УДК 616.831.9-002.5-07-08

А.А. Миляев[1], В.В. Данцев[2], А.И. Белова[1], Р.А. Платонова[1], Б.В. Зарецкий[2], Р.Д. Мучаидзе[2], В.Г. Карпущенко[2]

Особенности клиники и диагностики туберкулезного менингоэнцефалита у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

[1]Городская туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург
[2]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

***Резюме**. Представлены результаты проспективного обследования 66 пациентов в возрасте 32,6 ± 3,8 года, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, лечившихся в противотуберкулезной медицинской организации по поводу туберкулезного менингоэнцефалита. Из них с впервые выявленным туберкулезом было 49 (74,2%) человек, с рецидивами и хроническими формами туберкулеза – 17 (25,8%). По социальным характеристикам пациенты распределились следующим образом: работающие – 9 (13,6%) человек, неработающие – 57 (86,4%), инвалиды по туберкулезу – 4 (6,1%), лица, ранее отбывавшие наказание в местах лишения свободы, – 48 (72,7%). Вредные привычки имели все обследованные пациенты: продолжали активно употреблять психоактивные вещества 52 (78,8%) человека, злоупотребляли алкоголем – 43 (65,2%), курили – 60 (90,1%). В 97% случаев туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы являлся осложнением туберкулеза органов дыхания: туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов – 42,4%, диссеминированного туберкулеза легких – 27,3%, инфильтративного туберкулеза легких – 22,7%, казеозной пневмонии – 7,6%. Наиболее эффективной методикой диагностики туберкулезной этиологии менингоэнцефалита у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, является исследование ликвора с помощью полимеразной цепной реакции. Так, с её помощью у 31 (47%) пациента выявлена дезоксирибонуклеиновая кислота микобактерий туберкулеза. Характеристики ликвора у обследованных пациентов представлены следующим образом: снижение глюкозы – у 45 (68,2%) пациентов, повышение белка – у 59 (89,4%), цитоз на уровне верхней границы нормальных значений – у 10 (15,6%). Высокие (47,7%) показатели летальности пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в сочетании с туберкулезным менингоэнцефалитом связаны с высокой степенью иммуносупрессии.*

***Ключевые слова:** туберкулез, вирус иммунодефицита человека, микобактерии туберкулеза, туберкулезный менингит, менингоэнцефалит, диагностика, ликвор, полимеразная цепная реакция, летальность.*

Введение. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), остается актуальной проблемой здравоохранения, не поддающейся контролю во многих странах мира. В Российской Федерации (РФ) по состоянию на 1 января 2018 г. общее число ВИЧ-инфицированных, зарегистрированных за все годы наблюдения, составило 1,2 млн, из них умерли 276 660 человек [4].

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), повышение уровня распространенности ВИЧ-инфекции среди населения будет препятствовать снижению заболеваемости туберкулёзом. ВИЧ-инфекция является одним из ведущих факторов риска развития манифестных форм туберкулеза. Заболеваемость туберкулезом лиц, живущих с ВИЧ, в 200 раз выше, чем населения в целом. Согласно данным ВОЗ, в 2015 г. зарегистрировано более 500 тыс. случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, за период с 2005 по 2015 гг. умерло 9,6 млн. Высокая летальность среди таких пациентов обусловлена выраженным иммунодефицитом, поздней диагностикой и тяжелым течением легочных и внелегочных форм туберкулеза [5–8].

В РФ доля ВИЧ-инфицированных среди впервые выявленных больных туберкулезом, взятых на учет специализированными учреждениями, за период с 2009 по 2016 г. увеличилась с 6,5 до 19,3%, а среди всех больных, состоящих на диспансерном учете к концу года, – с 5,5 до 17,2% [3, 4].

Одной из самых тяжелых клинических форм туберкулеза является туберкулез мозговых оболочек (туберкулезный менингит) и центральной нервной системы (ЦНС). Туберкулез – основная причина поражения нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией, среди оппортунистических инфекций он опережает цитомегаловирусную (ЦМВ) инфекцию и церебральный токсоплазмоз [2].

Туберкулезный менингит, диагностированный на ранних стадиях, до вовлечения в процесс глубоких отделов мозга, в большинстве случаев излечим. Своевременным следует считать выявление туберкулезного менингита в срок до 10–12 дней, что отмечается лишь в 20–30% случаев и объясняется многообразием клинических и морфологических проявлений поражения [1].

