

Клинические особенности течения туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных больных

И.Ю. Бабаева^{✉1,2}, А.И. Шевченко¹, Д.В. Дудченко¹, К.А. Толочко¹, В.В. Романцов¹, Е.О. Нартов¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

²ГБУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Аннотация

Обнование. Туберкулез (ТБ) мозговых оболочек и центральной нервной системы (ЦНС) является одной из наиболее тяжелых форм внелегочного ТБ, что обусловлено неблагоприятным клиническим течением, высокой частотой неврологических осложнений и летальных исходов. Проблема ранней диагностики остается нерешенной.

Цель. Изучить клинические и лабораторно-инструментальные особенности ранней диагностики туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных больных.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 31 истории болезни пациентов с туберкулезным поражением мозговых оболочек и ЦНС на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, проходивших лечение в ГБУЗ КПТД в 2020–2022 гг. Проанализированы данные клинических проявлений заболевания, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования. Статистическая обработка данных выполнена в программе Microsoft Office Excel 2021 с вычислением средних показателей, среднего квадратичного отклонения.

Результаты. Туберкулезное поражение мозговых оболочек и ЦНС среди ВИЧ-инфицированных чаще встречалось у мужчин трудоспособного возраста, ранее не находившихся на учете в противотуберкулезном диспансере. Все ВИЧ-инфицированные пациенты имели поздние стадии ВИЧ-инфекции с выраженным иммунодефицитом: содержание лимфоцитов CD4+ менее 100 клеток выявлено у 45,46%, от 100 до 200 кл/мкл – 36,36%, более 200 кл/мкл – 18,18%. У всех исследуемых пациентов установлен первичный очаг в виде ТБ органов дыхания, представленного в 56,52% случаев диссеминированным ТБ легких. Более 70% имели генерализованный ТБ, с поражением почек, селезенки, периферических лимфоузлов. Особенностью манифестации туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных можно считать высокую частоту острого нарастания неврологической симптоматики. Из общемозговых проявлений наиболее часто встречались головная боль, головокружение, фотофобии. На тошноту и рвоту предъявляли жалобы 13,04% пациентов. У 91,30% выявлены признаки поражения вещества головного мозга, представленного моно-, гемипарезами и поражением черепно-мозговых нервов, преимущественно III–IV, VI, VII пар. По составу ликвора в 56,52% случаев выявлен слабо выраженный плеоцитоз. Характер изменения концентрации белков, хлоридов и глюкозы неспецифичен.

Заключение. Исследование выявило особенности медико-социальных характеристик, клинической и лабораторно-инструментальной картины туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных и у пациентов без ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: фтизиатрия, туберкулез, ВИЧ-инфекция, туберкулезный менингит, менингоэнцефалит, клинические проявления

Для цитирования: Бабаева И.Ю., Шевченко А.И., Дудченко Д.В., Толочко К.А., Романцов В.В., Нартов Е.О. Клинические особенности течения туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных больных. Consilium Medicum. 2023;25(9):558–564. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202331

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Clinical features of the course of tuberculous meningitis in HIV-infected patients

Irina Yu. Babaeva^{✉1,2}, Andrey I. Shevchenko¹, Diana V. Dudchenko¹, Christina A. Tolochko¹, Victor V. Romantsov¹, Egor O. Nartov¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

²Clinical Tuberculosis Dispensary, Krasnodar, Russia

Abstract

Background. Central nervous system tuberculosis is one of the most severe forms of extrapulmonary tuberculosis, which is due to an unfavorable clinical course, a high incidence of neurological complications and deaths. Despite this, the problem of early diagnosis is still not solved.

Aim. To study the clinical and laboratory-instrumental features of the early diagnosis of tuberculous meningitis in HIV-infected patients.

Materials and methods. A retrospective analysis of 31 case histories of patients with tuberculous lesions of the meninges and central nervous system in the late stages of HIV infection who were treated at the Clinical Tuberculosis Dispensary of Krasnodar Territory in 2020–2022 was carried out. The data of clinical manifestations of the disease, the results of laboratory and instrumental methods of examination were analyzed. Statistical data processing was performed by Microsoft Office Excel 2021 with the calculation of averages, standard deviation.

Results. Tuberculous lesions of the meninges and the central nervous system among HIV-infected people were more common in men of working age who were not previously registered in a tuberculosis dispensary. All HIV-infected patients had late stages of HIV infection with severe immunodeficiency: the content of CD4+ lymphocytes less than 100 cells was detected in 45.46%; from 100 to 200 cells/μl of CD4+ lymphocytes were recorded in 36.36%, more than 200 cells/μl in 18.18%. Also, in all the studied patients, the primary focus was established in the form of tuberculosis of the respiratory organs, represented in 56.52% of cases by disseminated pulmonary tuberculosis. More than 70% had generalized tuberculosis with damage to the kidneys, spleen, and peripheral lymph nodes. A feature of the manifestation of tuberculous meningitis in HIV-infected people can be considered a high frequency of acute increase in neurological symptoms. Of the cerebral manifestations, the most common were: headache, dizziness, photophobia. 13.04% of HIV-infected patients complained of nausea and vomiting. 91.30% showed signs of damage to the substance of the brain, represented by mono-, hemiparesis and damage to the cranial nerves, mainly III–IV, VI, VII pairs. The composition of CSF in HIV-positive patients revealed the presence of mild pleocytosis (up to 100 cells/μl) in 56.52% of cases. The nature of the change in the concentration of proteins, chlorides and glucose is nonspecific.

