих украї несприятливий, оскільки зазвичай виникає на тлі генералізації туберкульозної інфекції та розвитку гематогенного

³⁷ Валецький Ю.М., Ничипорук В.О., Валецька Р.О. Сучасні особливості епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу в Україні (огляд). Туберкульоз, захворювання легень, ВІЛ-інфекція. 2024;1 103-108. <https://doi.org/10.30978/TB2024-1-103>.

³⁸ Вінницька О.В., Климанська Л.А., Голубовська О.А. Порівняльна характеристика клініко-епідемічної ситуації з ко-інфекцією ВІЛ і туберкульозу у м. Києві у передпандемічний період та під час повномасштабної війни у 2022 році. Туберкульоз, легенові хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023;3(54):86-92. Doi: <https://doi.org/10.30978/TB-2023-3-86>.

³⁹ Ніколаєва О.Д. Особливості діагностики позалегенових форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. Туберкульоз, легенові хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;3:33-3. doi: 10.30978/ TB2018-2-33.

⁴⁰ Мельник В.П., Хурса Т.Г., Якімова Я.О., Солонинка Г.Я. Аналіз особливостей виявлення, діагностики та перебігу туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Запорізький медичний журнал. 2017;19:5(104):604-608. Doi: 10.14739/2310-1210.2017.5.110163.

⁴¹ Корж О.В., Глустова Т.В., Дездежа Т.В., Садовник Є.С. Особливості морфологічної картини туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих. Туберкульоз, легенові хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014;1:13-8.

⁴² Петренко В.І., Тодоріко Л.Д., Бойко А.В. Актуальні питання діагностики та лікування позалегенового туберкульозу. Туберкульоз, легенові хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013;3:86-94.

⁴³ Піскур З.І., Костик О.П., Сахелашвілі М.І. та ін. Позалегеновий туберкульоз у дітей: вікові особливості та медикаментозна резистентність збудника. Туберкульоз, легенові хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;4:22-9. doi: 10.30978/TB2022-4-22.

⁴⁴ Глустова Т.В. Перебіг туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих пацієнт. Український пульмонолог. журнал. 2015, 2. Додаток. 13-14.

⁴⁵ Ніколаєва О.Д. Особливості діагностики позалегенових форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. Туберкульоз, легенові хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;3:33-3. doi: 10.30978/ TB2018-2-33.

⁴⁶ Прошок Р.Г., Петренко В.І., Галан І.О. та ін. Лікування хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. Infusion & Chemotherapy. 2020;1:5. doi: 10.32902/2663-0338-2020-1-75-76.

⁴⁷ Петренко В.І., Тодоріко Л.Д., Бойко А.В. Актуальні питання діагностики та лікування позалегенового туберкульозу. Туберкульоз, легенові хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013;3:86-94.

⁴⁸ Піскур З.І., Костик О.П., Сахелашвілі М.І. та ін. Позалегеновий туберкульоз у дітей: вікові особливості та медикаментозна резистентність збудника. Туберкульоз, легенові хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;4:22-9. doi: 10.30978/TB2022-4-22.

⁴⁹ Рябоконт О.В., Ушеніна Н.С., Фурик О.О., Задирака Д.А. Менінгеальний синдром в клініці інфекційних хвороб. Набряк - набухання головного мозку (невідкладна допомога) : навчальний посібник для студентів б курсу медичних факультетів. Вид. 2-ге, доп. та перероб. - Запоріжжя : [ЗДМУ], 2021. 105 с.

⁵⁰ Феценко Ю.І., Ільницький І.Г., Мельник В.М., Панасюк О.В. Туберкульоз легенової локалізації. Київ: Логос. 1998; 376с.

⁵¹ Сахелашвілі М.І., Платонова І.Л., Штибель Г.Д. та ін. Частота і структура мультирезистентного туберкульозу і туберкульозу із розширеною резистентністю у дорослих Львівської області. Туберкульоз, легенові хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;1:36-41.

дисемінованого специфічного процесу^{52,53,54,55}. Як у дітей, так і у дорослих часто безпосередніми причинами смерті є туберкульозний менінгіт, менінгоенцефаліт та поліорганна недостатність^{56,57}. Однак характер морфологічних змін у померлих від ТБ мозкових оболонок і ЦНС недостатньо вивчено, що набуває актуальності у зв'язку зі збільшенням кількості таких пацієнтів. Рання діагностика ТБМЕ є складною через неспецифічні симптоми ТБ та малу кількість туберкульозних паличок у спинномозковій рідині (лікворі). Дотепер не існує встановленого діагностичного методу, який би міг швидко виявити *M. tuberculosis* у пацієнтів з ТБ з високою чутливістю та специфічністю. У зв'язку з цим вивчення клініко-морфологічних особливостей ТБМЕ має важливе значення при встановленні діагнозу та безпосередньо впливає на ефективність лікування, збереження працездатності й життя пацієнта.

За даними Т.В. Тлустової⁵⁸ особливості клінічної картини ТБМЕ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ залежать від ступеня імуносупресії. Атиповий перебіг спостерігається при зниженні кількості CD4+-лімфоцитів у крові менше 100 кл/мкл і характеризується зростанням частоти випадків із гострим початком і тривалістю продромального періоду менше 5 днів (50,0%), відсутністю нудоти (67,3%) та симптомів ураження черепно-мозкових нервів (26,9%), у лікворі – з нормальним вмістом білка (28,9%) і глюкози (18,4%), відсутністю плеоцитозу (17,8%) і його нейтрофільним характером (36,8%). За окремими неврологічними симптомами або їх поєднанням атипова картина ТБМЕ спостерігається в 40,4% хворих із рівнем CD4+-лімфоцитів нижче 100 кл/мкл.

2. МЕТОДОЛОГІЯ

Проаналізували 31 медичний файл хворих на ко-інфекцію ВІЛ/СНІД/ з туберкульозним ураженням мозкових оболонок (ТБМО) і ЦНС за період 2020-2024 рр., також 79 протоколів розтину хворих, які померли у Львівській області від ТБМО і ЦНС протягом останніх 55 років. Досліджувані роки були поділені на 6 періодів: 1-й – 1948-1957 рр., 2-й – 1958-1967 рр., 3-й – 1968- 1977 рр., 4-й – 1978-1987 рр., 5-й – 1988-1998 рр., 6-й – 2020-2024 рр. Хворим у стаціонарі було проведено комплексне клініко-лабораторне і рентгенотомографічне обстеження органів дихання та інших систем, а при летальному завершенні ТБ – гістологічне дослідження патологічного матеріалу.

Мікробіологічне дослідження включало: виявлення МБТ у мокротинні методом мікроскопії мазка, посіву на середовище Левенштейна-Йенсена, типування виділених мікобактерій на ВАСТЕС MGIT960, проведення тесту медикаментозної чутливості штамів МБТ до АМБП, молекулярно-генетичне дослідження⁵⁹.

⁵² Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І., Піскур З.І. Особливості резистентних форм специфічного процесу у дітей та підлітків з вогнищ мультирезистентної туберкульозної інфекції: клінічна картина та діагностика. *Georgian Medical News*. 2021;320:70-76. <https://europepmc.org/article/med/34897048>.

⁵³ Тодоріко Л.Д. Особливості еволюції імунопатогенезу лікарсько-резистентного туберкульозу. *Клінічна імунологія. Алергологія, інфектологія*. 2014;3:16-20.

⁵⁴ Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз». Наказ Міністерства охорони здоров'я України №102 від 19 січня 2023 року. https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/MOZ_nakaz_19.01.2023_102_standarty_dodatky.pdf.

⁵⁵ Тлустова Т.В. Перебіг туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих пацієнт. *Український пульмонолог. журнал*. 2015, 2. Додаток. 13-14.

⁵⁶ Бабурина О.А., Смольська І.М., Герасимова Н.А., Маренчук В.Д. Роль ВІЛ-інфекції в епідеміології туберкульозу нервової системи в Одеській області. *Досягнення біології та медицини*. 2006;2(8): 35-37.

⁵⁷ Барбова А.І., Журило О.О., Трофімова П.С., Миронченко С. Сучасні методи діагностики туберкульозу. *Туберкульоз, захворювання легень, ВІЛ-інфекція*. 2018;2(33):8-14. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2018-1-8>.

⁵⁸ Тлустова Т.В. Перебіг туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих пацієнт. *Український пульмонолог. журнал*. 2015, 2. Додаток. 13-14.

⁵⁹ Барбова А.І., Журило О.О., Трофімова П.С., Миронченко С. Сучасні методи діагностики туберкульозу. *Туберкульоз, захворювання легень, ВІЛ-інфекція*. 2018;2(33):8-14. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2018-1-8>.

ВІЛ/СНІД-інфекцію діагностували експрес-тестом, для визначення вірусного навантаження використовували полімеразну ланцюгову реакцію. Статистичний аналіз отриманих результатів провели на підставі пакету програм в системі Excel.