У больных в терминальных стадиях ВИЧ-инфекции часто имеет место молниеносное течение туберкулёзного менингита, что сокращает время для проведения диагностики и начала полноценного лечения. Диагностика туберкулёзного менингита у больных ВИЧ-инфекцией представляет значительные трудности, связанные с атипичной клинической картиной и нехарактерными изменениями состава ликвора. При этом дифференциально-диагностический ряд увеличивается за счёт ВИЧ-ассоциированных заболеваний, вызванных дру-

гими оппортунистическими инфекциями (цитомегаловирусной, токсоплазмозом, вирусом Эпштейна – Барр, криптококком, грибами рода *Candida*, нетуберкулёзными микобактериями и т. д.), нередко диагностируются поражения смешанной этиологии [1].

При туберкулезном менингите на фоне ВИЧ-инфекции характеристики ликвора зачастую не соответствуют классическим, например, определяются нормальные показатели белка и глюкозы. В ряде случаев это связано с тем, что в общей лечебной сети до установления туберкулезной этиологии менингита больные получают антибактериальные препараты, обладающие туберкулостатической активностью (фторхинолоны, аминогликозиды), и глюкокортикоидную терапию [2].

Решающим в ранней диагностике туберкулезной этиологии поражения является выполнение люмбальной пункции при первых проявлениях менингеальной симптоматики с обязательным исследованием ликвора на микобактерии туберкулеза (МБТ) и их генетические маркеры. Исследование ликвора способом полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет выявить генетические маркеры возбудителя туберкулеза – дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) МБТ. Поскольку анализируется материал, полученный из закрытой серозной полости, положительный результат ПЦР является достоверным и высокоспецифичным (в отличие от ПЦР исследования мокроты). Достоинством ПЦР в сравнении с культуральными способами является быстрота получения результата, в то время как на проведение пробы требуется всего несколько часов, кроме того, методика позволяет выявлять генетические маркеры лекарственной устойчивости МБТ к основным противотуберкулёзным препаратам [1, 2].

Материалы и методы. В условиях 6-го отделения городской туберкулезной больницы № 2 Санкт-Петербурга в течение 2017 и 2018 гг. пролечено 66 пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией и туберкулезным поражением мозговых оболочек и ЦНС.

Среди пациентов преобладали мужчины – 43 (65,2%) человека. Больных с впервые выявленным туберкулезом было 49 (74,2%) человек, с рецидивами и хроническими формами туберкулеза – 17 (25,8%). Средний возраст составил 32,6 ± 3,8 года (все лица трудоспособного возраста).

По социальным характеристикам пациенты распределились следующим образом: работающие – 9 (13,6%) человек, неработающие – 57 (86,4%), инвалиды по туберкулезу – 4 (6,1%), лица, ранее отбывавшие наказание в местах лишения свободы (МЛС), – 48 (72,7%). Вредные привычки имели все обследованные пациенты: продолжали активно употреблять психоактивные вещества (ПАВ) 52 (78,8%) человека, злоупотребляли алкоголем – 43 (65,2%), курили – 60 (90,1%).

В течение 3 дней после поступления в стационар всем пациентам выполнялась люмбальная пункция. Исследование спинномозговой жидкости включало клинический анализ (определение цитоза и клеточного состава), биохимический анализ (определение количества белка, уровня глюкозы и хлоридов), постановку белково-осадочных проб. Исследование ликвора на наличие инфекционных агентов обязательно предполагало микроскопическое исследование с окраской на кислотоустойчивые бактерии, ПЦР-исследование на наличие ДНК МБТ, посев на плотные и жидкие питательные среды для выявления роста МБТ, посев на неспецифическую флору, определение чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, туберкулез мозговых оболочек и ЦНС в 97% случаев сопровождается туберкулезом органов дыхания, т. е. специфический процесс носит генерализованный характер. При этом туберкулез внутригрудных лимфатических узлов диагностирован у 28 (42,4%) пациентов, диссеминированный туберкулез – у 18 (27,3%), инфильтративный туберкулез – у 15 (22,7%), казеозная пневмония – у 5 (7,6%) пациентов. У 42 (63,6%) пациентов диагностированы другие внелегочные локализации поражения: туберкулез мочеполовой системы и абдоминальный туберкулез (специфическое поражение кишечника и мезентериальных лимфатических узлов).