Conclusions. The study revealed the features of medical and social characteristics, clinical and laboratory and instrumental picture of tuberculous meningitis in HIV-infected patients and without HIV infection.

Keywords: phthisiology, tuberculosis, HIV infection, tuberculous meningitis, meningoencephalitis, clinical manifestations

For citation: Babaeva IYu, Shevchenko AI, Dudchenko DV, Tolochko CA, Romantsov VV, Nartov EO. Clinical features of the course of tuberculous meningitis in HIV-infected patients. Consilium Medicum. 2023;25(9):558–564. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202331

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Бабаева Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, врач приемного отделения ГБУЗ КПД. E-mail: irenb74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0369-0321

[✉]Irina Yu. Babaeva – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Clinical Tuberculosis Dispensary. E-mail: irenb74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0369-0321

Введение

В современных условиях постепенного улучшения динамики эпидемиологических показателей туберкулеза (ТБ) в Российской Федерации ВИЧ-ассоциированное течение ТБ продолжает оставаться одной из важнейших медико-социальных проблем современной фтизиатрии [1]. Согласно данным глобального отчета Всемирной организации здравоохранения по ТБ за 2022 г. в России за последние 20 лет отмечается стойкая тенденция к снижению эпидемиологических показателей заболеваемости, во многом благодаря реализации в стране стратегий по борьбе с заболеванием (в частности, действующей на данный момент «Стратегии по ликвидации туберкулеза») [2]. Однако, несмотря на это, в последние годы стабильно выявляется рост числа больных ТБ среди ВИЧ-инфицированных пациентов. За последние 10 лет доля сочетанной патологии в структуре общего показателя заболеваемости ТБ составила более 20%, из чего следует, что каждый пятый впервые выявленный ВИЧ-инфицирован [3, 4].

ВИЧ является одним из основных факторов риска заражения ТБ на сегодняшний день. Оба заболевания относятся к социально значимым инфекционным патологиям, достаточно широко распространенным в популяции, имеющим продолжительный латентный период и в значительной мере взаимно отягощающим клиническое течение [5]. Коморбидность ТБ и ВИЧ-инфекции носит крайне неблагоприятный взаимоотяжеляющий характер в связи с наличием общей мишени, представленной субпопуляцией Т-хелперов. Активация иммунного ответа на микобактерию туберкулеза (МБТ) приводит к увеличению вирусной нагрузки, повышению репликации вируса и снижению содержания в крови лимфоцитов CD4+, вызывая тем самым прогрессирование ВИЧ-инфекции. С другой стороны, снижение резистентности организма и подавление активности лимфоцитов и клеток макрофагально-моноцитарной системы нарушают формирование типичных для ТБ гранул, увеличивая риск гематогенной диссеминации МБТ, с поражением периферических лимфатических узлов, центральной нервной системы (ЦНС) и других внутренних органов [6, 7].

ТБ мозговых оболочек и ЦНС является одной из наиболее тяжелых внелегочных форм ТБ, с высокой частотой неврологических осложнений, представленных преимущественно инсультом в области базальных ганглиев и подкорковом белом веществе (30–37%), церебральным венозным тромбозом, туберкулемой, гидроцефалией [8, 9]. При этом туберкулезное поражение центральных отделов нервной системы зачастую наблюдают на фоне ВИЧ-инфекции, что выводит его на первое место среди оппортунистических инфекций, поражающих головной мозг у рассматриваемого контингента больных. Летальность колеблется от 20 до 40%, что обусловлено трудностями проведения ранней клинической диагностики, фактом быстрого развития иммуносупрессии и поздним началом антиретровирусной (АРВТ) и специфической противотуберкулезной терапии [10, 11].

Следует отметить, что проблема ранней диагностики обусловлена сравнительно малой изученностью патогенеза туберкулезного поражения ЦНС, наличием, как правило, длительного продромального периода без специфической симптоматики (протекающего под маской других патологий) и высоким процентом развития у ВИЧ-инфицированных атипичного начала заболевания [11]. Описаны клинические случаи манифестации туберкулезного менингита по типу острого нарушения мозгового кровообращения, с внезапным нарастанием неврологического дефицита, клиникой дислокации мозга на фоне отека и сдавления ствола и нейтрофильным плеоцитозом в ликворе или по типу острого психоза с продуктивной симптоматикой в виде зрительных галлюцинаций [12, 13].

Усугубляют ситуацию низкая чувствительность микроскопического метода исследования ликвора (не более 50%), длительность получения результатов при посеве материала на питательные среды с целью выделения МБТ; немаловажную роль также играет низкая настороженность по ТБ врачей общей лечебной сети при первичном обращении пациента за медицинской помощью. Все эти факторы приводят к диагностическим и лечебно-тактическим ошибкам, неправильной маршрутизации больного, госпитализации его в инфекционные и общесоматические отделения многопрофильных стационаров, задерживая сроки начала этиотропной терапии [14]. Таким образом, социальная значимость заболевания, высокая доля неврологических осложнений и летальных исходов определили необходимость более углубленного изучения клинических особенностей туберкулезного поражения ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов и поиска путей оптимизации ранней диагностики данной патологии.

Цель исследования – изучить особенности клинико-лабораторных и инструментальных проявлений туберкулезного поражения мозговых оболочек и ЦНС у больных с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное аналитическое исследование. Материалами работы послужили данные 31 истории болезни пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ КППД в 2020–2022 гг. с подтвержденным диагнозом «туберкулезный менингит/менингоэнцефалит» на фоне ВИЧ-инфекции или без нее (при наличии иных факторов развития патологии). Критерием невключения являлись возраст младше 18 лет, несоответствие диагностическим критериям туберкулезного менингита, наличие поражения ЦНС другой этиологии и отсутствие полной информации о диагностике больного.