З метою вивчення особливостей клінічного перебігу ТБМЕ проаналізовано клініко-діагностичні прояви ТБМЕ у пацієнтів на фоні ВІЛ-інфекції. Проведено ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу специфічного процесу в Львівському регіональному фтизіопульмонологічному центрі з 2020 по 2024 рр. Відібрали 31 медичну карту пацієнтів з туберкульозним ураженням ЦНС на фоні ВІЛ-інфекції. Пацієнтам проводили загально-клінічне обстеження, мікроскопічне (за Цілем-Нільсеном), молекулярно-генетичне (GeneXpert МТВ/Rif) і культуральне дослідження на тверді (Левенштейна-Єнсена) та рідкі (BactecMGIT 960) живильні середовища, а також лінійний зонд-аналіз (Hain Lifesciences) спинномозкової рідини, харкотиння/промивних вод бронхів, біопсійного/резекційного матеріалу та інших рідин згідно чинних стандартів. У разі отримання позитивного результату молекулярно-генетичного та/чи культурального дослідження проводили тест медикаментозної чутливості до АМБП. Застосовували магнітно-резонансну томографію ЦНС, спинномозкову пункцію, рентгенографію та комп'ютерну томографію органів грудної порожнини, ультразвукове дослідження (УЗД) лімфатичних вузлів, морфологічне дослідження біопсійного/резекційного матеріалу та інші необхідні обстеження відповідно до галузевих стандартів надання медичної допомоги⁶⁰.

За даними історій хвороби звертали увагу на таку інформацію: стать, місце проживання, вік, тип ТБ процесу, клінічні форми специфічного ураження, їхню поширеність, супутню патологію, важкість стану, клінічні синдроми їх ознаки на момент госпіталізації до спеціалізованого медичного закладу, дані неврологічного огляду, результати МРТ голови, рентгенологічного і КТ досліджень органів грудної клітки, тривалість процесу до встановлення діагнозу, кількість проведених ліжко-днів, наявність офіційного працевлаштування і факт встановлення тривалої втрати працездатності.

3. РЕЗУЛЬТАТИ

3.1. Сучасні аспекти клінічного перебігу, синдромології та діагностики ко-інфекції ВІЛ/СНІД/ТБ

Аналіз показав, що ТБ ураження головного мозку (ГМ) діагностували серед ВІЛ-позитивних чоловіків (77,4%), які здебільшого були міськими жителями (80,6%); середній вік пацієнтів становив 39 років. У більшості випадків (80,6%) специфічний процес діагностували вперше. Також у 13% пацієнтів виявлено хіміорезистентні форми ТБ (рис. 1).

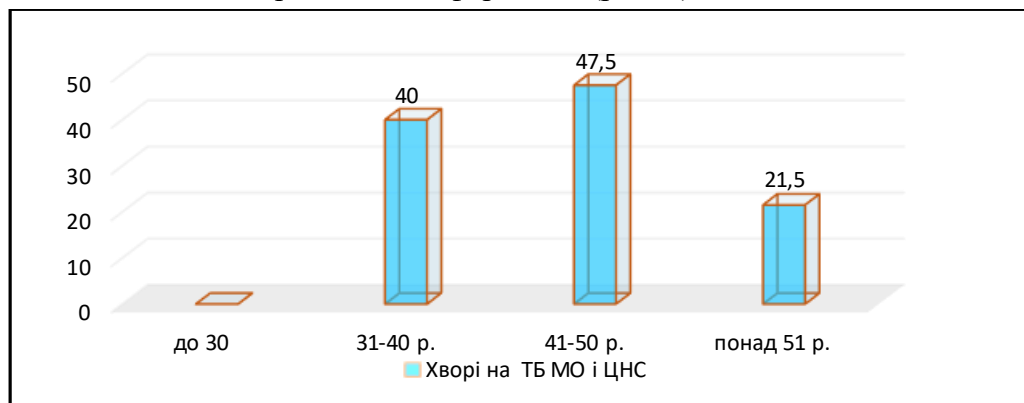


Рисунок 1. Вікова структура хворих на ТБ мозкових оболонок і ЦНС, %

⁶⁰ Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз». Наказ Міністерства охорони здоров'я України №102 від 19 січня 2023 року. https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/MOZ_nakaz_19.01.2023_102_standarty_dodatky.pdf.

Слід відмітити, що 12 осіб (38,7%) були госпіталізовані ургентно, решта пацієнтів (61,3%) випадків – планово. При цьому, у більшості пацієнтів переважав інтоксикаційний синдром (87,1%), симптомокомплес ураження ЦНС (83,9%) і бронхолегеневий синдром (64,5%, рис.2).

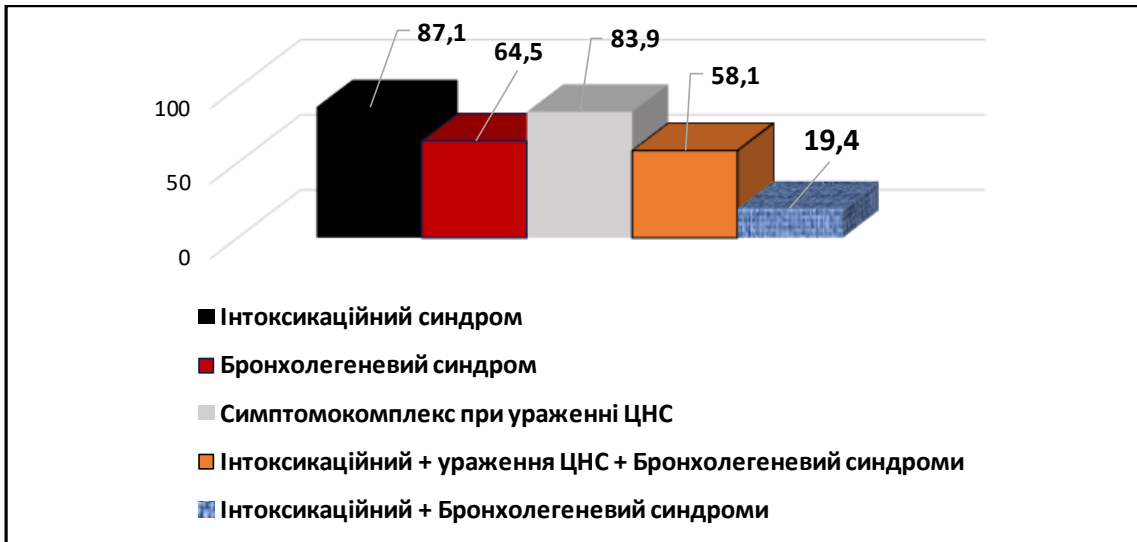


Рисунок 2. Частота синдромів і симптомів у хворих з менінгоенцефалітом на тлі ВЛІ-інфекції, %

Важкість процесу нерідко було обумовлено поєднанням легеневого процесу з менінгоенцефалітом (58,1 %, рис.3). При цьому, найчастіше діагностували дисеміновану форму ТБ легень (61,3 %) і міліарну (23,6 %). Найчастішими рентгенологічними ознаками ураження органів дихання у ВЛІ-позитивних з ТБМЕ були вогнищеві тіні м'якої і середньої інтенсивності у 46,2%, вогнищеві тіні зливного характеру – у 19,2%, посилення легеневого рисунку – у 38,5%, в такої ж кількості легеневий рисунок був деформованим через інтерстиційні зміни, деформованим через перибронхіальних змін – у 3-ох випадках, елементів фіброзу – у двох, поєднання інтерстиційних, пневмосклеротичних, перибронхіальних змін та елементів фіброзу – у 5 пацієнтів; дифузно збагачений – у 5-ти осіб. До того ж, у половини пацієнтів корені були неструктурні. Вартий уваги факт, що у жодного пацієнта ТБ процес будь-якої локалізації не діагностували у фазі деструкції.

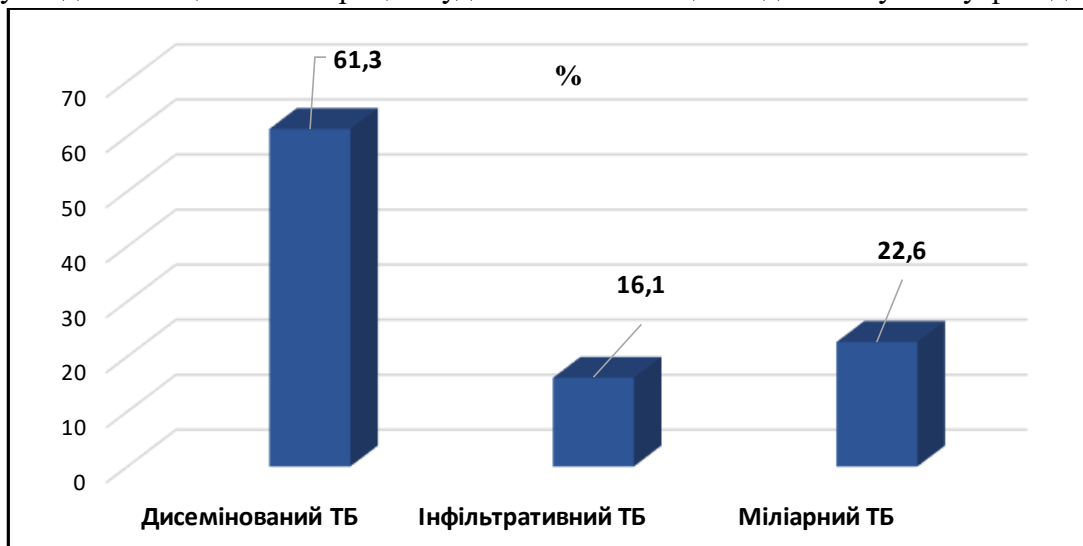


Рисунок 3. Клінічні форми туберкульозу легень (%)

Гострий початок ТБ, наявність у більшості ВІЛ-позитивних осіб проявів інтоксикаційного синдрому, у 83,9% – ознак ураження ЦНС та у кожного другого пацієнта поєднання кількох синдромів при вступі в стаціонар, наявність різноманітних супутніх захворювань, олігобацилярність, невиражені рентген-томографічні ознаки ураження органів дихання призводили до різних діагностичних помилок, сприяли довшій тривалості ТБ процесу (від 2 до 6 місяців) у 35,5% випадків, поширенню ТБ інфекції, розвитку ускладнень, тривалому більше 2,5 місяців перебуванню в стаціонарі і зниженню/втраті працездатності у 58,1% випадків.