Начало заболевания у 45 (68,2%) пациентов было подострым с продромальным периодом от 4 до 12 дней, у остальных имело место острое начало, при котором в течение 1–2 дней развивалась выраженная симптоматика поражения мозговых оболочек. В продромальном периоде у всех пациентов отмечались головная боль, общая слабость, недомогание, снижение работоспособности, повышение температуры тела, тошнота или рвота. Ранними симптомами заболевания в 25 (37,9%) случаях были неврологические расстройства в виде онемения конечностей, языка, парестезии, ухудшение зрения, тремора.

Симптомы раздражения мозговых оболочек определялись у 63 (95,5%) человек, ригидность затылочных мышц – в 100% случаев, положительный симптом Кернига – у 59 (89%) пациентов, симптомы поражения черепно-мозговых нервов – у 21 (31,8 %), поражение вещества головного мозга диагностировано у 35 (53 %) пациентов.

У 45 (68,2%) пациентов выявлено снижение содержания глюкозы в ликворе, у 59 (89,4%) – повышение содержания белка, у 10 (15,6%) – цитоз на уровне верхней границы нормальных значений, ДНК МБТ способом ПЦР – у 31 (47%) пациента (табл.).

Пациентам с впервые выявленным туберкулезом без данных о лекарственной чувствительности возбудителя назначались противотуберкулезные препараты основной группы в соответствии со стандартными режимами (I и III). У половины пациентов выявлена лекарственная устойчивость МБТ: множественная – у 19 (28,8%) пациентов, широкая – у 14 (21,2%), что требовало назначения резервных препаратов. При отсутствии клинического улучшения после проведения этиотропной терапии в течение 3–4 дней резервные препараты назначались вне зависимости от данных о лекарственной устойчивости МБТ. Всем пациентам внутривенно вводились глюкокортикоидные препараты. Для купирования отёка головного мозга и гидроцефалии важным компонентом являлась дегидратационная терапия.

Таблица

Показатели спинномозговой жидкости у обследованных больных

Показатель	Частота выявления, абс. (%)
Повышение давления в спинномозговом канале	56 (84,8)
Изменение прозрачности (опалесцирование)	29 (43,9)
Изменения цвета (ксантохромия)	35 (53)
Клеточный состав: нейтрофильно-лимфоцитарный; лимфоцитарный	16 (24,2) 50 (75,6)
Содержание белка: до 0,3 г/л; до 0,6 г/л; до 2,3 г/л	12 (18,2) 45 (62,2) 9 (13,6)
Снижение уровня глюкозы в ликворе	58 (87,9)
ДНК МБТ	31 (46,9)

Летальность обследованных пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией и туберкулезным менингоэнцефалитом, составила 47,7%, при этом она обратно коррелировала с содержанием в крови CD4-лимфоцитов (рис. 1). У больных без существенных нарушений иммунного статуса (количество CD4 – более 400 клеток) летальность составила 22,9%, в то время как у больных с резким снижением уровня CD4 (менее 100 клеток) – 72,4%.

В качестве примера особенностей клиники и диагностики туберкулезного менингоэнцефалита у пациента, инфицированного вирусом иммунодефицита человека, приводим клинический случай. Больной М., 33 года, туберкулезом ранее не болел. Около 6 месяцев назад освободился из МЛС, не работал, являлся активным потребителем ПАВ. ВИЧ-инфекция выявлена около 10 лет назад. Курсы высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) проходил нерегулярно.

Заболел остро, после переохлаждения. Отметил повышение температуры тела до 39°С, появление озноба, потливости, головной боли, сухого кашля. На второй день присоединилась рвота после приема пищи, головные боли значительно усилились.

Принимал жаропонижающие препараты с кратковременным улучшением состояния, за медицинской помощью не обращался. Через 7 дней от начала заболевания появились зрительные галлюцинации, родственниками вызвана бригада скорой помощи, больной доставлен в инфекционное отделение городской больницы с диагнозом направления «серозный менингит».

При поступлении состояние тяжелое, повышение температуры тела до 39,5° С, резко выражены менингеальные симптомы. Выполнена люмбальная пункция, получены следующие характеристики ликвора: бесцветный, прозрачность сохранена, цитоз – 765 кл/мкл, 98% клеток представлены лимфоцитами. Содержание белка – 2,65 г/л, глюкозы – 1,2 ммоль/л. В ликворе с использованием ПЦР обнаружены генетические маркеры МБТ с устойчивостью к изониазиду и рифампицину. При компьютерной томографии органов грудной полости выявлены признаки милиарной диссеминации в легких, рекомендован перевод в специализированный стационар.