Подробно рассмотрены результаты общеклинических методов обследования: анамнеза жизни и болезни, соматического статуса, характера неврологических нарушений. В условиях стационара пациентам проводили клинико-лабораторное исследование: анализ периферической крови, общий анализ мочи, биохимические исследования крови

Шевченко Андрей Иванович – канд. мед. наук, глав. врач ФГБОУ ВО КубГМУ, гл. внештат. фтизиатр Минздрава Краснодарского края. ORCID: 0000-0002-9845-4806

Дудченко Диана Владимировна – ассистент каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ

Толочко Кристина Александровна – лаборант каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0009-0001-8172-5374

Романцов Виктор Викторович – лаборант каф. общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0001-7218-6164

Нартов Егор Олегович – лаборант каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0009-0009-6216-4354

Andrey I. Shevchenko – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. ORCID: 0000-0002-9845-4806

Diana V. Dudchenko – Assistant, Kuban State Medical University

Christina A. Tolochko – Laboratory Assistant, Kuban State Medical University. ORCID: 0009-0001-8172-5374

Victor V. Romantsov – Laboratory Assistant, Kuban State Medical University. ORCID: 0000-0001-7218-6164

Egor O. Nartov – Laboratory Assistant, Kuban State Medical University. ORCID: 0009-0009-6216-4354

Таблица 1. Распределение обследованных пациентов обеих групп по полу, абс. (%)

Пол	ТБ+ВИЧ	ТБ	Всего
Женский	5 (21,74)	6 (75)	11 (35,48)
Мужской	18 (78,26)	2 (25)	20 (64,52)

и спинномозговой жидкости, иммунологическую пробу Диаскинтест. Инструментальное исследование включало рентгенологические методы, в том числе компьютерную томографию головного мозга и органов грудной клетки, которую в ходе лечения повторяли через каждые 2–3 мес, ультразвуковое обследование печени и почек. У умерших пациентов в полном объеме в соответствии с установленным протоколом проводили патоморфологическое исследование, включавшее гистологическое изучение аутопсийного материала [11].

Для этиологической диагностики туберкулезного поражения проводили посев спинномозговой жидкости, диагностического материала респираторного тракта (мокроты, биопсийного материала, полученного при бронхоскопии и пункциях внутригрудных лимфатических узлов) и других органов (кровь, моча и пункции периферических лимфатических узлов) на плотную среду Левенштейна–Йенсена и вносили в автоматизированную систему ВАСТЕС MGIT 960, с определением лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Для определения кислотоустойчивых бактерий исследовали окрашенные по Цилю–Нильсену цитологические препараты. Выявление в диагностическом материале ДНК МБТ осуществляли с помощью молекулярно-генетического исследования методом полимеразной цепной реакции.

Диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден на основании идентификации в крови специфических антител методами твердофазного иммуноферментного анализа и иммунного блоттинга. У всех ВИЧ-инфицированных изучали иммунный статус, вирусную нагрузку, результаты молекулярно-генетического исследования ликвора методом полимеразной цепной реакции на наличие генетического материала возбудителей оппортунистических инфекций (*Toxoplasma gondii*, *Candida albicans*, *Herpes simplex virus 1* и 2-го типов, вируса Эпштейна–Барр, *Cytomegalovirus hominis*, криптококков). Определение стадии ВИЧ-инфекции осуществляли в соответствии с российской клинической классификацией.

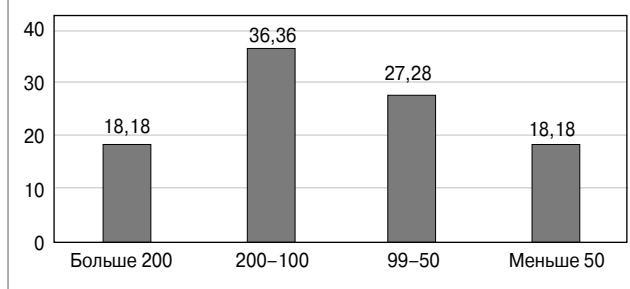
Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США) и онлайн-сервиса medstatistic.ru. Количественные данные представлены в виде средних величин и среднего квадратичного отклонения, качественные признаки – в виде абсолютных и относительных показателей. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На I этапе исследовательской работы всех пациентов разделили на две группы в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции. Основную составили 23 (71,88%) пациента с туберкулезным менингитом/менингоэнцефалитом на поздних стадиях ВИЧ (ТБ+ВИЧ). В группу сравнения вошли 8 (28,12%) больных с туберкулезным поражением ЦНС без сопутствующей ВИЧ-инфекции (ТБ).

Анализ половозрастной структуры исследуемых групп (табл. 1) продемонстрировал, что данной патологией страдают преимущественно мужчины – 64,52%, реже женщины – 35,48%, причем распределение женщин и мужчин по группам неодинаково: так, в ТБ+ВИЧ преобладали мужчины – 78,26% (n=18), ТБ, наоборот, представлена преимущественно женщинами – 75,0% (n=6).

Рис. 1. Распределение пациентов по количеству Т-лимфоцитов CD 4+ в 1 мкл крови, %



Возрастная структура групп оказалась практически идентичной: в среднем возраст пациентов 1-й группы составил $39,26 \pm 8,48$ года, второй – $37,25 \pm 15,01$ ($p > 0,05$). Большинство больных имели признаки социальной дезадаптации: 70,97% пациентов трудоспособного возраста не были официально трудоустроены, 16,13% ранее находились в местах лишения свободы, 35,48% имели опыт употребления наркотических веществ, 9,68% страдали алкогольной зависимостью, 19,35% являлись лицами без определенного места жительства. Низкий уровень социальной адаптации и наличие у ВИЧ-инфицированных более чем в 50% случаев коинфекции вирусного гепатита С могут косвенно указывать на парентеральный путь заражения ВИЧ [5].