Важливо, що двоє пацієнтів, які поступили в стані середньої важкості, відмічали погіршення свого загального стану протягом останніх 6 місяців, однак по медичну допомогу не зверталися, а в 29% випадків специфічний процес тривав від 2-ох до 3-ох місяців, що сприяло генералізації ТБ інфекції в різні органи, розвитку ускладнень у 16,7%, а також тривалому стаціонарному лікуванню і зниженню/втраті працездатності кожного другого ВІЛ-інфікованого пацієнта. Тривалість перебування в стаціонарі хворих коливалася від 23 до 199 днів, при цьому середня кількість склала $(75,0 \pm 3,7)$ ліжко-днів (рис. 4).

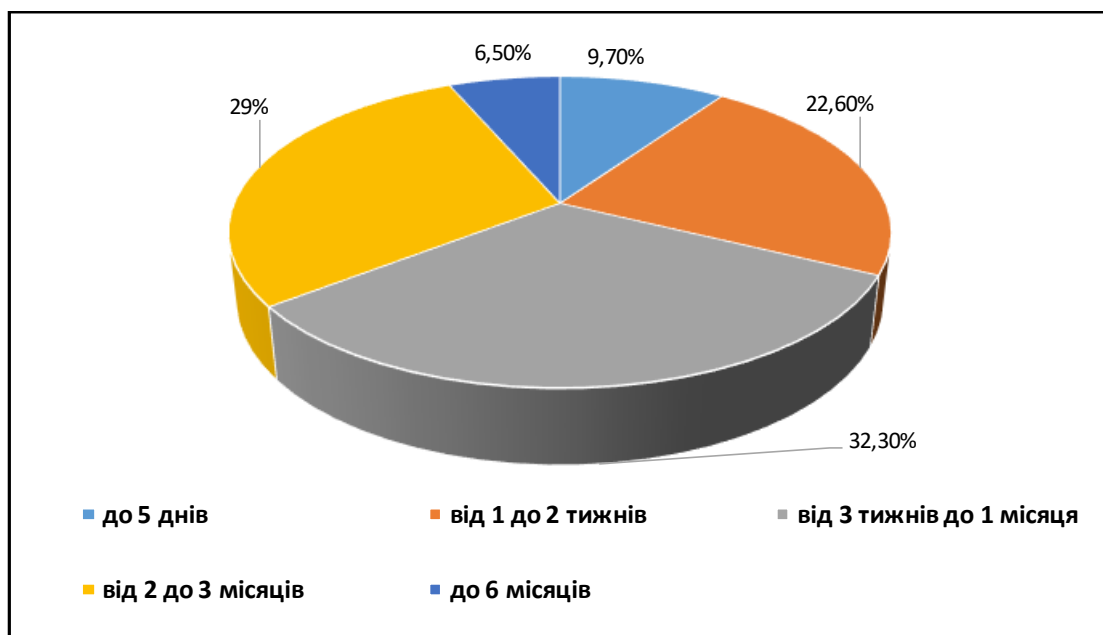


Рисунок 4. Тривалість туберкульозного процесу до встановлення специфічного діагнозу у ВІЛ-позитивних пацієнтів

Наші дослідження свідчать, що одним з найважливіших синдромів при менінгітах і менінгоенцефалітах є менінгоальний. При ураженні мозкових оболонок і ГМ у хворих найчастіше спостерігали: головний біль, блювоту, загальну шкірну гіперестезію з підвищеною чутливістю до звукових та світлових подразників, наявність позитивних менінгеальних симптомів (97,7%). Головний біль був зумовлений дифузними або локалізованими змінами переважно в зоні чола і потилиці, тиснучого або розпираючого характеру. Виникнення головного болю пов'язане з подразненням чутливих закінчень трійчастого нерва, парасимпатичних (блукаючий нерв) і симпатичних волокон, які іннервують оболонки ГМ. Блювання виникало незалежно від прийому їжі, не приносило полегшення хворому. У пацієнтів блювання має центральне походження і пов'язане з подразненням рецепторів блукаючого нерва або його ядер, розташованих на дні IV шлуночка, або блювотного центру в ретикулярній формації²⁹. Шкірна гіперестезія і підвищена

чутливість до звукових і світлових подразників (гіперакузія, світлобоязнь) пов'язана з подразненням задніх корінців. Позитивні менінгеальні симптоми: ригідність потиличних м'язів, симптоми Керніга, Брудзинського, Гієна, Мейтуса, Фанконі та інші – результат рефлекторного тонічного скорочення м'язів як механізм захисту нервових корінців від надмірного подразнення (97,7%).

Одним з *перших симптомів* є:

* *ригідність потиличних м'язів* виникає в результаті підвищення тону м'язів-розгиначів шії.

При спробі нахилити голову хворого, що перебуває в положенні лежачи, неможливо приведення підборіддя до грудини (хворий не дістає підборіддям до грудини). Будь-яка спроба супроводжується різким болем (рис. 5). При визначенні ригідності м'язів потилиці хворий повинен лежати без подушки, з руками вздовж тулуба²⁹;

Ригідність потиличних м'язів

Виникає внаслідок підвищення тону м'язів-розгиначів шії.

При спробі нахилити голову хворого, що перебуває в положенні лежачи, неможливо приведення підборіддя до грудини (хворий не дістає підборіддям до грудини).

Будь-яка спроба супроводжується різким болем.



Рисунок 5. Ригідність потиличних м'язів⁶¹

* *симптом Керніга* також дуже ранній і характерний симптом ураження мозкових оболонок. Він виражається в неможливості розгинання ноги хворого в колінному суглобі, попередньо зігнутої під прямим кутом в колінному та кульшовому суглобах. Якщо при розгинанні ноги в колінному суглобі, кут нахилу в кульшовому суглобі збільшиться понад 90 градусів, то навіть при різко позитивному симптомі Керніга він буде оцінений як негативний (рис. 6)

⁶¹ Ілюстративний матеріал згенеровано за допомогою сервісу штучного інтелекту chatgpt.com. https://chatgpt.com/s/t_6a1406ccf8388191b5a07928d554041f.

СИМПТОМ КЕРНІГА

Ранній і характерний симптом ураження мозкових оболонок. Виражається в неможливості розгинання ноги хворого в колінному суглобі, попередньо зігнутої під прямим кутом в колінному та кульшовому суглобах.

Методика визначення



Рисунок 6. Симптом Керніга⁶²

* *симптом Брудзинського верхній* виражається в мимовільному згинанні ніг в колінних суглобах у відповідь на спробу пасивного приведення голови до грудей в положенні лежачи на спині (рис. 7);

СИМПТОМ БРУДЗИНСЬКОГО (ВЕРХНІЙ)

Верхній симптом Брудзинського виражається в мимовільному згинанні ніг в колінних суглобах у відповідь на спробу пасивного приведення голови до грудей в положенні лежачи на спині.



Рисунок 7. Симптом Брудзинського верхній⁶³

* *вличний симптом Брудзинського* подібна реакція при перкусії вличної дуги;

* *лобковий симптом Брудзинського* виражається в згинанні ніг в колінних суглобах при натисканні на лонне зчленування (рис. 8);

⁶² Те ж саме 61.

⁶³ Те ж саме 61.

Лобковий симптом Брудзинського

Виражається в згинанні ніг в колінних суглобах при натисканні на лонне зчленування

1. Початкове положення

Пацієнт лежить на спині, ноги випрямлені.



2. Позитивний симптом

При натисканні на лонне зчленування відбувається згинання ніг в колінних суглобах.



Рисунок 8. Лобковий симптом Брудзинського⁶⁴

* симптом Брудзинського нижній (досліджується разом з симптомом Керніга) – при спробі розгинання ноги в колінному суглобі інша нога згинається в колінному суглобі та приводиться до живота (рис. 9);

СИМПТОМ БРУДЗИНСЬКОГО (НИЖНІЙ)

Нижній симптом Брудзинського при спробі розгинання ноги в колінному суглобі інша нога згинається в колінному суглобі та приводиться до живота.

1. Початкове положення



Пацієнт лежить на спині, ноги розігнуті.

2. Спроба розгинання однієї ноги в колінному суглобі



Лікар здійснює спробу розгинання однієї ноги в колінному суглобі.

3. Позитивний симптом



У відповідь інша нога мимовільно згинається в колінному суглобі та приводиться до живота.

Позитивний нижній симптом Брудзинського свідчить про подразнення мозкових оболонок (наприклад, при менінгіті, субарахноїдальному крововиливі та інших станах).

Механізм:

Розгинання ноги викликає натяг твердої мозкової оболонки та корінців спинного мозку, що призводить до рефлекторного згинання протилежної ноги.

Рисунок 9. Симптом Брудзинського нижній⁶⁵

⁶⁴ Те ж саме 61.

⁶⁵ Те ж саме 61.

* симптом Гієна аналогічний нижньому симптому Брудзинського – при стисненні чотириголового м'яза однієї ноги інша нога згинається в коліні і приводиться до живота (рис. 10).

СИМПТОМ ГІЄНА

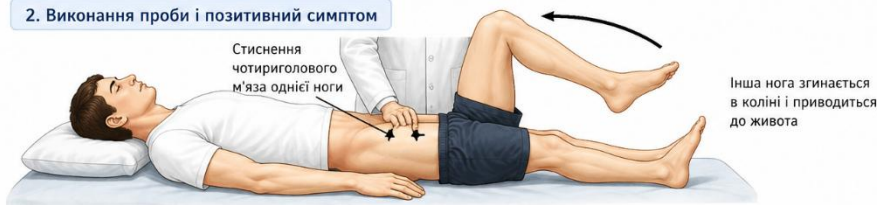
Симптом Гієна – при стисненні чотириголового м'яза однієї ноги інша нога згинається в коліні і приводиться до живота.