Госпитализирован в отделение реанимации туберкулезной больницы. Состояние при поступлении крайне тяжелое, угнетение сознания до уровня сопора, резко выражены менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, симптомы Брудзинского), левосторонний птоз. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены очаговые поражения печени и селезенки, увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов до 2–2,5 см. Содержание CD-4 в периферической крови – 38 кл/мкл.

Назначена этиотропная терапия с учетом лекарственной устойчивости МБТ, инфузионная, глюкокортикоидная, дезинтоксикационная терапия. Несмотря на проводимое лечение, тяжесть состояния пациента прогрессивно нарастала, на третий день после госпитализации констатирована смерть.

Клинический диагноз. Основное заболевание: ВИЧ-инфекция, 4В стадия, прогрессирование на фоне нерегулярного приема ВААРТ. Генерализованный туберкулез: туберкулезный менингит, ПЦР МБТ (+). Милиарный туберкулез легких в фазе инфильтрации МБТ (–). Абдо-

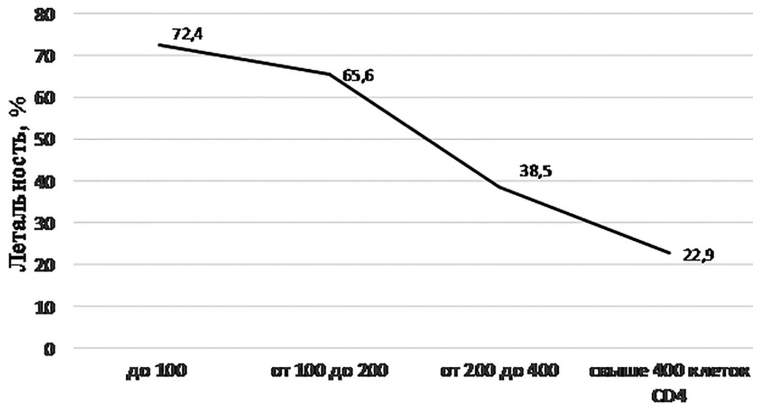

Рис. 1. Летальность ВИЧ-инфицированных пациентов, страдающих туберкулезом ЦНС, в зависимости от иммунного статуса

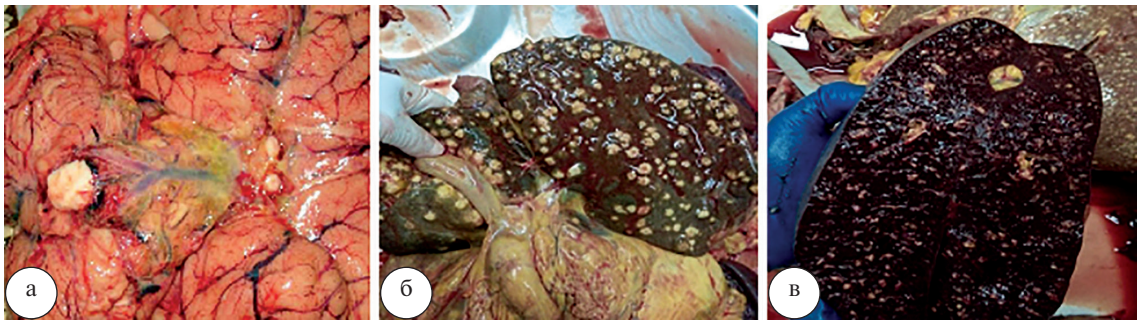

Рис. 2. Генерализованный туберкулез: а – туберкулезный лептоменингит; б – туберкулез печени; в – туберкулез селезенки

минальный туберкулез: туберкулез печени, селезенки, внутрибрюшных лимфатических узлов.

Фоновые заболевания: зависимость от ПАВ. Хронический вирусный гепатит В и С.

Осложнения: полиорганная недостаточность. Интоксикация. Кахексия.

Патологоанатомический диагноз: ВИЧ-инфекция. Генерализованный туберкулез (рис. 2): туберкулезный лептоменингит (рис. 2а), милиарный туберкулез легких, почек, печени (рис. 2б), селезенки (рис. 2в), туберкулез внутрибрюшных лимфатических узлов.