Подавляющая часть пациентов (56,52%) с ТБ+ВИЧ длительное время инфицированы ВИЧ (более 5–10 лет), у 17,39% диагноз ВИЧ-инфекции установлен в последние 2–3 года и у 17,39% – при настоящей госпитализации. Все пациенты имели IV клиническую стадию ВИЧ. Количество Т-лимфоцитов CD 4+ в 1 мкл крови при поступлении в стационар определено у 22 пациентов, полученные результаты находились в диапазоне от 14 до 266 кл/мкл. Содержание лимфоцитов CD 4+ менее 100 клеток выявлено у 10 (45,46%) человек; от 100 до 200 кл/мкл лимфоцитов CD 4+ зафиксировано у 8 (36,36%), более 200 кл/мкл – у 4 (рис. 1) [15].

Вирусная нагрузка ВИЧ в плазме крови определялась у 21 (91,3%) пациента. Менее 500 копий в 1 мл определялось у 3 (14,29%), от 5000 до 10 000 – у 1 (4,76%), от 10 001 до 50 000 – у 4 (19,05%) и более 50 001 – у 13 (61,9%). У 7 (35,0%) человек вирусная нагрузка при госпитализации превышала 500 000 копий в 1 мл крови. Таким образом, больше 1/2 пациентов заболели ТБ на фоне выраженной ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии. АРВТ при поступлении в противотуберкулезный диспансер (ПТД) получали 3 (13,04%) больных, из них 1 начал ее прием в инфекционной больнице перед переводом в ПТД. За несколько лет до развития настоящего заболевания АРВТ самостоятельно прекратили 17,39% пациентов. Соответственно, АРВТ в период стационарного лечения впервые назначена 16 пациентам. Использовали комбинации нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеаз в разных сочетаниях, наиболее распространенными из которых были комбинации препаратов 1-го ряда: тенофовир, ламивудин, эфавиренз [14–16].

Основная часть больных (70,97%) госпитализирована в ПТД на поздних сроках туберкулезного менингита (через $28 \pm 8,16$ дня от появления первых симптомов) по причине несвоевременной диагностики. Большинство пациентов поступали из других лечебных учреждений: из инфекционной больницы и инфекционных отделений районных больниц – 15 (48,39%) человек, из неврологических отделений – 11 (35,48%), 2 (6,45%) направлены из хирургических отделений, куда поступили с подозрениями на острую хирургическую патологию органов брюшной полости, 3 (9,68%) – из ГБУЗ «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД».

Таблица 2. Особенности клинической картины туберкулезного менингита, абс. (%)

Клиническая картина ТБ ЦНС	ТБ+ВИЧ (n=23)	ТБ (n=8)
<i>Дебют заболевания</i>		
Острый	5 (21,74)	1 (12,5)
Подострый, с выраженным продромальным периодом	18 (78,26)	7 (87,5)
<i>Нарушение сознания</i>		
Оглушение	6 (26,09)	2 (25,0)
Сопор	4 (17,39)	1 (12,5)
Кома	1 (4,35)	–
<i>Общемозговая неврологическая симптоматика</i>		
Головная боль	12 (52,17)	6 (75,0)
Головокружение	6 (26,09)	2 (25,0)
Фотофобии	4 (17,39)	1 (12,5)
Тошнота	3 (13,04)	2 (25,0)
Рвота	2 (8,70)	2 (12,5)
Менингеальные знаки	17 (73,91)	6 (75,0)
Судороги	1 (4,35)	–
<i>Очаговая неврологическая симптоматика</i>		
Поражение III–IV, VI пар ЧМН	7 (30,43)	1 (12,5)
Поражение VII пары	9 (39,13)	2 (25,0)
Поражение ядер бульбарной группы	5 (21,74)	1 (12,5)
Патологические стопные знаки	6 (26,09)	–

Таблица 3. Структура клинических форм легочного ТБ, абс.

Клинические формы	ТБ+ВИЧ (n=23)			ТБ (n=8)		
	МБТ+	МБТ-	Всего	МБТ+	МБТ-	Всего
Диссеминированный	9	4	13	–	3	3
Милиарный	4	5	9	2	1	3
Инfiltrативный	–	–	–	–	1	1
Очаговый	–	1	1	–	–	–
Фиброзно-кавернозный	–	–	–	1	–	1

У 78,26% больных ТБ+ВИЧ и у 87,5% с ТБ поражение ЦНС диагностировалось как первое проявление ТБ. Рецидив ТБ зарегистрирован у 8,70% ВИЧ-инфицированных и у 12,5% без ВИЧ-инфекции. В 4,35% случаев туберкулезный менингит развивался в результате самостоятельного прерывания лечения активного ТБ органов дыхания. У 4,35% констатирован тесный контакт с больными ТБ. При поступлении в ПТД состояние больных группы ТБ+ВИЧ в 8,69% случаев оценивали как крайне тяжелое, в 47,83% – как тяжелое и в 43,48% – как средней степени тяжести. Пациенты с туберкулезным поражением ЦНС без ВИЧ-инфекции в 50,0% случаев госпитализированы в тяжелом состоянии и в 50,0% – в состоянии средней степени тяжести. У каждого второго больного ТБ+ВИЧ и у каждого третьего больного ТБ выявлено угнетение сознания: до уровня комы – у 9,10% ВИЧ-инфицированных пациентов, сопора – у 45,45% ТБ+ВИЧ и 33,33% ТБ, оглушения – у 54,54 и 66,67% соответственно.