1. Початкове положення



Пацієнт лежить на спині, ноги розігнуті.

2. Виконання проби і позитивний симптом



Стиснення чотириголового м'яза однієї ноги

Інша нога згинається в коліні і приводиться до живота

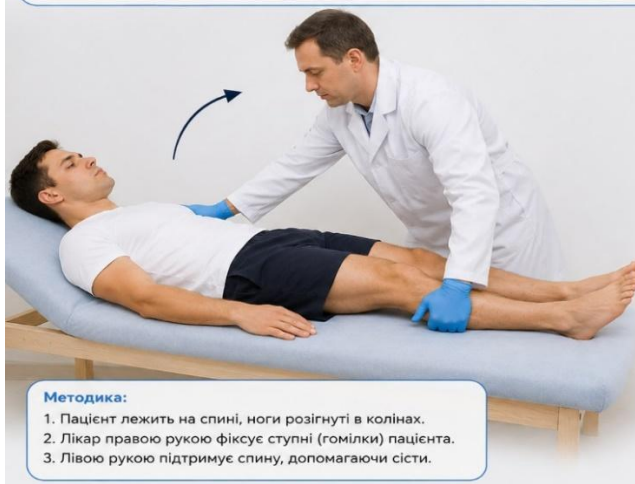
Рисунок 10. Симптом Гієна⁶⁶

Напруження довгих м'язів спини є частим симптомом менінгеального синдрому і виявляється у вигляді таких симптомів:

1. *Симптом Мейтуса* – хворому, який лежить на спині, фіксують розігнуті в колінах ноги правою рукою, а лівою рукою підтримують спину, допомагаючи йому сісти. При менінгеального синдромі спина хворого і розігнуті ноги в положенні сидячи утворюють тупий кут: хворий не може сидіти прямо при розігнути ногах (рис. 11).

Симптом Мейтуса

Хворому, який лежить на спині, фіксують розігнуті в колінах ноги правою рукою, а лівою рукою підтримують спину, допомагаючи йому сісти. При менінгеального синдромі спина хворого і розігнуті ноги в положенні сидячи утворюють тупий кут: хворий не може сидіти прямо при розігнутих ногах.



Методика:

1. Пацієнт лежить на спині, ноги розігнуті в колінах.
2. Лікар правою рукою фіксує ступні (гомілки) пацієнта.
3. Лівою рукою підтримує спину, допомагаючи сісти.

Позитивний симптом Мейтуса



При менінгеального синдромі спина і розігнуті ноги в положенні сидячи утворюють тупий кут: хворий не може сидіти прямо при розігнутих ногах.

Примітка:

Симптом Мейтуса вважається позитивним при менінгеального подразненні (менінгеального синдромі).

Рисунок 11. Симптом Мейтуса⁶⁷

⁶⁶ Те ж саме 61.

⁶⁷ Те ж саме 61.

2. *Симптом Фанконі* – неможливість самостійно сісти при розігнутих і фіксованих колінах (рис. 12).



Рисунок 12. Симптом Фанконі⁶⁸

3. *Симптом «триножника»* – хворий може сидіти в ліжку лише спираючись руками за спиною.

4. *Симптом «поцілунку коліна»* - хворий не в змозі навіть при зігнутих в кульшових суглобах нижніх кінцівок доторкнутися губами до коліна.

Досить постійним у хворих різного віку є *вилічний симптом Бехтерева* – при перкусії вилічної дуги посилюється головний біль і мимоволі виникає хвороблива гримаса на відповідній половині обличчя.

Менингеальні симптоми – неспецифічні ознаки, які свідчать лише про подразнення або запалення мозкових оболонок, що може спостерігатися при багатьох патологічних станах:

- * При черепно–мозкових травмах,
- * Пухлинах головного мозку;
- * Субарахноїдальному крововиливі;
- * Коматозних станах, які супроводжують тяжкий перебіг цукрового діабету, ниркову і печінкову недостатність;
- * Отруєнні чадним газом, тепловому і сонячному ударах.

При залученні в процес речовини головного мозку з'являються загально-мозкові симптоми, викликані запальним і токсичним ураженням нейроцитів. Енцефалітична симптоматика різноманітна, вона може проявлятися психомоторним збудженням, порушенням свідомості,

⁶⁸ Те ж саме 61.

ураженням черепно-мозкових нервів (частіше III, VI, VII пари), судомами, зоровими і слуховими галюцинаціями. Часто вогнищева церебральна симптоматика проявляється у вигляді пірамідної недостатності: виражена анізорефлексія (асиметрія) сухожильних та періостальних рефлексів, спастичні гемі- та паразетези, координаторні порушення, позитивні патологічні рефлексі:

Рефлекс Бабінського – при інтенсивному штриховому подразненні зовнішньої частини підошви з'являється повільне тонічне розгинання великого пальця та віялоподібне розведення інших пальців стопи (рис. 13).

РЕФЛЕКС БАБІНСЬКОГО



Рисунок 13. Рефлекс Бабінського⁶⁹

Рефлекс Оппенгейма – при проведенні з натиском великим пальцем по передній поверхні гомілки зверху вниз відзначається розгинання великого пальця іноді з одночасним розведенням інших пальців стопи (рис. 14).



Рисунок 14. Рефлекс Оппенгейма⁷⁰

⁶⁹ Те ж саме 61.

⁷⁰ Те ж саме 61.

Оппенгейма рефлекс їжі – при короткочасному дотику до губ, язика з'являються смоктальні, ковтальні рухи орального автоматизму (рис. 15).

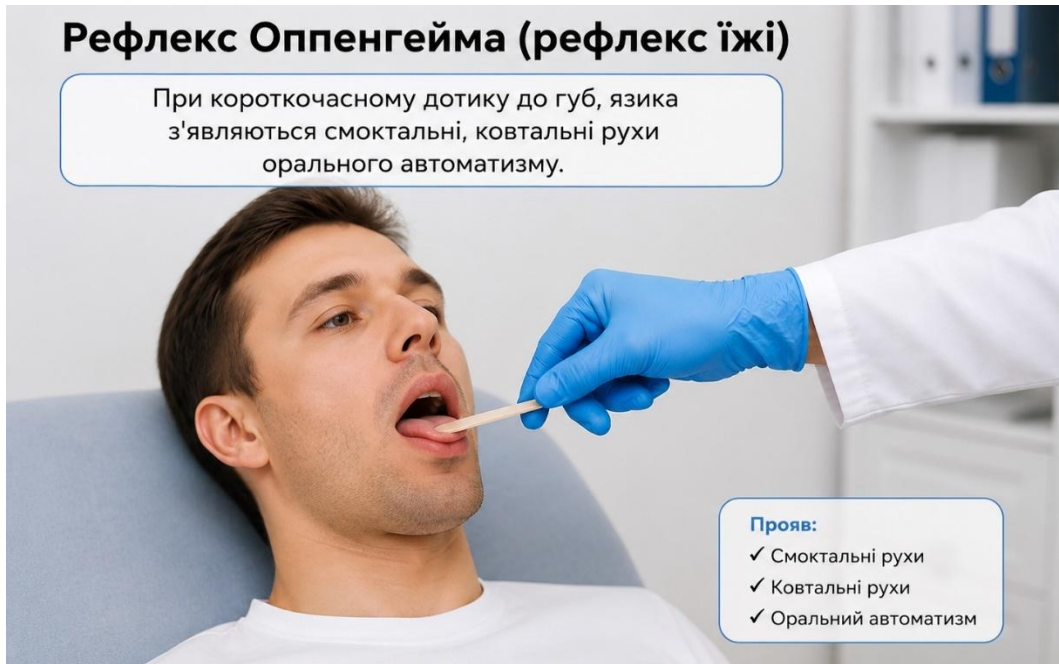


Рисунок 15. Рефлекс Оппенгейма (рефлекс їжі)⁷¹

Рефлекс Россолімо – при постукуванні по кінчиках II - IV пальців ноги, злегка зігнутою в усіх суглобах, з'являється короткочасне підшвинне згинання пальців стопи («кивок пальців») (рис.16).



Рисунок 16. Рефлекс Россолімо⁷²

⁷¹ Те ж саме 61.

⁷² Те ж саме 61.

Порушення рухів у вигляді розладів координації (атаксія) виявляються при проведенні ряду проб. *П'яtkово-колінна проба*: хворому, який лежить на спині із закритими очима, пропонують високо підняти ногу і п'ятою потрапити в коліно іншої ноги – хворий промахується. *Пальце-носова проба*: хворому пропонують повільно потрапити вказівним пальцем в кінчик носа, попередньо відвівши руку, він проносить руку далі від цілі. *П'яtkово-Кулакова проба*: під п'яту хворого, лежачого на спині, лікар підставляє свій кулак і пропонує хворому підняти ногу, а потім опустити її на кулак лікаря –при цьому виявляється атаксія.

Крім динамічної атаксії у хворого може спостерігатися і статична атаксія: хворий похитується з боку в бік, широко роставляє ноги, йому важко утримати рівновагу. Вегетативні порушення при менінгіті та менінгоенцефаліті можуть проявлятися дисоціацією між пульсом і температурою (уповільнення пульсу при підвищенні температури та прискорення його при нормальній температурі), аритмією, слабким наповненням пульсу, порушенням ритму та глибини дихання, ознаками підвищення лабільності вазомоторного апарату: при натисканні на шкіру з'являються червоні і білі плями, характерні плями Труссо (хворий то червоніє, то блідне).