Выводы

1. Большинство пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулезного менингоэнцефалита имеют социальные факторы риска – отсутствие работы, употребление ПАВ, нахождение в МЛС.

2. Туберкулезный менингоэнцефалит у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, в 97% случаев является осложнением туберкулеза органов дыхания: туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов – 42,4%, диссеминированного туберкулеза легких – 27,3%, инфильтративного туберкулеза легких – 22,7%, казеозной пневмонии – 7,6%.

3. Наиболее эффективной методикой диагностики туберкулезной этиологии менингоэнцефалита у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, является исследование ликвора способом ПЦР.

4. Летальность ВИЧ-инфицированных пациентов при туберкулезном менингоэнцефалите составляет 47,7%.

Литература

1. Беляков, Н.А. ВИЧ-инфекция и центральная нервная система / Н.А. Беляков, Т.Н. Трофимова, В.В. Рассохина // Мед. темат. архив. – СПб.: Балт. мед. образовательный центр, 2013. - С. 29-53.

2. Бугакова, С.Л. Туберкулезный менингит. Вопросы патогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и исходов / С.Л. Бугакова. – Астана: Медицина, 2010. – 100 с.

3. Зимина, В.Н. Туберкулёз и ВИЧ-инфекция у взрослых: руководство / В.Н. Зимина, В.А. Кошечкин, А.В. Кравченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 224 с.

4. Нечаева, О.Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / О.Б. Нечаева // Мед. алфавит. – 2017. – Т. 3, № 30 (327). – С. 24–33.

5. Оперативный план по борьбе с ВИЧ-инфекцией. – ВОЗ, 2014. - С. 1–33.

6. Global tuberculosis report 2016 // WHO. – Geneva, 2016. – 214 p.

7. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes (2003) // WHO. – Geneva, 2003. – 40 p.

8. World Health Organization: «Report of Lessons Learn» Workshop on the six ProTEST Pilot Projects in Malawi, South Africa and Zambia // WHO. – Geneva, 2004. – 40 p.

A.A. Milyaev, V.V. Dantsev, A.I. Belova, R.A. Platonova, B.V. Zaretsky, R.D. Muchaidze, V.G. Karpushchenko

Clinical features and diagnosis of tuberculous meningoencephalitis in patients infected with human immunodeficiency virus

Abstract. *The results of a prospective study of 66 patients aged 32,6±3,8 years infected with the human immunodeficiency virus who were treated in an anti-tuberculosis medical organization for tuberculosis meningoencephalitis are presented. Of these, 49 (74,2%) were newly diagnosed with tuberculosis, and 17 (25,8%) had relapses and chronic forms of tuberculosis. According to social characteristics, patients were distributed as follows: working – 9 (13,6%), non-working – 57 (86,4%), disabled people with tuberculosis – 4 (6,1%), persons who previously served their sentences in prison – 48 (72,7%). All the surveyed patients had bad habits: they continued to actively use psychoactive substances – 52 (78,8%) people, abused alcohol – 43 (65,2%), smoked – 60 (90,1%). In 97% of cases, tuberculosis of the meninges and Central nervous system was a complication of respiratory tuberculosis: tuberculosis of the intra-thoracic lymph nodes – 42,4%, disseminated pulmonary tuberculosis – 27,3%, infiltrative pulmonary tuberculosis – 22,7%, and caseous pneumonia – 7,6%. The most effective method for diagnosing the tuberculosis etiology of meningoencephalitis in patients infected with the human immunodeficiency virus is the study of cerebrospinal fluid using a polymerase chain reaction. Deoxyribonucleic acid of Mycobacterium tuberculosis was detected in 31 (47%) patients. The characteristics of the cerebrospinal fluid in the examined patients are presented as follows: a decrease in glucose in 45 (68,2%) patients, an increase in protein in 59 (89,4%), and cytosis at the upper limit of normal values in 10 (15,6%). High mortality rates (47,7%) in patients infected with the human immunodeficiency virus in combination with tuberculosis meningoencephalitis are associated with a high degree of immunosuppression.*

Key words: *tuberculosis, human immunodeficiency virus, Mycobacterium tuberculosis, tuberculosis meningitis, meningoencephalitis, diagnostics, cerebrospinal fluid, polymerase chain reaction, mortality.*

Контактный телефон: 8-911-835-76-96; e-mail: vmeda-nio@mil.ru