Таким образом, поздняя диагностика во многом определила клиническую структуру поражений ЦНС: в обеих группах превалировал туберкулезный менингоэнцефалит,

выявленный у 91,30% пациентов ТБ+ВИЧ и у 62,5% ТБ, базиллярный менингит обнаружен у 8,7 и 37,5% пациентов соответственно. Анализ анамнестических данных продемонстрировал, что у 21,74% больных ТБ+ВИЧ и у 12,5% пациентов с ТБ заболевание началось остро, с выраженной неврологической симптоматикой (табл. 2).

Отмечено, что чем тяжелее иммунодефицит, тем более острое течение заболевания. У остальных 78,26% (ТБ+ВИЧ) и 87,5% (ТБ) – подостро, с постепенным нарастанием слабости (86,96 и 62,5% соответственно), лихорадки (56,52 и 62,5%), головной боли без четкой локализации (52,17 и 75,0% соответственно), головокружения и шаткости походки (26,09 и 25,0%). Некоторые отмечали светобоязнь (17,39 и 12,5%), тошноту (13,04 и 25,0%), боли в животе (13,04 и 12,5%), рвоту (8,70 и 12,5%). Следует отметить, что выраженность лихорадки зависела от степени иммунодефицита: у пациентов с содержанием лимфоцитов CD 4+ менее 50 кл/мкл лихорадочный синдром практически отсутствовал.

Очаговая неврологическая симптоматика в виде моно-, гемипареза на момент госпитализации обнаружена у 30,43% больных группы ТБ+ВИЧ и 12,5% группы ТБ. Изолированное или сочетанное поражение III–IV, VI пар черепно-мозговых нервов (ЧМН), клинически проявлявшееся сходящимся или расходящимся страбизмом, птозом, диплопией, отмечалось у 17,39% больных ТБ+ВИЧ и у 12,5% пациентов с ТБ. Асимметрия лица отмечена у 39,13 и 25,0% соответственно. Поражение ядер каудальной группы с симптомами дисфагии и дизартрии встречалось у 21,74 и 12,5% соответственно.

При осмотре положительные менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского) определялись у 73,91% ВИЧ-положительных и у 75,0% ВИЧ-отрицательных пациентов (см. табл. 2). Из них резко и умеренно выраженные менингеальные знаки более характерны для пациентов без сопутствующей ВИЧ-инфекции. Патологические стопные знаки выявлены у 26,09% ВИЧ-положительных пациентов, что, предположительно, обусловлено подкорковой локализацией поражения мозговых оболочек и вещества головного мозга у данной группы. У ВИЧ-инфицированных пациентов также отмечено появление судорожного синдрома в 4,35% случаев, в 13,3% – нарушение функций тазовых органов.

Традиционно туберкулезный менингит рассматривают как заболевание, развившееся вторично, в результате гематогенной диссеминации МБТ из очагов активного ТБ, преимущественно органов дыхания [4, 11]. В ходе исследования у всех пациентов туберкулезное поражение мозговых оболочек и ЦНС развивалось в результате распространения процесса на фоне активного ТБ легких (табл. 3), в структуре клинических форм которого подавляющее большинство представлено диссеминированным ТБ легких: у 13 (56,52%) и 3 (37,5%) с ТБ+ВИЧ и у 9 (39,13%) и 3 (37,5%) с ТБ и милиарным ТБ соответственно. Другие формы встречались значительно реже. Очаговый ТБ S6 левого легкого диагностирован у 1 (4,35%) ВИЧ-положительного пациента. Инfiltrативный и фиброзно-кавернозный ТБ обнаружены у 12,5 и 12,5% ВИЧ-отрицательных пациентов соответственно. В обеих группах преобладали процессы в фазе инfiltrативности: у 18 (78,26%) пациентов с ТБ+ВИЧ и у 7 (87,5%) с ТБ. Фаза рассасывания и уплотнения диагностирована у 1 (4,35%) ВИЧ-инфицированного пациента. Полости распада определялись у 2 (17,39%) ВИЧ-инфицированных и у 1 (12,5%) пациента без сопутствующей ВИЧ-инфекции.

У 17 (73,91%) ВИЧ-положительных и у 3 (37,5%) ВИЧ-отрицательных пациентов наблюдалась генерализация туберкулезного процесса, результатом которой стали туберкулезные фокусы в почках у 7 (30,43%) пациентов с ТБ+ВИЧ и у 1 (12,5%) с ТБ, в селезенке (34,78 и 25,0% соответственно). Туберкулезное поражение лимфатических

узлов зарегистрировано у 9 (39,13%) больных ТБ+ВИЧ: из них у 6 (26,0%) обнаружен ТБ периферических лимфатических узлов и у 3 (13,4) – ТБ внутригрудных лимфатических узлов. Туберкулезные серозиты в виде туберкулезного плеврита и туберкулезного перикардита диагностированы в 13,04% случаев у больных ТБ+ВИЧ и в 4,35% случаев у больных ТБ соответственно. У 1 ВИЧ-отрицательного пациента обнаружен туберкулезный двусторонний сакроилеит (табл. 4).

