

Карсканова С.С.<sup>1,2</sup>, Стерхова Ю.Г.<sup>1</sup>, Долгова Н.А.<sup>1</sup>,  
Гулиева Я.Р.<sup>2</sup>, Набиев Р.М.<sup>2</sup>

УДК 616.314-07- 616.314:614.3  
DOI 10.25694/URMJ.2018.04.121

## Туберкулезные менингиты: трудности диагностики и лечения

1 - ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург; 2 - ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург

Karskanova S.S., Sterchova U.G., Dolgova N.A., Gulieva Y.R., Nabiev R.M.

### Tuberculous meningitis: difficulties in diagnosis and treatment

#### Резюме

Изучены особенности клинического течения, диагностики и лечения менингитов в регионе с высокой распространенностью ВИЧ инфекции у 20 пациентов, проходивших лечение в 5 фтизиатрическом отделении и филиале №1 «Кристалл» ПТД Свердловской области в 2018 году. Установлено, что в 95% наблюдений менингиты развились у больных ВИЧ инфекцией, при этом генерализованный туберкулез выявлен у 83% больных. Непосредственной причиной смерти явились прогрессирование туберкулезного менингита у 22% больных, тяжесть основного заболевания, ВИЧ инфекции – у 28%, прогрессирование смешанной инфекции – у 6%, криптококковой инфекции – у 6%. Лабораторные характеристики ликвора не дают надежной информации об этиологическом агенте. Трудности лечения определяются отсутствием антиретровирусной терапии на момент выявления менингита у большинства (73%) больных, сложностью выделения этиологического агента, высокой распространенностью множественной и широкой устойчивости микобактерии туберкулеза (91%) к противотуберкулезным препаратам.

**Ключевые слова:** туберкулез, менингиты, ВИЧ инфекция, диагностика

#### Summary

In studying patients with clinical course, diagnosis and treatment of meningitis in conditions of high HIV prevalence, in 20 patients treated in 5 TB unit and 1 branch "Kristall" of Beloyarsky, Sverdlovsk region, in 2018, it was established that patients with HIV infection accounted for 95%, 95% died, generalized tuberculosis was detected in 83% of patients, the immediate cause of death was the progression of tuberculous meningitis in 22% of patients, the severity of the underlying disease, HIV infection in 28 %, progression of mixed infection - in 6%, cryptococcal infection - in 6%. Laboratory characteristics of cerebrospinal fluid do not give 100% information about the etiologic agent. Difficulties in treatment are determined by the lack of antiretroviral therapy, the difficulty of detecting the etiologic agent, the high prevalence of multiple and broadest resistance of mycobacterium tuberculosis (91%) to antituberculosis drugs.

**Key words:** tuberculosis, meningitis, HIV infection, diagnosis

#### Введение

В условиях распространяющейся ВИЧ инфекции (по данным ВОЗ около 1% человек в России заражены ВИЧ, 2016), проблема диагностики и лечения менингитов специфической этиологии стоит крайне остро. В подавляющем большинстве случаев у взрослых менингит носит вторичный характер. Так, по данным ГБУЗ СО «ПТД», число пациентов с менингитом туберкулезной этиологии, выявленных и пролеченных в специализированных стационарах г. Екатеринбурга в 2013 году составило 20 случаев, в 2017 году – 26 случаев. Изолированное поражение менингеальных оболочек практически

не встречается. В настоящее время наблюдается рост генерализованных форм, являющихся проявлением вторичных заболеваний на поздних стадиях ВИЧ инфекции, с низким уровнем СД лимфоцитов (менее 300 кл/мкл). Большинство этих пациентов не получают ВААРТ, либо терапия неэффективна. Трудности в оценке клинических симптомов, лабораторных данных, прогрессирование иммуносупрессии, в особенности среди пациентов, не принимающих анитретровирусную терапию, атипичное течение менингоэнцефалита у ВИЧ инфицированных больных определяют неблагоприятный исход заболевания [1, 2, 3].

**Цель работы:** изучение особенностей клинического течения, диагностики, лечения менингитов туберкулезной этиологии в условиях высокой распространенности ВИЧ инфекции.

## Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 20 пациентов с менингоэнцефалитами, проходивших лечение в течение первого полугодия 2018 года в условиях специализированного 5 фтизиатрического отделения и филиала №1 «Кристалл» п. Белоярский, Свердловской области.

Среди пациентов мужчины составили 75% (n=15), женщины – 25% (n= 5). Возраст подавляющего числа пациентов (70% (n=14)) составил 30 – 50 лет, остальные 30% (n= 6) больных были моложе 30 лет.

Изучали рентгенологические данные обследования органов дыхания, результаты исследования мокроты и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на наличие микобактерий туберкулеза методами бактериоскопии, посева и ПЦР, уровень белка, глюкозы, хлоридов, клеточного состава ЦСЖ.

Иммунный статус (количество CD4-лимфоцитов, вирусная нагрузка), стадия ВИЧ инфекции, приверженность и наличие антиретровирусной терапии изучались по этапным эпикризам врачей - инфекционистов.

При летальных исходах патоморфологическое исследование проводили в полном объеме в соответствии с установленным протоколом.

Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрических методов для малых выборок (Манна-Уитни и Уилкоксона), различия полагали значимыми при вероятности ошибки  $p < 0.05$ .

## Результаты и обсуждение

Помимо симптомов менингита, множественность поражения, по данным патологоанатомического заключения, отмечалась у 90% (n=18) пациентов. Значимо преобладали генерализованные поражения (генерализованный туберкулез - 3 локализации и более) - в 78% случаев (n=14). Кроме легких, наиболее часто поражались также печень, почки, позвоночник, внутригрудные и внутрибрюшные лимфатические узлы. Сочетанное поражение (2 локализации) в группе множественных наблюдали у 22% (n=4) пациентов (достоверно преобладали пациенты с генерализованными формами,  $p < 0.05$ ).

При поступлении в стационар легочное поражение трактовалось как диссеминированный туберкулез в 40% случаев (n=8), инфильтративный туберкулез в 30% случаев (n=6), туберкулема в 15% (n=3), очаговый туберкулез легких в 10% (n=2), казеозная пневмония в 5% (n=1). Пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких составили 60% (n=12), с хроническими процессами - 30% (n=6), с рецидивами – 10% (n=2). Бактериовыделение в мокроте подтверждено у 14 человек (70%): у 11 пациентов (55%) методом посева мокроты, у 3 пациентов (15%) – при микроскопии мазка мокроты. Множественная лекарственная устойчивость возбудителя (МЛУ) из числа бактериовыделителей определе-

на у 6 (55%) пациентов, широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – у 4 (36%), полирезистентность – у 1 (9%) пациента. Также в анамнезе имелись данные о ШЛУ и чувствительной культуре по 1 пациенту соответственно, у этих пациентов на момент госпитализации деструктивные изменения в легочной ткани отсутствовали. Высокая доля форм с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий требует формирования индивидуализированных режимов химиотерапии, с учетом проницаемости препаратов через гематоэнцефалический барьер.

ВИЧ инфицированные больные составили 95% (n=19): с 4В стадией – 15 (79%), 4Б – 2 (10,5%), 4А – 2 (10,5%); количество CD4 лимфоцитов кл/мкл у которых составляло: менее 50 – у 10 пациентов (52,5%), 50 – 99 – у 2 пациентов (10,5%), 100 – 199 – у 3 пациентов (16%), 200 – 299 – у 2 пациентов (10,5%), нет данных у 2 (10,5%) больных. Вирусная нагрузка была известна у 9 человек (47%): до 1 тыс. копий – у 2 (22%) больных, в том числе у 1 не определяется; десятки тысяч копий – у 1 (11%), сотни тысяч копий – у 4 (45%), более миллиона копий – у 2 (22%) пациентов. Давность выявления ВИЧ инфекции: менее 1 года – у 6 (32%), 1 – 5 лет - у 4 (21%), 5-10 лет – у 5 (26%), более 10 лет – у 4 (21%) пациентов. На момент госпитализации ВААРТ получали только 37% (n=7) пациентов: из них менее 1 месяца – 2 человека (29%), в течение 2-х месяцев – 1 (14%), 3-х месяцев – 1 (14%). В сроки от 2-х до 4-х лет ВААРТ получали 3 пациента (43%).