При цьому, МБТ виявили у 45,2% випадків: у всіх цих пацієнтів за допомогою молекулярно-генетичного методу (GeneXpert MTB/Rif) спинно-мозкової рідини і/або харкотиння. Крім того, по одному випадку при бактеріоскопічному дослідженні ліквору і харкотиння отримали позитивні результати. Також, у вказаних пацієнтів діагноз підтвердили за допомогою культурального дослідження харкотиння (у 5 осіб) і ліквору (у 3 осіб). Двом пацієнтам виконали гістологічне дослідження біопсійного матеріалу бронха і ЛВ для встановлення специфічного характеру ураження.

3.2. Структура органних уражень та коморбідних станів у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульозний менінгоенцефаліт

Установлено, що у 97% випадків клінічною формою у ВІЛ-позитивних був ТБМЕ, що у 86% поєднувався з ураженнями інших органів, легень у 88,9%, різних груп ЛВ – у 51,9%. Найчастіше діагностували ураження аксиларних 28,6% та мезентеріальних 21,4% ЛВ, а у 57,1% випадків виявили різне поєднання специфічного ураження кількох груп ПЛВ.

На процес діагностики специфічного ураження має вплив наявність супутньої патології, яка була у 80,7% випадків. Нерідко специфічний процес у пацієнтів на тлі ВІЛ/СНІД ускладнюється залізодефіцитною анемією (39,8%) і були випадки ішемічної хвороби серця (9,6 %), сепсис (6,5 %), перикардит (4,9 %), майже у кожного другого ВІЛ-позитивного пацієнта спостерігали неспецифічні захворювання органів дихання (табл. 1). При цьому у більшості пацієнтів діагностували респіраторну недостатність (90,3%) і майже у половини обстежених – хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Таблиця 1

Неспецифічні ураження дихальної системи при ко-інфекції ВІЛ/СНІД/ТБ

Супутня патологія	n= 31 хворий	
	абс.ч.	%
Респіраторна недостатність	28	90,3
Вірусна-бактеріальна пневмонія	6	19,7
Хронічний гнійний бронхіт	6	19,7
Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)	14	45,2

При ко-інфекції ВІЛ/СНІД/ТБ ураження печінки проявлялось у вигляді хронічного гепатиту С (45,2%), цирозу печінки (22,6%), асцит (9,6%) і токсичного ураження печінки (6,5%) (табл. 2). Отже, як свідчать дані табл. 2 найчастіше у хворих з ко-інфекцією виявляли ураження печінки.

Таблиця 2

Частота уражень печінки при ко-інфекції ВІЛ/СНІД/ТБ

Супутня патологія	n=31 хворий	
	абс.ч.	%
Хронічний гепатит С	14	45,2
Цироз печінки	7	22,6
Хронічний вірусний гепатит В	5	16,1
Токсичне ураження печінки	2	6,5
Асцит	3	9,6

Наші дослідження показали, що у хворих з ураженням мозкових оболонок і ЦНС на тлі ВІЛ-інфекції (рис. 17) спостерігали спастичну параплегію у 10 (32,1 %) пацієнтів, спастичну тетраплегію – 6 (19,5 %) і церебральний криптококоз – у 15 (48,4 %).

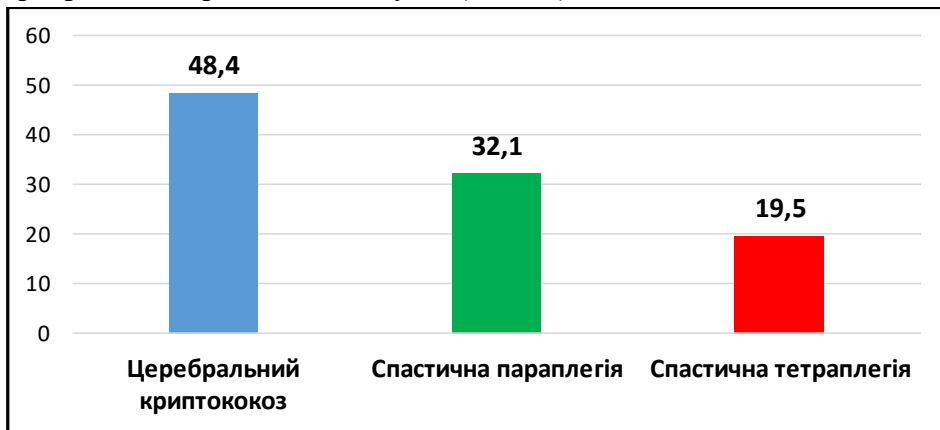


Рисунок 17. Частота ураження нервової системи у хворих ко-інфекцією ВІЛ/СНІД/ТБ, %

У таблиці 3 наведена частота ураження органів зору при ко-інфекції з ураженням мозкових оболонок і ЦНС на тлі ВІЛ-інфекції. Зокрема, найчастіше спостерігали фонову ретинопатію (38,7%) і ураження сітківки (32,2 %), а також астигматизм (19,4 %).

Таблиця 3

Частота ураження органів зору при ко-інфекції ВІЛ/СНІД/ТБ

Ураження органів зору	n= 31 хворий	
	абс.ч.	%
Фонові ретинопатія	12	38,7
Герпесвірусне ураження очей	3	9,7
Астигматизм	6	19,4
Ураження сітківки очей і диску	10	32,2

У 80,7 % випадків, крім ко-інфекції ТБ/ВІЛ, була супутня патологія. Крім того, в 11 осіб (44%) спостерігали захворювання органу зору, у вигляді ангіопатії сітківки, атрофії зорового нерву, короткозорості. Майже у такої ж кількості (40%) діагностували панкреатит, холецистит. Також у 10 пацієнтів встановлена патологія кровотворної системи (анемія різного генезу, неходжківська

лімфома). В поодиноких випадках виявляли хвороби серцево-судинної, ендокринної систем, органу слуху, паразитарні захворювання, кахексію, наркоманію.

Більше половини (58,1%) пацієнтів мали встановлену групу інвалідності, з них під час перебування в спеціалізованому закладі 12 особам (66,7%) «оголосили» присвоєння групи в зв'язку з наявністю ознак тривалої втрати працездатності, решта 6 пацієнтів (33,3%) були комісовані з визнанням непрацездатними до вступу в стаціонар. Слід зазначити, що тільки 9 осіб (29%) працездатного віку були офіційно працевлаштовані, а хворіючи даною недугою в них виникли незворотні зміни, які привели до втрати працездатності і встановлення групи інвалідності.

3.3. Динаміка патоморфологічних змін туберкульозного менінгоенцефаліту

Зрушення в епідеміології ТБ тісно пов'язані зі змінами в структурі захворювання, морфологічними особливостями та клінічними проявами специфічного процесу. Це явище в клініці багатьох захворювань, зокрема ТБ, називають «патоморфозом»⁷³. Індукований, або терапевтичний, патоморфоз — це зміни хвороби, спричинені терапевтичними діями, найчастіше — впливом антимикобактеріальних препаратів при ТБ^{74,75,76,77}. Виділяють епідеміологічний, морфологічний і клінічний аспекти патоморфозу.

Через епідемію ВІЛ-інфекції в Україні також збільшується захворюваність на позалегеневі форми ТБ. Однією з найнебезпечніших форм ТБ у ВІЛ-інфікованих осіб є генералізована з ураженням ЦНС. У процесі генералізації ТБ розповсюджується на більшість органів і систем, зокрема ЦНС, органи черевної порожнини, печінку, селезінку, кишківник, хребет і суглоби. з позалегеневих форм переважно виявляють ураження лімфатичних системи (40,0%), плеври (18,2%) і ЦНС (7,3%). За даними багатьох вчених, останніми роками спостерігається збільшення частоти ТБМО і ЦНС у дорослих⁷⁸.

Перебіг ТБМ/МЕ у ВІЛ-інфікованих украї несприятливий, оскільки зазвичай виникає на тлі генералізації туберкульозної інфекції та розвитку гематогенного дисемінованого специфічного процесу^{79,80,81,82,83}. Як у дітей, так і у дорослих часто безпосередніми причинами смерті є

⁷³ Мельник В.П., Хурса Т.Г., Якимова Я.О., Солонинка Г.Я. Аналіз особливостей виявлення, діагностики та перебігу туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Запорізький медичний журнал. 2017;19:5(104):604-608. Doi: 10.14739/2310-1210.2017.5.110163.

⁷⁴ Ніколаєва О.Д. Особливості діагностики позалегеневих форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;3:33-3. doi: 10.30978/ TB2018-2-33.

⁷⁵ ¹⁰ Мельник В.П., Хурса Т.Г., Якимова Я.О., Солонинка Г.Я. Аналіз особливостей виявлення, діагностики та перебігу туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Запорізький медичний журнал. 2017;19:5(104):604-608. Doi: 10.14739/2310-1210.2017.5.110163.

⁷⁶ Сахелашвілі М.І., Платонова І.Л., Штибель Г.Д. та ін. Частота і структура мультирезистентного туберкульозу і туберкульозу із розширеною резистентністю у дорослих Львівської області. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;1:36-41.

⁷⁷ Петренко В.І., Тодоріко Л.Д., Бойко А.В. Актуальні питання діагностики та лікування позалегеневого туберкульозу. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013;3:86-94.

⁷⁸ Ніколаєва О.Д. Особливості діагностики позалегеневих форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;3:33-3. doi: 10.30978/ TB2018-2-33.