Как можно заметить, клиническая картина неосложненного туберкулезного поражения мозговых оболочек неспецифична, поэтому не должна рассматриваться в отрыве от лабораторно-инструментальных данных. При биохимическом исследовании ликвора (табл. 5) выраженность цитоза в сравниваемых группах имела различия. Так, у ВИЧ-инфицированных количество клеток в 1 мкл спинномозговой жидкости в большинстве случаев (56,52%) не превышало 100, в то время как у 37,5% пациентов без ВИЧ-инфекции цитоз – в пределах от 100 до 500 кл/мкл и у 37,5% – более 500 кл/мкл. Средние значения – $38,8 \pm 21,9$ и $154,67 \pm 21,9$ кл/мкл соответственно.

У 78,26% пациентов с ТБ+ВИЧ и у 87,5% с ТБ цитоз носил лимфоцитарный характер, нейтрофильный – у 4,35 и 12,5% соответственно; смешанный, с преобладанием лимфоцитов, – у 17,39% ТБ+ВИЧ. Повышение уровня белка отмечено у всех пациентов, среднее значение в группе ТБ+ВИЧ – $2,17 \pm 1,42$ г/л, в ТБ – $1,91 \pm 0,87$ г/л ($p=0,25$). Снижение уровня глюкозы отмечено у 91,3% ВИЧ-положительных и 87,5% ВИЧ-отрицательных пациентов, средние значения – $1,88 \pm 0,94$ и $1,55 \pm 1,8$ ммоль/л ($p=0,62$) соответственно. Снижение хлоридов отмечено у 86,96% пациентов с ТБ+ВИЧ и 87,5% с ТБ, средние уровни – $114,94 \pm 1,33$ и $110,86 \pm 7,82$ ($p=0,77$) соответственно.

Эти показатели не оставляли сомнения, что речь идет об инфекционном поражении мозговых оболочек и ЦНС, хотя прямых данных о наличии туберкулезного менингита не дали. По этой причине большое диагностическое значение для верификации диагноза имели микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования спинномозговой жидкости. Туберкулезная этиология процесса подтверждена обнаружением ДНК МБТ (ПЦР, GeneEрert МТВ/RIF) в ликворе у всех пациентов обеих групп, с определением лекарственной устойчивости (ЛУ) у 19 (82,61%) пациентов ТБ+ВИЧ и у 6 (75,0%) больных ТБ. При этом нарушение лекарственной чувствительности (табл. 6) обнаружено у 10 (43,48%) больных ТБ+ВИЧ и у 3 (37,5%) ТБ, из них монорезистентность к изониазиду регистрировалась у 3 (13,04%) человек с ТБ+ВИЧ.

Множественная ЛУ (МЛУ) определялась у 4 (17,39%) больных ТБ+ВИЧ и у 2 (25,0%) ТБ, широкая ЛУ (ШЛУ) – у 3 (13,04%) и 4 (12,5%) соответственно. Рост МБТ при посеве на жидкие питательные среды ВАСТЕС положителен у 30,43% с ТБ+ВИЧ и у 50,0% с ТБ. Кислотоустойчивые бактерии при микроскопии окрашенных по Цилю–Нильсену препаратов – в поле зрения у 13,04% с ТБ+ВИЧ и у 25,0% с ТБ, что указывает на недостаточно высокую чувствительность данного метода диагностики туберкулезного менингита. Такие результаты микроскопического метода диагностики ТБ соответствуют данным зарубежных и отечественных исследователей [17, 18].

С целью уточнения характера поражения головного мозга и оболочек пациентам проводили компьютерную томографию (КТ) головного мозга, на которой изменения обнаружены у 17 (69,57%) ВИЧ-положительных и 4 (50,0%) ВИЧ-отрицательных пациентов. Основные КТ-признаки: снижение плотности белого вещества в 58,82% случаев в группе ТБ+ВИЧ и 25,0% в группе ТБ, нарушение дифференцировки белого и серого вещества как ранний признак ишемии – у 47,06% больных ТБ+ВИЧ и у 25,0% ТБ. Признаки гидроцефалии в виде расширения боковых желудочков,

Таблица 4. Структура внелегочных форм ТБ, абс. (%)

Клинические формы	ТБ+ВИЧ	ТБ
Туберкулезный плеврит	3 (13,04)	–
ТБ внутригрудных лимфатических узлов	3 (13,04)	–
ТБ периферических лимфатических узлов	6 (26,09)	–
Костно-суставной ТБ	–	1 (12,5)
ТБ почечной паренхимы	7 (30,43)	1 (12,5)
ТБ селезенки	8 (34,78)	2 (25,0)
Туберкулезный перикардит	1 (4,35)	–

Таблица 5. Состав ликвора у больных туберкулезным менингитом, абс. (%)

Показатели	ТБ+ВИЧ (n=23)	ТБ (n=8)
Цитоз		
Меньше 100	13 (56,52)	2 (25,0)
100–500	8 (34,78)	3 (37,5)
Больше 500	2 (8,7)	3 (37,5)
Плеоцитоз		
Лимфоцитарный	18 (78,26)	7 (87,5)
Смешанный	4 (17,39)	–
Нейтрофильный	1 (4,35)	1 (12,5)
Повышение уровня белка, г/л		
1–3	14 (60,87)	4 (50,0)
Больше 3	9 (39,13)	4 (50,0)
Снижение уровня		
Хлориды	20 (86,96)	7 (87,5)
Глюкоза	21 (91,30)	7 (87,5)

Таблица 6. Результаты определения лекарственной чувствительности МБТ, абс. (%)

Показатели	ТБ+ВИЧ (n=23)	ТБ (n=8)
Чувствительность к ПТП сохранена	13 (56,53)	5 (62,5)
Монорезистентность к изониазиду	3 (13,04)	–
МЛУ	4 (17,39)	2 (25,0)
ШЛУ	3 (13,04)	1 (12,5)

отежности извилин и сглаженности борозд, являющиеся характерными и в то же время неспецифичными признаками менингита, чаще выявлялись у ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-отрицательными (76,47 и 60,0% соответственно). У 2 (29,41%) ВИЧ-положительных больных обнаружены как односторонние, так и двусторонние очаги ишемии до 10 мм с четкими границами в подкорковой области височной и лобной долей. Ишемический инсульт с очагами ишемии в стволе головного мозга диагностирован у 1 ВИЧ-инфицированного пациента.