Исходы течения менингоэнцефалита были крайне неблагоприятны: умерло 19 пациентов (95%), выписан с клиническим улучшением 1 пациент (5%). В течение первого месяца лечения в стационаре (до 30 к/дней) умерло 13 (65%) больных.

Лабораторные показатели ликвора, исследованного у 11 (55%) пациентов, характеризовались значительным разнообразием и не позволяли однозначно судить о этиологии поражения: наблюдали цитоз 14 - 375 кл в мкл, количество лимфоцитов от 2 до 93%, нейтрофилов 15 – 83%, хлориды 90,6 – 120 ммоль/л (незначительное снижение), глюкоза 0,5 - 2,31 ммоль/л (умеренно снижена), белок 0,9 – 7,5 г/л (умеренно повышен). КУМ (+) в ликворе обнаружены у 2 (18%), криптококк – у 1 больного (9%). ПЦР -исследование ликвора проведено у 5 (45%) пациентов, ДНК МБТ обнаружено только у 1 (20%) пациента.

При патологоанатомическом исследовании генерализованный туберкулезный процесс обнаружен у 72% (n=13), изолированное криптококковое поражение – у 17% (n=3) пациентов, сочетание криптококковой инфекции и туберкулеза у 1 пациента (5,5%), смешанная микобактериальная инфекция в сочетании с микобактериозом (*M. avium intracellulare*) у 1 пациента (5,5%) (рис.1).

Помимо множественности поражения, у 23% пациентов наблюдаются другие вторичные поражения (криптококк, неспецифическая, микобактериальная флора), что выводит туберкулезную этиологию менингита на первый план.

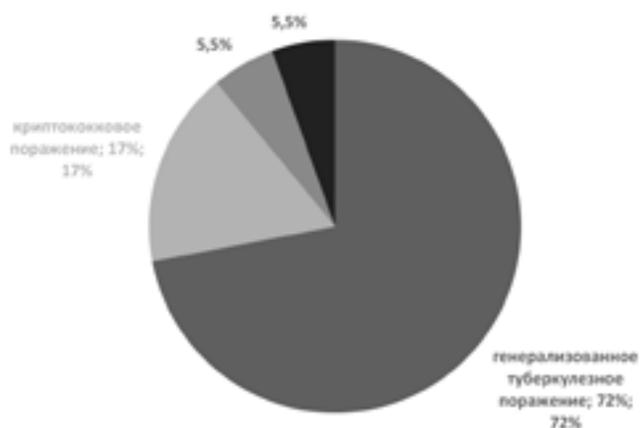


Рисунок 1. Структура коморбидной патологии

Непосредственной причиной смерти (по данным патологоанатомического исследования) у 38% (n=7) явилось прогрессирование генерализованного туберкулеза, у 28% (n=5) – тяжесть основного заболевания (ВИЧ), у 22% (n=4) – прогрессирование туберкулезного менингоэнцефалита, у 6% (n=1) – прогрессирование смешанной микобактериальной инфекции (туберкулез, микобактериоз), также у 6% (n=1) – прогрессирование криптококковой инфекции (рис.2).

Этиологическая диагностика и лечение менингоэнцефалитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией существенно затруднены неоднозначностью клинической и лабораторной картин, трудностями обнаружения возбудителя, в т.ч. наличием состояний, не позволяющих произвести люмбальную пункцию (например, спондилит, осложненный натечным абсцессом, - 5%). Однако основным причинным фактором крайне высокой частоты неблагоприятного исхода туберкулезных менингитов явились тяжесть, распространенность и генерализованный прогрессирующий характер поражений, развившихся у больных поздними стадиями ВИЧ-инфекции [3,4].

Несмотря на существенное снижение уровня CD4-лимфоцитов (менее 50 у половины, менее 300 в 1 мкл. у всех пациентов), подавляющее число пациентов (73%) не принимали ВААРТ, им не проводилась химиопрофилактика туберкулеза, что является фактором неблагоприятного прогноза течения основного (ВИЧ) и вторичных (туберкулез и другие инфекции) заболеваний;

Следует отметить, что отсутствие результатов диспансерного наблюдения, данных о иммунном статусе, проведении профилактических мероприятий свидетельствуют о крайне низкой приверженности пациентов этой категории к взаимодействию с врачами – инфекционистами и соответственно объективной ограниченности необходимых им диагностических и лечебных мероприятий.