⁷⁹ Ніколаєва О.Д. Особливості діагностики позалегеневих форм туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;3:33-3. doi: 10.30978/ TB2018-2-33.

⁸⁰ Noraini PHILIP MSc, Timothy WILLIAM* MBBS, MRCP, and Daisy Vanitha JOHN MSc, PhD. Diagnosis of tuberculous meningitis: challenges and promises. Malaysian J Pathol 2015; 37(1) : 1 – 9.

⁸¹ Тлустова Т.В. Перебіг туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих пацієнт. Український пульмонолог. журнал. 2015, 2. Додаток. 13-14.

⁸² Marais S., Pepper D.J., Schutz C., Wilkinson R.J., Meintjes G. Presentation and Outcome of Tuberculous Meningitis in a High HIV Prevalence Setting. PLoS One. 2011;6(5):e20077. Doi: 10.1371/journal.pone.0020077.

⁸³ Рябоконь О.В., Ушеніна Н.С., Фурик О.О., Задирака Д.А.. Менінгеальний синдром в клініці інфекційних хвороб. Набряк - набухання головного мозку (невідкладна допомога) : навчальний посібник для студентів 6 курсу медичних факультетів. Вид. 2-ге, доп. та перероб. - Запоріжжя : [ЗДМУ], 2021. 105 с.

туберкульозний менінгіт, менінгоенцефаліт та поліорганна недостатність⁸⁴. Однак характер морфологічних змін у померлих від ТБМО і ЦНС недостатньо вивчено, що набуває актуальності у зв'язку зі збільшенням кількості таких пацієнтів. Дані⁸⁵ свідчать, що незалежно від ВІЛ-статусу та стану імунної системи в усіх померлих від ТБМО і ЦНС спостерігається повнокрів'я та набряк головного мозку, периваскулярна лімфоїдна інфільтрація, значні зміни нервових клітин. У речовині мозку ВІЛ-інфікованих туберкульозних гранульом не знайдено, у ВІЛ-негативних вони траплялися рідко (11,1%). Вивчення особливостей патоморфозу ТБМО і ЦНС провели на підставі аналізу секційного матеріалу за 55 років (1948—1998 і 2020—2024). При цьому, проаналізували 179 файлів медичної документації дорослих хворих, які померли від ТБМО і ЦНС. Всім померлим проводили аналіз гістологічного, морфологічного, біопсійного/резекційного матеріалу та інші необхідні обстеження ГМ та інших органів і систем. Досліджувані роки поділили на 6 періодів: 1-й – 1948-1957, 2-й – 1958-1967, 3-й – 1968- 1977, 4-й – 1978-1987, 5-й – 1988-1998, 6-й – 2020-2024рр. Ці дослідження дозволили встановити патоморфологічні особливості проявів та причин летальності хворих в стаціонарних умовах в динаміці за різні періоди лікування і смерті пацієнтів.

Зокрема, у доантибактеріальному періоді тільки впроваджувались АМБП в практичну діяльність лікувальних установ, 2, 3, 4-й періоди – стали застосовувати комплексну специфічну терапію, головним чином, ізоніазид, стрептоміцин, парааміносаліцилова кислота (ПАСК), в 5-ому періоді комплексна АМБ терапія здійснювалась препаратами (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, протіонамід, аміноглікозиди і інші), у 6-му періоді відбувається удосконалення протитуберкульозної терапії з впровадженням нових методів діагностики та схем лікування з використанням сучасних АМБП (бедаквілін, лінезолід, клофазимін, деламанід, циклосерин, претоманід тощо), які призначались лише перорально.

Наші дослідження свідчать (табл. 4), що у першому періоді від ТБМ померло 79 (44,1 %) пацієнтів, у 2-ому – 18 (10,0 %), у 3-ому – 3 (1,7 %), у 4-ому – 3 (1,7 %), у 5-ому – 9 (5,0 %) і у 6-ому періоді – 67 (37,5 %). Отже, частота розтинів з причини смерті від даного захворювання до 5-ого періоду з роками поступово зменшувалась (з 44,1 % до 1,7 %; $p < 0,001$), а у 5-ому періоді (1988-1998 рр.) вірогідно збільшилась порівняно з 3-ім і 4-им періодами (з 1,7 % до 5,0 %; $p < 0,05$). У 6-ому періоді, тобто в наш час, вірогідно збільшилась частота смертності від ТБМ/МЕ (у середньому до $37,5 \pm 1,9$ %).

Таблиця 4

Частота розтинів з причини смерті від туберкульозного менінгіту і ЦНС за періоди/роки

Періоди/роки	абс.ч n=179 хворих	%
1-й (1948-1957 рр.)	79	44,1
2-й (1958-1967 рр.)	18	10,0
3-й (1968-1977 рр.)	3	1,7
4-й (1978-1987 рр.)	3	1,7
5-й (1988-1998 рр.)	9	5,0
6-й (2020-2024 рр.)	67	37,5

⁸⁴ Піскур З.І., Костик О.П., Сахелашвілі М.І. та ін. Позалегеновий туберкульоз у дітей: вікові особливості та медикаментозна резистентність збудника. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022;4:22-9. doi: 10.30978/TB2022-4-22.

⁸⁵ Корж О.В., Тлустова Т.В., Джеджеїа Т.В., Садовник Є.Є. Особливості морфологічної картини туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014;1:13-8.

Отже, у сучасному періоді (2020-2024рр) у 80,6 % (54) померлих, ТБМО і ЦНС розвинувся на тлі ВІЛ/СНІД-інфекції і лише у 19,4 % (13) ВІЛ-інфекція не була діагностована. За періоди 1948-1998, 2020-2024рр. (55 років) серед померлих було 108 (60,3%) чоловіків, 71 (39,7%) – жінок. У перших п'яти періодах більшість хворих (70,5 %) померли у молодому віці – до 30 років (18-20 р. – 36,6 %, 21-25 р. – 25,0 %, 26-30 р. – 8,9 %). В осіб понад 40 років летальність від ТБМО і ЦНС відмічалась рідше (41-45р. – 2,7 %, 46- 50 р. – 4,5 %, 51-55р. – 5,5 %, 56-60 р. – 5,4 %, і понад 60 р. – 3,5 % (рис.18)). Проте, у 6-ому періоді пік летальності у стаціонарі серед хворих на ко-інфекцією ВІЛ/СНІД/ТБ констатовано у віковій групі від 39 до 50 років (43,3%).

Таким чином, у 6-ому періоді спостерігали в 7,4 раза ріст частоти летальності у стаціонарі від ураження МО і ЦНС порівняно з 5-м періодом (67 випадків проти 9 випадків), і у 6-ому періоді порівняно з 5-им подібна закономірність констатували серед осіб померлих у молодому віці (55,6 % проти 7,4 %; $p < 0,01$).

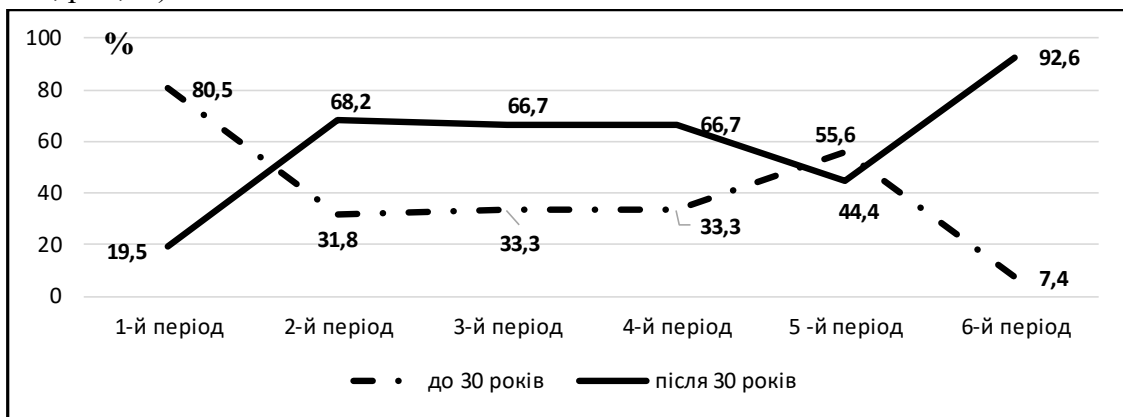


Рисунок 18. Вікова структура померлих

Максимальна частота випадків смерті констатовано у віці 20 – 25 років. Дані рис. 18 свідчить, що з роками вірогідно зменшувалась кількість летальних випадків до 30 років, і збільшувалась після 30 років.

У другому періоді пік померлих констатовано у віковій групі – 30-40 років, у 3-ому і 4-ому періодах, летальність була однакова у вікових групах до 30 років, 31-40 років і 41-60 років. У 5-ому періоді пік летальності спостерігали у віковій групі до 30 років, а у 6-ому у віковій групі 40-60 років. Найменша кількість померлих констатовано майже у всіх періодах у віковій групі після 60 років.

Протягом 1948-1957 рр. ТБМО і ЦНС на аутопсії діагностували у 79 дорослих (табл.5). Частіше всього його виявляли серед померлих у молодому віці (до 30 років – 80,5 %) і рідше понад 40 років (19,5 %). У наступному періоді кількість померлих зменшилась 4,4 рази (з 79 до 18 випадків), при цьому у молодому віці лише померли 27,7% (5 із 18). Ці дані свідчать про вірогідне зменшення випадків смерті у молодому віці (з 80,5 % до 31,8%; $p < 0,01$) і різке збільшення летальності після 40 років (з 19,5 % до 68,2 %; $p < 0,01$).

Таблиця 5

Вікова структура померлих залежно від періодів дослідження (%)

Вік померлих	Періоди /померли (абс.ч./%)					
	1-й (79)	2-й (18)	3-й (3),	4-й (3)	5-й (9)	6-й (67)
До 30 р.	64 (80,5 %)	5 (27,7 %)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	5 (55,6%)	5 (7,4%)
31-40 р.	8 (10,3%)	6 (33,3%)	1 (33,4%)	1 (33,4%)	2 (22,2%)	18 (26,9%)
41-60 р.	5 (6,5%)	5 (27,7%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (11,1%)	29 (43,3%)
Понад 60 р.	2 (2,7%)	2 (11,3%)	–	–	1 (11,1%)	15 (22,4%)

У 3-ому і 4-ому періодах продовжувалась тенденція до зменшення числа померлих до 30 років і збільшення – після 40 років. У 5-ому періоді вікова структура померлих у молодому віці в 1,6 раза збільшилась (з 33,3% до 55,6%; $p > 0,05$) порівняно з 4 періодом. У 6-ому періоді суттєво збільшилась частота летальності у віковій групі 40-50 рр. і становила 43,3 % (29 померлих).

Наші дослідження показали, що тільки у 2 (1,1 %) померлих від даного захворювання на аутопсії не були знайдені специфічні вогнища в легенях. Водночас, у 177 (98,9 %) хворих ТБМ і ЦНС виник внаслідок прогресування процесу з легень і ЛВ. При цьому, найчастіше діагностували міліарний ТБ з ураженням інших органів (97,8 %) і ТБ периферичних або ВГЛВ (2,2 %).

У доантибактеріальному періоді у 35 (44,3 %) із 79 померлих специфічні зміни МО виникали внаслідок прогресування первинного туберкульозного комплексу, у 34 (43,0 %) – ВГЛВ, у 3 (3,8 %) – казеозної пневмонії, у 2 (2,5 %) – фіброзно-кавернозного ТБ легень, по одному випадку процес розвинувся з вогнищового, дисемінованого, циротичного і ТБ периферичних лімфатичних вузлів. У цьому періоді на аутопсії у померлих від ТБМ і ЦНС у 84,8 % (66) випадків виявляли тотальний казеоз ВГЛВ. При цьому, частіше туберкульозні зміни визначали в бронхопульмональних, паратрахеальних і біфуркаційних вузлах. У 7 (8,9 %) померлих одночасно з казеозозміненими лімфатичними вузлами виявляли і старі звапнені вузли середостіння, у 10 (12,7 %) констатована розповсюджена форма ураження лімфатичних вузлів (периферичних, внутрішньогрудних і мезентеріальних). При цьому, ТБМ у 45 (56,9 %) із 79 хворих виник на тлі гостроперебігаючого специфічного процесу, а у 34 (43,1 %) – хронічного, при цьому серед останніх переважала хронічна форма первинного туберкульозу. Отже, у 1-ому періоді ТБМ у більшості хворих розвивався внаслідок прогресування первинного туберкульозу (рис. 19). До того ж, джерелом генералізації у більшості з них були казеозозміннені лімфатичні вузли.

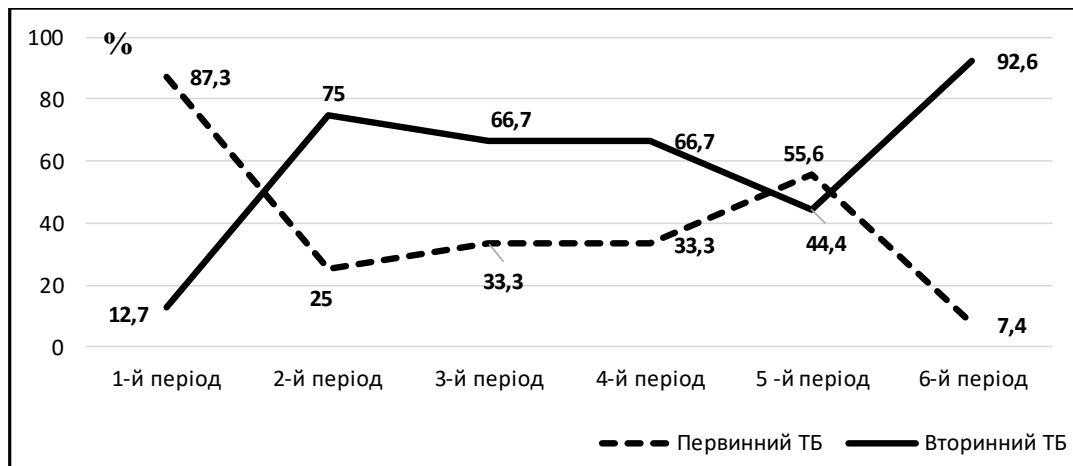


Рисунок 19. Частота прогресування первинного і вторинного туберкульозу у дорослих залежно від періодів (%)

У наступних 2-х періодах встановлено зменшення смерті від ТБМ, який розвився від прогресування первинного ТБ органів дихання (25 % і 33,3 % проти 87,3 %; $p < 0,05$) і збільшення – від вторинного (75,0 % і 66,7 % проти 12,7 %; $p < 0,05$). Разом з тим, починаючи з 5-ого періоду, констатована повторна хвиля росту частоти ТБМО і ЦНС серед хворих внаслідок прогресування первинних форм специфічного процесу, а у наступні роки – туберкульозу вторинного генезу. Особливо збільшилась частота смерті від ТБМО і ЦНС при прогресування специфічного процесу вторинного генезу (12,5 раза). У всіх періодах хворі з туберкульозним менінгітом і ЦНС поступали

в гострій фазі процесу (ургентно – 76,1 %). У першому і другому періодах більшість хворих помирали у перші дні перебування у стаціонарі (89,7 %). У 3-5 періодах 59,7 % хворих на туберкульозний менінгіт і ЦНС помирали протягом 2-3 тижнів (60,0 %). У 6-ому періоді протягом першого тижня перебування у стаціонарі померло 37,3 % 25) хворих, у яких був діагностований ТБМО і ЦНС на тлі ВІЛ-інфекції.

У більшості померлих у 1-ому періоді від ТБМО і ЦНС констатовано одночасне ураження легень, мозкових оболонок і інших органів. Зокрема, туберкульоз мозкових оболонок поєднувався з ураженням легень (98,9 %), селезінки (44,3 %), нирок (29,1 %), печінки (27,8 %), яєчників (6,3 %), кишківника (5,1 %), перикарда (3,8 %) і наднирників (94,8 %). Одночасне ураження 5-ти і більше органів встановлено у 75 (94,9 %) померлих. У 6-ому періоді лише у 9 (13,4 %) із 67 померлих констатували ураження легень, проте частіше діагностували ізольоване ураження МО і ЦНС без патологічних змін в легенях. У наступні роки спостерігали зменшення частоти і розповсюдженості специфічного процесу з ураженням лише 3-х внутрішніх органів черевної порожнини (частіше всього печінки – 45,7 %, селезінки – 53,4 % і нирок – 39,2 %). Проте, з кожним роком збільшувалась частота дистрофічних змін у паренхіматозних органах (з 16,5 % до 87,5 %; $p < 0,001$). Наші дослідження показали, що у 1-ому і 2-ому періодах переважала базиллярна форма туберкульозного менінгіту (87 – 89,9 %) із 97 померлих. Проте у 10 (10,3 %) померлих на аутопсії діагностували туберкульозний менінгіт і менінгоенцефаліт, у 1 (0,9 %) – спинальну форму менінгіту, у 7 (6,3 %) – солітарні туберкульози в мозку. У наступні роки спостерігали зменшення базиллярної форми менінгіту (68,7 %) і збільшення поєднання туберкульозу мозкових оболонок з ЦНС (77,8 %).

Щодо ускладнень, які розвивались, то у першому періоді серед померлих від туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС у 5 (4,5 %) на аутопсії було виявлено розм'якшення мозкової речовини, у 17 (15,2 %) – гідроцефалія, у 6 (5,4 %) – набряк мозку, у 12 (10,7 %) – зміни у кровоносних судинах мозку. Вищеперераховані зміни частіше констатували у хворих, які померли в 1-ому і 2-ому періодах і вірогідно рідше – у 3-ому і 4-ому періодах. Разом з тим, у 5-ому і 6-ому періодах (особливо у 6-ому періоді), коли специфічний процес розвивався на тлі ВІЛ-інфекції, спостерігали повторну хвилю збільшення масивності і розповсюдженості специфічного ураження мозкових оболонок і ЦНС та інших органів. Починаючи з 5-ого періоду, констатована повторна хвиля росту частоти туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС серед хворих внаслідок прогресування первинних форм ТБ (у 5-ому – 55,6 % проти 33,3 %; $p < 0,05$). При цьому виникненню туберкульозного менінгіту найчастіше сприяло прогресування специфічного процесу з внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Проте у 6-ому періоді (2020-2024рр.) у 7,4 раза зменшилася частота смерті внаслідок прогресування первинного ТБ у дорослих порівняно з 5-им періодом (7,4 % проти 55,6 %; $p < 0,001$), і в 12,5 раза збільшилась летальність від туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС вторинного генезу (92,6 % проти 7,4 %; $p < 0,001$).

Отже, наші дослідження показали, що у перші три періоди туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС у більшості хворих розвивався внаслідок прогресування первинних форм специфічного процесу, а у наступні роки – туберкульозу вторинного генезу. Особливо збільшилась частота смерті від туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС при прогресуванні специфічного процесу вторинного генезу (12,5 раза, рис. 20).

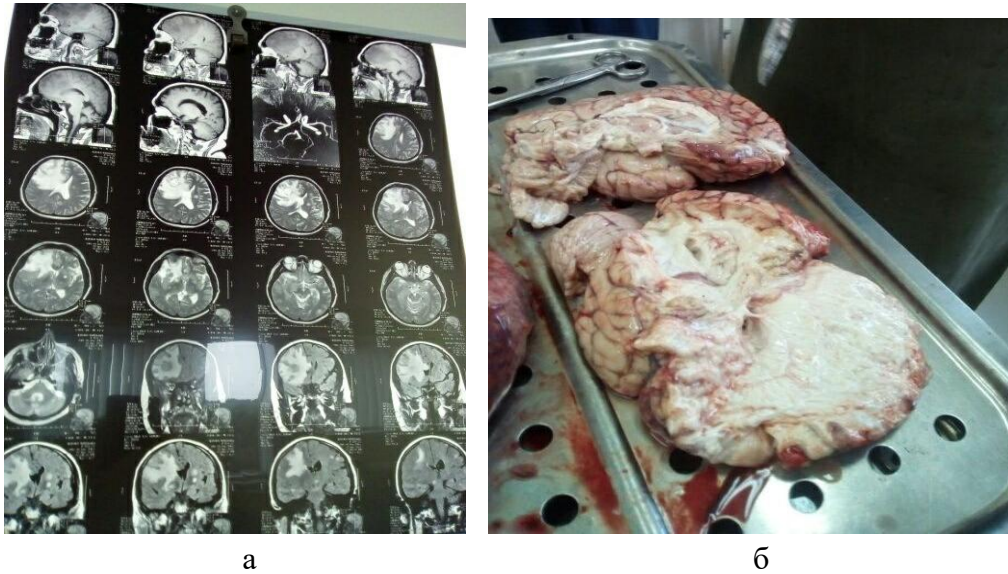


Рисунок 20. Компютерна томографія мозку при туберкульозному менінгоенцефаліті (а). Макропрепарат. Туберкульозний менінгоенцефалит з конгломератними казеозними вогнищами у паренхімі мозку (б)

При ускладненому перебігу менінгоенцефаліту виникали конгломератні казеозні вогнища, які утворювались у паренхімі мозку. При цьому, вони формувались у будь-якому місці ГМ, проте найчастіше мали схильність до підкіркових структур. Розташовані в центрі активні ураження досягали значного розміру.

За умов слабкої резистентності пацієнта цей процес може призвести до вогнищевих ділянок запалення або утворення відвертого абсцесу, але звичайним перебігом є злиття казеозних вогнищ та утворення фіброзної капсули, що призводить зрештою до формування туберкуломи (рис.21). Однак, при звичайному перебігу процесу відбувалися злиття казеозних вогнищ та утворення фіброзної капсули, що призводило зрештою до формування туберкуломи.



Рисунок 21. Макропрепарат. Туберкульозний абсцес мозку

Найчастішими ускладненнями і опортуністичними захворюваннями у хворих на тлі ко-інфекції були: набряк ГМ (31,1 %), церебральний параліч (12,2 %), лейкоенцефалопатія (13,4 %), кандидоз (31,3 %), респіраторна недостатність (23,9 %), ураження печінки (23,9 %), інтоксикація і кахексія (61,2 %) і токсоплазмоз і цитомегаловірус (18,0 %) тощо.

Наші дослідження свідчать, що у сучасних умовах (6-й період), коли ТБ мозкових оболонок і ЦНС розвивалися на тлі ВІЛ/СНІД-інфекції найчастіше виявляли периваскулярну лімфоїдну інфільтрацію і не виявляли у мозку туберкульозних гранульом, крім цього у м'яких мозкових оболонках і головному мозку констатували наявність численних васкулітів і тромбоваскулітів, фібринозно-гнійних нашарувань на мозкових оболонках, що сприяло виникненню зон демієлінізації і розм'якшення мозкової тканини.

Таким чином, у доантибактеріальному періоді більшість хворих померли від розповсюджених форм ТБ з масивним ураженням багатьох органів і систем. При цьому, більшість з них помирали у молодому віці. У 2-ому – 4-ому періодах, коли стали застосовувати комплексну антимікробактеріальну терапію, спостерігали значне зменшення летальності від ТБ органів дихання з ураженням мозкових оболонок і ЦНС.

За останні 5 років (2020-2024 рр.) істотну роль зіграв у патоморфозі туберкульозного менінгіту і менінгоенцефалиту ріст числа хворих з ВІЛ/СНІД-інфекцією. Водночас, наші дослідження свідчать, що внаслідок поступового удосконалення хіміотерапії з роками відбувався індукований (медикаментозний) патоморфоз, який суттєво змінив перебіг специфічного процесу у мозкових оболонках і ЦНС у дорослих.

4. ОБГОВОРЕННЯ

Отже, упродовж перших трьох досліджуваних періодів ТБМО і ЦНС у більшості пацієнтів розвивався внаслідок прогресування первинних форм специфічного процесу, тоді як у наступні роки переважали випадки вторинного генезу туберкульозу. Особливо помітним стало зростання частоти летальних наслідків при прогресуванні вторинного специфічного процесу — у 12,5 разів. Упродовж аналізованих періодів відбулися зміни й у віковій структурі померлих від туберкульозного менінгіту. Так, у першому періоді переважна більшість хворих (85,0 %) помирали у молодому віці (до 30 років). Надалі спостерігалось поступове збільшення віку померлих, що супроводжувалося зростанням частоти прогресування специфічного процесу вторинного генезу.

У першому та другому періодах домінувала базиллярна форма ТБМ (87,0–89,9%). Водночас у 10 (10,3%) померлих за результатами аутопсії було діагностовано туберкульозний менінгіт і менінгоенцефаліт, у 1 (0,9 %) — спинальну форму менінгіту, а у 7 (6,3 %) — солітарні туберкульози головного мозку. У наступні роки відзначалося зменшення частоти базиллярної форми менінгіту (до 68,7 %) та збільшення випадків поєданого ураження МО і ЦНС (до 77,8%). При цьому ТБМ дедалі частіше супроводжувався генералізованим ураженням легень та інших органів і систем, особливо у шостому періоді дослідження.

Аналіз результатів за останні 55 років свідчить про суттєві зміни перебігу ТБМО і ЦНС у дорослих, зумовлені переважно індукованим патоморфозом. Це проявлялося достовірним зменшенням частоти летальних випадків від даного захворювання — з 44,1 % у першому періоді до 1,7 % у третьому–четвертому періодах, із подальшим зростанням до 5,0 % у п'ятому та різким підвищенням до 37,5 % у шостому періоді. На тлі поширення ко-інфекції ВІЛ/ТБ цей показник зростав до 80,6 %.

Таким чином, туберкульоз у ВІЛ-позитивних осіб і надалі залишається однією з актуальних медико-соціальних проблем як в Україні, так і у світі. Пандемія коронавірусної хвороби сприяла підвищенню захворюваності на ВІЛ-інфекцію, туберкульоз та їх поєднання^{23, 27}. У нашому дослідженні встановлено, що найпоширенішою клінічною формою був туберкульозний менінгоенцефаліт, який переважно поєднувався з дисемінованими та міліарними ураженнями

органів дихання. Серед позалегенових локалізацій найчастіше діагностували туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів, що узгоджується з даними В.П. Мельника та співавторів⁸⁶.

У порівняльному аналізі клініко-епідемічної ситуації щодо ко-інфекції ВІЛ/ТБ у Києві автори також наголошують на значній частці генералізованих і позалегенових форм туберкульозу^{9, 11}, які характеризуються складністю своєчасної діагностики, що підтверджується і результатами нашого дослідження. Майже у кожного другого ВІЛ-позитивного пацієнта етіологічне підтвердження туберкульозного процесу здійснювали молекулярно-генетичними методами. Клінічна картина та перебіг туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-позитивних пацієнтів характеризуються значним поліморфізмом патоморфологічних змін і залежать від багатьох чинників. Поглиблення проблеми поєднання двох соціально значущих інфекцій на сучасному етапі визначає необхідність посилення боротьби з ними як важливого компонента контролю епідемічної ситуації у світі та в Україні. Це є невід'ємною складовою комплексної медичної допомоги, догляду та підтримки пацієнтів, особливо в умовах воєнного стану в Україні.

ВИСНОВКИ

Унаслідок патоморфозу специфічного процесу на тлі ВІЛ/СНІД-інфекції найчастіше діагностували дисемінований та міліарний туберкульоз легень. У м'яких мозкових оболонках і тканині головного мозку виявляли виражену периваскулярну лімфоїдну інфільтрацію, численні васкуліти й тромбоваскуліти, а також фібринозно-гнійні нашарування, що сприяло формуванню зон демієлінізації та розм'якшення мозкової тканини. Водночас у речовині головного мозку значно рідше визначали туберкульозні гранульоми. Важкість перебігу туберкульозного процесу обумовлюється поєднанням змін в легенях, мозкових оболонках, тканині мозку та ускладнень. Усі зазначені чинники зумовлювали тяжкий перебіг захворювання, що призводило до стійкої втрати працездатності та інвалідизації більш ніж у половини пацієнтів (54,8%), а в значній частини випадків — до летального наслідку (29,0%).

⁸⁶ Мельник В.П., Хурса Т.Г., Якімова Я.О., Солонинка Г.Я. Аналіз особливостей виявлення, діагностики та перебігу туберкульозу у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Запорізький медичний журнал. 2017;19:5(104):604-608. Doi: 10.14739/2310-1210.2017.5.110163.