Обсуждение

В ходе исследования выявлены отличия медико-социальных характеристик, а также клинической и лабораторно-инструментальной картины туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных пациентов от характеристик пациентов без ВИЧ-инфекции. Так, установлено, что туберкулезный менингит, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, чаще возник у мужчин молодого и среднего возраста, имеющих в анамнезе вирусный гепатит С, наркотическую зави-

симость, алкоголизм, пребывания в местах лишения свободы, отсутствие постоянного места жительства. В 78,26% случаев туберкулезное поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных диагностировалось как первое проявление ТБ, и лишь у небольшого числа больных отмечен рецидив. При этом обращает внимание высокий процент лекарственно устойчивых МБТ. У 43,47% пациентов диагностировано нарушение чувствительности к ПТП, из них у 30,43% – МЛУ и ШЛУ.

У всех пациентов туберкулезный менингит развивался на фоне активного ТБ органов дыхания, в клинической структуре которого преобладал диссеминированный ТБ легких, выявленный у 56,52% больных, и милиарный – у 39,13%. У 73,91% ВИЧ-инфицированных пациентов туберкулезное поражение носило генерализованный характер, с обнаружением туберкулезных фокусов в паренхиме почек (30,43%), селезенке (34,78%), периферических лимфоузлах (26,09%). Особенностью его течения у ВИЧ-инфицированных стала более высокая частота (21,74% против 12,5%) развития острого начала заболевания, с нарушением сознания и быстрым нарастанием неврологического дефицита.

Большинство пациентов с ВИЧ-инфекцией (70,97%) госпитализированы на поздних сроках туберкулезного поражения ЦНС по причине несвоевременной диагностики в тяжелом и крайне тяжелом состояниях, с клиникой менингоэнцефалита и преобладанием очаговой симптоматики над общемозговой, с симптомами моно-, гемипареза, поражения преимущественно III–IV, VI, VII пар ЧМН. При неврологическом осмотре обращали на себя внимание менее выраженные менингеальные признаки и патологические стопные рефлексы, что обусловлено вовлечением в патологический процесс преимущественно подкорковых структур головного мозга в лобной, височной и теменной областях по данным КТ, изменения поведения.

Изменения ликвора характеризовались лимфоцитарным плеоцитозом (преимущественно до 100 кл/мкл), умеренным повышением белка, преимущественно до 3 г/л, и снижением уровня хлоридов и глюкозы. Неспецифические КТ-признаки воспаления мозговых оболочек в виде расширения боковых желудочков, отека извилин и сглаженности борозд чаще определялись у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Заключение

Безусловно, по данным, проанализированным за последние 2 года, сложно делать далеко идущие выводы, а также уверенно экстраполировать полученные результаты на большую выборку, тем не менее можно сделать выводы, что пациенты, длительно инфицированные ВИЧ, имеющие выраженную иммуносупрессию и не принимающие АРВТ, находятся в зоне риска развития туберкулезного менингита, особенно при наличии у них признаков ТБ органов дыхания. По этой причине при выявлении у таких больных выраженной общемозговой симптоматики, положительных менингеальных знаков, признаков поражения III–IV, VI, VII ЧМН необходимо незамедлительно провести люмбальную пункцию с последующим исследованием ликвора высокочувствительными и быстрыми методами диагностики, в частности ПЦР, с целью подтверждения/исключения туберкулезной этиологии процесса, так как своевременно установленный диагноз значительно сокращает долю осложнений и летальных исходов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все ав-

торы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы. И.Ю. Бабаева, А.И. Шевченко, К.А. Толочко – разработка концепции, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Д.В. Дудченко, В.В. Романцов, Е.О. Нартов – разработка концепции, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи, визуализация.