Высокая степень лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза (у 91% бактериовыделителей зарегистрирована множественная/широкая (МЛУ/ШЛУ) устойчивость МБТ) определила трудности индивиду-



Рисунок 2. Структура непосредственной причины смерти

ального подбора противотуберкулезных препаратов II-III рядов с учетом их биодоступности при менингитах, а также переносимости с учетом значительной частоты специфического поражения печени и почек.

Одновременное назначение антиретровирусной и противотуберкулезной терапий (особенно в условиях, когда у), показанное в силу тяжести и распространенности поражений, тяжело переносится пациентами в связи с высокой лекарственной нагрузкой, побочными эффектами, развитием синдрома восстановления иммунного ответа. У 57% принимавших ВААРТ длительность лечения составляла менее 3х месяцев; профилактическую противотуберкулезную химиотерапию в анамнезе не получал ни один из пациентов.

Непосредственными причинами смерти по данным патологоанатомических заключений у данной группы больных определены прогрессирование инфекционных поражений туберкулезной (генерализованного характера), криптококковой, микобактериальной этиологии как проявление тяжести и прогрессирующего течения ВИЧ-инфекции [4], что подтверждает многокомпонентность и сложность танатогенеза у таких пациентов.

## Заключение

Проблема туберкулезных менингитов в условиях возрастающей распространенности ВИЧ инфекции является клинически значимой. Развитие туберкулезного менингита практически во всех наблюдаемых нами случаях являлось отражением генерализации туберкулезного процесса у больных с поздней стадией ВИЧ инфекции и, как правило, в отсутствие или неполноценности ВААРТ. Значительная тяжесть состояния и неблагоприятные исходы лечения обусловлены полиорганностью туберкулезного поражения и присоединением других вторичных инфекций, в связи с чем протоколы госпитальной тактики ведения должны предусматривать дополнительные мероприятия, направленные на выявление, этиологическую диагностику и лечение вторичной коморбидной патологии, профилактику расширения ее спектра. Необходимо отметить, что основным приоритетом решения проблемы

туберкулезных менингитов у взрослых пациентов является качественная, своевременная, полноценная антитривиральная терапия и активные профилактические мероприятия у ВИЧ инфицированных пациентов, в первую очередь проведение профилактической химиотерапии по установленным показаниям. ■

*Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и спонсорской поддержки при планировании и проведении исследования.*

**Карсканова С.С.** - к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ СО «Противотубер-

кулезный диспансер», доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России, г. Екатеринбург, **Стерхова Ю.Г.**, заведующая 5 фтизиатрическим отделением ГБУЗ СО «ПТД», г. Екатеринбург, **Долгова Н.А.** - заместитель начальника филиала по медицинской части филиала №1 «Кристалл» ГБУЗ СО «ПТД», пгт. Белоярский, **Гулиева Я.Р.**, студент УГМУ, г. Екатеринбург, **Набиев Рустам Мехман оглы**, студент УГМУ, г. Ирбит, Автор, ответственный за переписку – Карсканова С.С., г. Екатеринбург, ул. Чапаева, 9А, skarskanova@gmail.com

## Литература:

1. Чугаев Ю.П., Скорняков С.Н., Камаева Н.Г., Гринберг Л.М., Теряева М.В. с соавт. Туберкулез мозговых оболочек у детей и взрослых. Мед.альянс.2015; 3: 24 - 30.
2. Бартлет Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ инфекции. Медицинская школа Университета Джонса Хопкинса, Москва, 2010. 118 с.
3. Вишневецкий А.А., Олейник В.В., Решетнева Е.В., Полякова Н.Г., Диденко Ю.В., Шлешова Н.В. Туберкулезный менингит и менингоэнцефалит у больных туберкулезным спондилитом на фоне Вич-инфекции. Неврологический журнал. 2013. №2. 32-36.
4. Корнилова З.Х., Савин А.А., Вигрянов В.Ю., Зюзя Ю.Р., Алексеева Л.П., Савин Л.А. Особенности течения туберкулезного менингоэнцефалита у больных с поздними стадиями ВИЧ инфекции. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. 12.13-18.