Authors' contribution. The authors declare their authorship to meet the ICMJE criteria. All authors contributed substantially to the study and preparation of the paper, approved the final version of the paper prior to publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the study. Irina Yu. Babaeva, Andrey I. Shevchenko, Christina A. Tolochko – study concept development, research, drafting and editing of the text, approval of the final version of the article; Diana V. Dudchenko, Victor V. Romantsov, Egor O. Nartov – study concept development, research, drafting and editing of the text, approval of the final version of the article, visualization.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Синицын М.В., Богородская Е.М., Родина О.В., и др. Поражение центральной нервной системы у больных туберкулезом в современных эпидемиологических условиях. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2018;7(1):111-20 [Sinityn MV, Bogorodskaya EM, Rodina OV, et al. The damage of the central nervous system in the patients with tuberculosis in modern epidemiological conditions. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2018;7(1):111-20 (in Russian)]. DOI:10.2441/1/2305-3496-2018-00015
2. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization, 2022.
3. Астрелин А.М. Тенденции заболеваемости, распространенности и смертности от ВИЧ-инфекции и туберкулеза в регионах России в XXI веке. *Демографическое обозрение.* 2020;7(4):82-107 [Astrelin AM. Tendentsii zaboлеваemosti, rasprostranennosti i smertnosti ot VICH-infektsii i tuberkuleza v regionakh Rossii v XXI veke. *Demograficheskoe obozrenie.* 2020;7(4):82-107 (in Russian)]. DOI:10.17323/demreview.v7i4.12045
4. Афанасьев Е.И., Русских О.Е. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации. *РМЖ.* 2021;3:24-6 [Afanasyev EI, Russkikh OE. Modern trends in the epidemiology of tuberculosis and HIV infection worldwide and in the Russian Federation. *RMJ.* 2021;3:24-6 (in Russian)].
5. Чумаченко Г.В., Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г. Актуальность проблемы сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016;21(6):304-12 [Chumachenko GV, Babaeva IYu, Avdeeva MG. The actuality of the problem co-infection of HIV and tuberculosis in current epidemiological conditions. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal).* 2016;21(6):304-12 (in Russian)]. DOI:10.18821/1560-9529-2016-21-6-304-312
6. Мальцева Н.В., Викторова И.Б., Казанцева О.М., и др. Иммуноглобулины и предикция летальности при клиническом течении коинфекции ВИЧ и туберкулеза. *Инфекция и иммунитет.* 2021;11(3):539-48 [Maltseva NV, Viktorova IB, Kazantseva OM, et al. Immunoglobulins and predicted mortality in clinical course of concomitant HIV and TB infection. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2021;11(3):539-48 (in Russian)]. DOI:10.15789/2220-7619-IAP-1366
7. Корсунский И.А., Кудлай Д.А. Диагностика и контроль клеточного иммунитета пациентов с туберкулезом. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;2:19-24 [Korsunskiy IA, Kudlay DA. Diagnostics and control of cellular immunity of patients having tuberculosis. *Pacific Medical Journal.* 2021;2:19-24 (in Russian)]. DOI:10.34215/1609-1175-2021-2-19-24
8. Soni N, Kumar S, Shiple A, et al. Cerebrovascular complications in tuberculous meningitis – A magnetic resonance imaging study in 90 patients from a tertiary care hospital. *Neuroradiol J.* 2020;33(1):3-16. DOI:10.1177/1971400919881188
9. Wasay M, Khan M, Farooq S, et al. Frequency and Impact of Cerebral Infarctions in Patients with Tuberculous Meningitis. *Stroke.* 2018;49(10):2288-93. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.021301

10. Мильяев А.А., Данцев В.В., Белова А.И., и др. Особенности клиники и диагностики туберкулезного менингоэнцефалита у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020;22(2):55-8 [Milyaev AA, Dantsev VV, Belova AI, et al. Clinical features and diagnosis of tuberculous meningoencephalitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;22(2):55-8 (in Russian)]. DOI:10.17816/brmma50046
11. Карсканова С.С., Стерхова Ю.Г., Долгова Н.А., и др. Туберкулезные менингиты: трудности диагностики и лечения. *Уральский медицинский журнал*. 2018;8:37-40 [Karskanova SS, Sterchova UG, Dolgova NA, et al. Tuberculous meningitis: difficulties in diagnosis and treatment. *Ural Medical Journal*. 2018;8:37-40 (in Russian)]. DOI:10.25694/URMJ.2018.04.121
12. Корсунская Л.Л., Шиян С.В. Атипичные варианты течения туберкулезного менингоэнцефалита на фоне ВИЧ-инфекции. *Международный неврологический журнал*. 2008;6(22):131-5 [Korsunskaya LL, Shiyan SV. Atypical course of tuberculous meningoencephalitis in patients with HIV infection. *International Neurological Journal*. 2008;6(22):131-5 (in Russian)].
13. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Иванова Е.Е., и др. Случай туберкулезного менингоэнцефаломиелимита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(4):135-43 [Kicherova OA, Reikher L I, Ivanova EE, et al. A case of tuberculous meningoencephalomyelitis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(4):135-43 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2022122041135
14. Корж Е.В., Подчос Н.А. Туберкулезный менингит у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, начавших антиретровирусную терапию: особенности течения и прогноз. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):5-10 [Korz E V, Podchos NA. Tuberculous meningitis in patients with concurrent tuberculosis and HIV infection who have started antiretroviral therapy: the specific course and prognosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):5-10 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-9-5-10
15. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Герасимов Л.Н., и др. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: особенности течения и эффективность лечения (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2018;8:41-6 [Komissarova OG, Abdullaev RYu, Gerasimov LN, et al. HIV-associated tuberculosis: the course of the tuberculosis process and efficacy of treatment (Review). *Ural Medical Journal*. 2018;8:41-6 (in Russian)]. DOI:10.25694/URMJ.2018.05.49
16. Мальцева Н.В. Защитная роль антител при туберкулезе и ВИЧ-инфекции. *Медицина в Кузбассе*. 2022;21(3):106-10 [Maltseva NV. Protective role of antibodies in tuberculosis and HIV infection. *Medicine in Kuzbass*. 2022;21(3):106-10 (in Russian)]. DOI:10.24412/2687-0053-2022-3-106-110
17. Feng GD, Shi M, Ma L, et al. Diagnostic accuracy of intracellular mycobacterium tuberculosis detection for tuberculous meningitis. *Am J Resp Crit Care Med*. 2014;189(4):475-81. DOI:10.1164/rccm.201309-1686OC
18. Stadelman AM, Ssebambulidde K, Buller A, et al. Cerebrospinal Fluid AFB Smear in Adults with Tuberculous Meningitis: A Systematic Review and Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2022;135:102230. DOI:10.1016/j.tube.2022.102230

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU