

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ИСХОДОВ ПОРАЖЕНИЯ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ
ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРОВАННЫМ С
ТУБЕРКУЛЕЗОМ, ПО МАТЕРИАЛАМ КРАСНОЯРСКОГО КРАЕВОГО
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ДИСПАНСЕРА**

Омельчук Д.Е.¹, Большакова И.А.¹, Кочнева А.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ
Российской Федерации, Красноярск, e-mail: OmelchukDE@yandex.ru

С целью выявления причин низкой эффективности лечения больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, ассоциированным с туберкулезом в сочетании с поражением центральной нервной системы проведен анализ 69 медицинских карт стационарного больного пациентов, находившихся на лечении в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере. Наиболее частая причина поражения центральной нервной системы у больных инфицированных вирусом иммунодефицита человека, ассоциированным с туберкулезом - туберкулезный менингоэнцефалит. Основная причина низкой эффективности лечения данных больных запоздалая диагностика туберкулеза, что связано как с небрежным отношением пациентов к своему здоровью, так и с недостаточной настороженностью врачей общей лечебной сети в отношении туберкулеза у больных инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Трудности диагностики туберкулезной этиологии поражения центральной нервной системы, у данной категории пациентов связаны с частым отсутствием характерных для туберкулеза изменений состава ликвора. Применение современных методов выявления микобактерий туберкулеза или их генетических маркеров в ликворе позволяет у большинства больных подтвердить туберкулезную этиологию поражения центральной нервной системы, при этом самой высокой чувствительностью обладают молекулярно-генетические методы. Учитывая это, они в обязательном порядке должны применяться при установлении этиологии поражения центральной нервной системы у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. При туберкулезном поражении центральной нервной системы у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, с выраженным иммунодефицитом, характерно частое отсутствие развития специфических для туберкулезного воспаления изменений в ответ на проникновение микобактерий туберкулеза в ткани головного мозга.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, туберкулезный менингоэнцефалит.

**SPECIFICITIES OF CLINICAL PICTURE, DIAGNOSTICS AND OUTCOMES OF
CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN PATIENTS WITH HIV-ASSOCIATED
TUBERCULOSIS BASED ON THE MATERIALS OF KRASNOYARSK TERRITORIAL
TUBERCULOSIS DISPENSARY**

Omelchuk D.E.¹, Bolshakova I.A.¹, Kochneva A.A.¹

¹Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health,
Krasnoyarsk Russia, e-mail: OmelchukDE@yandex.ru

In order to identify the causes of the low effectiveness of treatment in patients infected with the human immunodeficiency virus associated tuberculosis in combination with damage to the central nervous system, an analysis was conducted of 69 inpatient medical records from patients treated at the Krasnoyarsk Regional Tuberculosis Dispensary. The most common cause of damage to the central nervous system in patients infected with the human immunodeficiency virus associated tuberculosis is tuberculous meningoencephalitis. The main reason for the low effectiveness of treatment of these patients is the delayed diagnosis of tuberculosis, which is associated with both the negligent attitude of patients to their health and the lack of vigilance of doctors of the general medical network regarding tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. Difficulties in diagnosing tuberculosis etiology of central nervous system damage in this category of patients are associated with the frequent absence of changes in the composition of cerebrospinal fluid characteristic of tuberculosis. The use of modern methods for detecting Mycobacterium tuberculosis or their genetic markers in the cerebrospinal fluid allows most patients to confirm the tuberculosis etiology of central nervous system damage,

while molecular genetic methods have the highest sensitivity. Given this, they must necessarily be used to establish the etiology of damage to the central nervous system in patients infected with the human immunodeficiency virus. Tuberculosis of the central nervous system in patients infected with the human immunodeficiency virus, with severe immunodeficiency, is characterized by the frequent absence of development of changes specific to tuberculosis inflammation in response to the penetration of *Mycobacterium tuberculosis* into brain tissue.

Keywords: tuberculosis, HIV-infection, HIV-associated tuberculosis, tuberculous meningoencephalitis.

Согласно Государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» в Красноярском крае отмечен самый высокий показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией (вирусом иммунодефицита человека) среди всех регионов Российской Федерации - 94,41 на 100 тыс. населения, что превышает общероссийский показатель в 2 раза. Столь неблагоприятная ситуация по ВИЧ-инфекции оказывает негативное влияние и на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу, что связано с высокой восприимчивостью людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, к данному заболеванию [1-3]. Из-за поражения вирусом клеточного звена иммунитета туберкулез у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, часто протекает атипично, что затрудняет его раннее выявление [4-6]. Кроме этого, у пациентов с выраженным иммунодефицитом часто наблюдается сочетание нескольких вторичных заболеваний, клиника которых, наслаиваясь друг на друга, усугубляет трудности диагностики туберкулеза [7-9]. Выраженная иммуносупрессия клеточного звена иммунитета, вызванная вирусом иммунодефицита человека, способствует лимфогематогенному распространению микобактерий туберкулеза (МБТ) в организме больного и развитию генерализованных форм заболевания. Данные формы туберкулеза характеризуются одновременным поражением нескольких органов, тяжелым клиническим течением и зачастую неблагоприятным исходом. Особенно опасным считается поражение центральной нервной системы - туберкулезный менингоэнцефалит (ТМ), для которого характерно тяжелое клиническое течение и высокая летальность, достигающая 55-60% [10-12]. Столь высокая летальность при данной клинической форме туберкулеза связана с запоздалой диагностикой туберкулезной этиологии поражения центральной нервной системы, связанной с атипичной клинической картиной заболевания, нехарактерными изменениями состава ликвора и частым наличием других оппортунистических заболеваний как нервной системы, так и других локализаций [10; 13; 14]. Решающим в диагностике туберкулезной этиологии поражения центральной нервной системы у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, является выявление в ликворе микобактерий туберкулеза и/или их генетических маркеров (ПЦР-тест). Поскольку гематоликворный и гематоэнцефалический барьеры препятствуют попаданию чужеродных веществ в жидкости желудочков головного мозга и спинномозгового канала - даже однократное выявление генетических маркеров МБТ в ликворе (в отличие от ПЦР-исследования мокроты) свидетельствует о туберкулезной этиологии

заболевания, что особенно актуально в настоящее время, когда доля атипичного течения туберкулезного поражения центральной нервной системы у данных больных достигает 40% случаев [15; 16].

Цель работы: выявить причины низкой эффективности лечения больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, ассоциированным с туберкулезной инфекцией в сочетании с поражением центральной нервной системы.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 69 пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, которые находились на стационарном лечении в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере (КГБУЗ «ККПТД № 1») в 2020-2022 годах по поводу впервые выявленного туберкулеза органов дыхания в сочетании с поражением центральной нервной системы. Исследование носило ретроспективный, когортный характер.

Диагноз «туберкулез» устанавливался центральной врачебной комиссией КГБУЗ «ККПТД № 1». Диагноз «ВИЧ-инфекция» устанавливался врачом-инфекционистом Красноярского краевого Центра профилактики и борьбы со СПИД. Поражение центральной нервной системы диагностировалось врачом-неврологом. Также при анализе данных учитывались результаты патологоанатомического вскрытия.

При поступлении в стационар пациентам проводилось комплексное обследование, в соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых», год утверждения 2020. Для выявления микобактерий туберкулеза в мокроте, промывных водах бронхов, ликворе и при необходимости и в других биологических жидкостях применялись следующие методы: люминесцентная микроскопия, молекулярно-генетические методы (ПЦР-тест), посев на плотную питательную среду Левенштейна - Йенсена и жидкую питательную среду в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960. Кроме этого, проводился анализ ликвора на выявление ДНК следующих оппортунистических инфекций: токсоплазма, криптококкоза, вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса и *candida albicans*.

При отсутствии противопоказаний при поступлении в стационар и по показаниям в динамике выполнялась спинномозговая пункция. Перед проведением пункции проводился осмотр глазного дна и определение уровня глюкозы крови.

Данные представлены в виде абсолютных, относительных и средних величин. Для сравнения достоверности различий в группах использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. При обнаружении значимых различий определяли отношения шансов (ОШ) и рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение. Возраст пациентов колебался от 29 до 54 лет, с преобладанием возрастной группы до 45 лет (53 человека, или 76,8%). Средний возраст составил $37 \pm 1,8$ года. Мужчин – 51/69 (73,9%), женщин – 18/69 (26,1%). Большинство жители города – 47/69 (68,1%). В сельской местности проживало 22/69 (31,9%) больных.

Несмотря на то, что все больные были трудоспособного возраста, работали из них только 3/69 человека (4,3%), 59/69 не работали (85,55%), 1/69 (1,45%) безработный и 6/69 (8,7%) были инвалидами.

Злоупотребляли алкоголем 19/69 (27,5%) пациентов, употребляли психоактивные вещества – 23/69 (33,3%), курили – 41/69 (59,4%). Не имели вредных привычек только 6/69 (9,5%) больных.

У 51/69 больного (73,9%) ВИЧ-инфекция была выявлена до поступления в КГБУЗ «ККПТД № 1», по поводу чего они находились на диспансерном учете в Красноярском краевом Центре профилактики и борьбы со СПИД от 2 до 15 лет. У 18/69 пациентов (26,1%) ВИЧ-инфекция выявлена впервые – при обследовании в противотуберкулезном диспансере. Из 51 больного, состоящих на учете в центре СПИД, 32 (62,7%) диспансер не посещали, а 38 уклонялись от проведения антиретровирусной терапии. Таким образом, на момент выявления туберкулеза подавляющее большинство пациентов – 56 из 69 (81,2%) антиретровирусную терапию не получали, что способствовало прогрессированию туберкулезного процесса.

После дообследования у всех больных врачом-инфекционистом диагностирована ВИЧ-инфекция 4В, стадия вторичных заболеваний, фаза прогрессирования.

Количество CD4-лимфоцитов при поступлении в стационар определено у 65 больных, у 4 пациентов данный показатель не определен из-за краткосрочности пребывания в стационаре. Уровень CD4-лимфоцитов при поступлении в стационар у исследуемых больных представлен в таблице 1.

Таблица 1

Уровень CD4+-лимфоцитов (кл/мкл) у исследуемых больных при поступлении в стационар

CD4+- лимфоциты, клеток/мкл	500 и более	350 – 499	200 – 349	50 – 199	< 50	Всего
Кол-во пациентов	1	1	6	32	25	65
%	1,5	1,5	9,2	49,3	38,5	100

Как видно из таблицы 1, у подавляющего большинства пациентов (57/65 (87,7%)) туберкулезный процесс возник на фоне тяжелого иммунодефицита (содержание CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл), а нормальный иммунный статус определен только у одного больного. Среднее значение содержания CD4 клеток составило 82,7 кл/мкл, медиана 63 кл/мкл.

Профилактическое флюорографическое обследование в положенные сроки (1 раз в 6 месяцев) проходили только 9/69 (13,0%) человек. У остальных 60/69 (87,0%) больных сроки прохождения профилактического флюорографического обследования были нарушены. Не проходили обследование менее 1 года 4/69 (5,8%) человека, от 1 до 2-х лет – 32/69 (46,5%), 3-5 лет – 11/69 (15,9%), более 5 лет – 13/69 (18,8%) человек.

У всех пациентов туберкулез выявлен при обращении за медицинской помощью в лечебные учреждения общей лечебной сети с симптомами интоксикации, или острого воспалительного респираторного заболевания, или поражения центральной нервной системы. Несмотря на наличие симптомов, подозрительных на туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией, сразу при обращении туберкулезный процесс заподозрен только у 23/69 (33,3%) пациентов. Остальные 46 человек были госпитализированы в стационары общего профиля, где находились на лечении от 4 до 66 дней (средний койко-день $21,1 \pm 18,3$) с подозрением на внебольничную пневмонию – 34/69 (49,4%) больных, инфекция COVID-19 – 7/63 (11,1%), ишемический инсульт и острый менингоэнцефалит - по 5/69 (7,2%) пациентов. В связи с этим в течение первых двух недель от появления первых симптомов поражения центральной нервной системы ни один больной из исследуемой группы не был переведен на лечение в противотуберкулезный диспансер, спустя 3–4 недели - 39/69 (56,5%) человек, остальные 30/69 (43,5%) - спустя месяц. В связи с этим 56/69 (81,2%) больных поступили в противотуберкулезный стационар в тяжелом состоянии, 10/69 (14,5%) из них находились в состоянии сопора или комы. Состояние средней степени тяжести определено у 8/69 (11,65%) пациентов, удовлетворительное у 5/69 (7,2%).

У 50/69 (72,5%) пациентов туберкулез был диагностирован впервые, у 18/69 (26,0%) выявлен рецидив туберкулеза, ранее болевший – 1/69 (1,5%). У всех больных диагностирован туберкулез органов дыхания, со значительным преобладанием диссеминированного туберкулеза легких над другими формами – 61/69 (88,4%), инфильтративный туберкулез легких – 7/69 (10,15%), милиарный туберкулез – 1/69 (1,45%). Туберкулезный процесс в легких у большей части пациентов имел распространенный характер (тотальное и субтотальное поражение у 58/69 (84,1%)), а по характеру преобладала мелкоочаговая диссеминация - 41/58 (70,7%). Распад легочной ткани наблюдался у 18/69 (26,1%). МБТ в мокроте или промывных водах бронхов выявлены у 47/69 (68,1%) человек: методом люминесцентной микроскопии у

26/69 (37,7%), посевом на твердые питательные среды у 37/69 (53,6%), посевом на жидкие питательные среды у 33 из 55 (60%). ПЦР-тест на ДНК МБТ был положительным у 40 из 65 (61,5%) обследованных (табл. 2).

Таблица 2

Чувствительность ПЦР-теста по сравнению с люминесцентной микроскопией, посевом на твердые и жидкие питательные среды при выявлении МБТ в мокроте или промывных водах бронхов у исследуемых больных

Метод выявления МБТ	МБТ (+)		МБТ (-)		χ^2	ОШ	ДИ	p	Время ожидания результата (дни)	
	Абс. число	%	Абс. число	%					Пол.	Отр.
ПЦР-тест	40	61,5%	25	38,5%	-	-	-	-	2-3	2-3
ЛМ	26	37,7%	43	64,3%	7.622	2.646	1.317– 5.317	0,006	2-3	2-3
Посев ТПС	37	53,6%	32	46,4%	0.858	1.384	0.695– 2.754	0,355	26	90
Посев ЖПС	33	60%	22	40%	0.030	1.067	0.511– 2.225	0,864	14	46

Примечание: ЛМ – люминесцентная микроскопия, ТПС – твердые питательные среды, ЖПС – жидкие питательные среды, χ^2 - χ^2 Пирсона, ОШ – отношение шансов, ДИ - 95% доверительный интервал.

Как видно из таблицы 2, самой большей чувствительностью в отношении выявления МБТ или их генетических маркеров в мокроте или промывных водах бронхов больных туберкулезом органов дыхания обладает ПЦР-тест - 61,5%. Чувствительность ПЦР-теста на 23,8%, а шанс положительного результата в 2,6 раза выше люминесцентной микроскопии. Статистически значимых различий в чувствительности между ПЦР-тестом и посевом на твердые и жидкие питательные среды не выявлено, но при этом результат при ПЦР-тесте получали значительно быстрее, чем при культуральных методах исследования (табл. 2). Учитывая эти данные, ПЦР-тест должен в обязательном порядке применяться при диагностике туберкулеза органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов как высокочувствительный и «быстрый» тест.

При сравнении чувствительности между посевом на твердые (53,6%) и жидкие (60%) питательные среды статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$, χ^2 0.506,

ОШ=0.771, 95% ДИ 0.376-1.580), но при посеве на жидкие питательные среды положительный результат получали в среднем на 12, а отрицательный на 44 дня раньше (табл. 2), что значительно улучшает диагностику туберкулеза.

Лекарственная устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам выявлена у 38/69 (55,1%) человек или 80,9% (38/47) от бактериовыделителей, с преобладанием предширокой лекарственной устойчивости – 21/69 (30,4%), что составило 55,3% (21/38) от больных с лекарственной устойчивостью. Множественная лекарственная устойчивость выявлена у 5/69 (7,2%), рифампицин-резистентность – 11/69 (15,9%), устойчивость к изониазиду – 1/69 (1,45%).

Кроме туберкулеза органов дыхания у 57/69 (82,6%) больных выявлено туберкулезное поражение и других локализаций, что свидетельствует о генерализации туберкулезного поражения. Кроме легких, туберкулезным процессом поражались: центральная нервная система – 49/69 (71,0%), селезенка – 17/69 (24,6%); печень, мочевыделительная система по 15/69 (21,75%); внутригрудные лимфоузлы – 6/69 (8,7%); позвоночник, периферические лимфоузлы по 4/69 (5,8%); плевра, кишечник, внутрибрюшные лимфоузлы по 2/69 (2,9%); перикард, миокард, брюшина, гортань, вульва по 1/69 (1,45%).

Кроме туберкулезного поражения у 34/69 (49,3%) человек диагностирован хронический вирусный гепатит С, у 3/69 (4,3%) - хронический вирусный гепатит В, по 1 случаю саркома Капоши, опоясывающий герпес и кандидозный эзофагит.

Как отмечено выше, туберкулезная этиология поражения центральной нервной системы установлена у 49/69 (71,0%) больных (табл. 3).

Этиология поражения центральной нервной системы у исследуемых больных представлена в таблице 3.

Таблица 3

Этиология поражения центральной нервной системы у исследуемых больных при поступлении в Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер

Этиология поражения центральной нервной системы	Абс. число	%
Туберкулезная этиология	45	65,2
Туберкулезная этиология + цитомегаловирусная инфекция	4	5,8
Криптококковая этиология	2	2,9
Herpes-zoster	1	1,45
Этиология не установлена	17	24,65
Всего	69	100

Как видно из таблицы 3, туберкулезная этиология поражения центральной нервной системы установлена у 49/69 (71,0%) больных, что не противоречит литературным данным [11]. У 4 пациентов туберкулезное поражение центральной нервной системы сочеталось с цитомегаловирусной инфекцией. Криптококковая этиология заболевания выявлена у 2 больных, у одного пациента - Herpes-zoster, а у 17 этиология поражения центральной нервной системы не установлена.

Начало развития поражения центральной нервной системы у исследуемых больных чаще носило подострый характер – 42/69 (60,9%), острый у 25/51 (36,2%), и у 2 пациентов отмечено малосимптомное начало (2,9%). Только у 6 человек процесс был выявлен на стадии базилярного менингита, а у остальных 63/69 пациентов (91,3%) – при поступлении в Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер выявлено поражение вещества головного мозга, менингоэнцефалит, что свидетельствует о позднем выявлении поражения центральной нервной системы и является фактором, повышающим риск летального исхода. Клиническая картина заболевания отличалась большим полиморфизмом. Наиболее частыми жалобами и клиническими проявлениями заболевания были: общая слабость – 69 (100%), кашель – 50/69 (72,5%), повышение температуры тела - 48/69 (69,6%), снижение массы тела - 35/69 (50,7%), менингеальные знаки 56/69 (81,2%), поражение черепно-мозговых нервов – 16/69 (23,2%), мышечная слабость – 11/69 (15,9%), гемипарез – 8/69 (11,6%), тошнота, рвота – 7/69 (10,1%), головокружение – 6/69 (8,7%), психомоторное возбуждение – 4/69 (5,8%). Компьютерная томография головного мозга выполнена у 36/69 (52,2%) пациентов. Очаговые поражения головного мозга выявлены у 14 человек, признаки острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу – 12, признаки наружной гидроцефалии – 6, зоны пониженной плотности – 4.

Спинномозговая пункция с целью уточнения диагноза была выполнена у 66 пациентов. Перед проведением пункции в обязательном порядке проводился осмотр глазного дна и определение уровня глюкозы крови. Двоим больным спинномозговая пункция не проводилась из-за наличия противопоказаний, одному из-за отказа от манипуляции.

Проведен анализ состава ликвора у пациентов с ТМ. Лимфоцитарный характер ликвора выявлен только у 16 больных из 44 (36,4%), а у остальных 28 он носил нейтрофильный или нейтрофильно-лимфоцитарный характер. Плейоцитоз выше 100 клеток наблюдался у 19/44 (43,2%) человек, от 50 до 99 клеток у 7/44 (15,9%), от 7 до 49 клеток у 14/44 (31,8%) у 4/44 (9,1%) в пределах нормы. Среднее значение цитоза составило 276 клеток, а медиана – 64 клетки. Содержание сахара в ликворе у 12/44 (27,3%) больных было в пределах нормы, у остальных 32/44 (72,7%) снижено от 1,89 ммоль/л до 0,24. Среднее значение сахара в ликворе

составило 1,66 ммоль/л, медиана 1,51 ммоль/л. Содержание белка у всех 44 исследуемых было выше нормы: среднее значение 2,1 г/л (колебания от 0,33 до 6,73 г/л). Содержание хлоридов ниже нормы у 42/44 (95,5%) пациентов, у одного в пределах нормы и еще у одного выше нормы. Таким образом, можно сделать заключение, что практически у половины больных с туберкулезным поражением центральной нервной системы имелись отклонения от характерных изменений состава ликвора.

Среди пациентов, у которых диагностирован туберкулезный менингоэнцефалит и которым проведена люмбальная пункция, возбудитель туберкулеза в ликворе идентифицирован у 36/48 (75%). Чувствительность методов выявления МБТ или их ДНК в ликворе была следующая: люминесцентная микроскопия – 14,6% (7/48), ПЦР-тест для обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза – 65,1% (28/43), посев на твердую питательную среду – 43,75% (21/48), посев на жидкую питательную среду – 53,1% (17/32) (табл. 4).

Таблица 4

Чувствительность ПЦР-теста по сравнению с люминесцентной микроскопией, посевом на твердые и жидкие питательные среды при выявлении МБТ в ликворе у исследуемых больных

Метод выявления МБТ	МБТ (+)		МБТ (-)		χ^2	ОШ	ДИ	р	Время ожидания результата (дни)	
	Абс. чис.	%	Абс. чис.	%					Пол	Отр
ПЦР-тест	28	65,1	15	34,9	-	-	-	-	2-3	2-3
ЛМ	7	14,6	41	85,4	24.471	10.933	3.951-30.252	0,001	2-3	2-3
Посев ТПС	21	43,75	27	66,25	4.166	2.400	1.028-5.602	0.042	26	90
Посев ЖПС	17	53,1	15	46,9	1.099	1.647	0.646-4.198	0.295	14	46

Примечание: ЛМ – люминесцентная микроскопия, ТПС – твердые питательные среды, ЖПС – жидкие питательные среды, χ^2 - χ^2 Пирсона, ОШ – отношение шансов, ДИ - 95% доверительный интервал.

Эти данные показывают, что наибольшей чувствительностью идентификации возбудителя туберкулеза в ликворе обладает ПЦР-тест (табл. 4). Он на 50,5% чувствительней

люминесцентной микроскопии и на 21,25% посева на твердые питательные среды. Шанс положительного результата при ПЦР-тесте в 10,9 раза выше, чем при люминесцентной микроскопии и в 2,4 раза выше, чем при посеве на твердые питательные среды. Статистически значимых различий в чувствительности между ПЦР-тестом и посевом на жидкие питательные среды не выявлено, но при этом результат при ПЦР-тесте получали значительно быстрее. Эти данные убедительно говорят о том, что молекулярно-генетические методы обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза должны в обязательном порядке применяться при исследовании ликвора с целью уточнения этиологии менингита как «быстрый» тест.

Статистически значимых различий в чувствительности между посевом на твердые и жидкие питательные среды не выявлено – 9,35% ($p > 0,05$, $\chi^2 0.677$, ОШ=0.686, 95% ДИ 0.279-1.685), но при посеве на жидкие питательные среды положительный результат получали в среднем на 7,3 дня раньше, что очень важно для диагностики туберкулезной этиологии поражения центральной нервной системы, так как результат лечения значительно зависит от своевременного назначения противотуберкулезной терапии.

Исход поражения центральной нервной системы у исследуемых больных характеризовался высокой летальностью: из 69 пациентов умерло 47, что составило 68,1%. Среди пациентов с туберкулезным поражением центральной нервной системы летальность оказалась немного выше – 69,4% (из 49 человек с туберкулезным поражением центральной нервной системы умерло 34). Среди больных с не туберкулезным поражением центральной нервной системы летальность составила 65% (из 20 человек умерло 13). Основная причина смерти – отек головного мозга - 39/47 (83,0%), прогрессирование основного заболевания (ВИЧ-инфекции и туберкулеза) – 5/47 (10,6%), легочно-сердечная недостаточность – 3/47 (6,4%).

Проведен анализ гистологической картины тканей головного мозга с туберкулезным менингоэнцефалитом. Характерные для туберкулезного воспаления изменения (туберкулезные гранулемы или очаги казеозно-некротического характера) выявлены у 14 из 34 умерших (41,2%), полиморфноклеточная инфильтрация – у 9/34 (26,5%), лимфоцитарная инфильтрация – у 7/34 (20,6%), участки некроза с нейтрофильной инфильтрацией – 2/34 (5,9%), участки некроза с лимфоцитарной инфильтрацией – 2/34 (5,9%). При этом у 3 человек из 6, без идентификации возбудителя туберкулеза в ликворе, гистологическая картина имела специфические черты туберкулезного воспаления – очаги казеозного некроза.

Эти данные свидетельствуют о том, что при туберкулезном поражении центральной нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией и выраженном иммунодефиците характерно частое отсутствие развития специфических для туберкулезного воспаления изменений в ткани головного мозга.

Выводы

1. Основная причина низкой эффективности лечения больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, ассоциированным с туберкулезом в сочетании с поражением центральной нервной системы, в том числе и с туберкулезным менингоэнцефалитом, - запоздалая диагностика туберкулеза, что связано как с небрежным отношением пациентов к своему здоровью, так и с недостаточной настороженностью врачей общей лечебной сети в отношении туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией.

2. Трудности диагностики туберкулезной этиологии поражения центральной нервной системы у данной категории пациентов связаны с частым отсутствием характерных для туберкулеза изменений состава ликвора.

3. При туберкулезном поражении центральной нервной системы у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, с выраженным иммунодефицитом, характерно частое отсутствие развития специфических для туберкулезного воспаления изменений в ответ на проникновение микобактерий туберкулеза в ткани головного мозга.

4. Применение современных методов выявления микобактерий туберкулеза или их генетических маркеров (посев на жидкие питательные среды, ПЦР-тест) в ликворе позволило у 75% больных подтвердить туберкулезную этиологию поражения центральной нервной системы, при этом самой высокой чувствительностью обладают молекулярно-генетические методы: шанс положительного результата при ПЦР-тесте в 10,9 раза выше, чем при люминесцентной микроскопии, и в 2,4 раза выше, чем при посеве на твердые питательные среды.

5. Целесообразно в обязательном порядке осуществлять применение ПЦР-теста с целью установления этиологии поражения центральной нервной системы у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека.

Список литературы

1. Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Наркевич А.А., Гржибовский А.М. 20-летняя динамика смертности от туберкулеза, ВИЧ-инфекции и их вклада в снижение ожидаемой продолжительности жизни населения Красноярского края // Сибирское медицинское обозрение. 2021. № 2. С. 47-53. DOI: 10.20333/2500136-2021-2-47-53.
2. Mendez-Samperio P. Diagnosis of tuberculosis in HIV co-infected individuals: current status, challenges and opportunities for the future // Scandinavian journal of immunology. 2017. Vol. 86. Is. 2. P. 76-82. DOI: 10.1111/sji.12567.

3. Scott L., da Silva P., Boehme C.C., Stevens W., Gilpin C.M. Diagnosis of opportunistic infections: HIV co-infections: tuberculosis // *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2017, Vol. 12. Is. 2. P. 129-38. DOI: 10.1097/COH.0000000000000345.
4. Викторова И.Б., Дегтярева С.Ю., Кулабухова Е.И., Белобородова Е.Н., Зими́на В.Н. Обнаружение *Mycobacterium tuberculosis* в мокроте у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез различными методами (обзор литературы) // *Журнал инфектологии*. 2018. Т.10. № 2. С. 30-38. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-30-38.
5. Бородулина Е. А., Кудлай Д. А., Кузнецова А. Н., Гладунова Е. П., Калашникова Е.В. Использование технологической платформы ELISPOT в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Иммунология*. 2021. № 4. С. 395-402. URL: https://www.immunologiya-journal.ru/en/jarticles_immunology/177.html.
6. Корж Е.В., Лепшина С.М., Гуренко Е.Г., Лебедь Л.В., Атаев О.В. Клиника и лечение туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных лиц // *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2023. Т. 27. № 3. С. 200-202. EDN: SSNXFA.
7. Зими́на В.Н., Микова О.Е., Варецкая Т.А., Оборин Д.А., Дегтярева С.Ю., Сергевнин В.И. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией при использовании современного алгоритма этиологической диагностики заболевания // *Инфекционные болезни*. 2018. Т.16. №1. С. 28-34. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-28-34.
8. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых: А15-А19. 2024. URL: <https://rof-tb.ru/upload/iblock/140/r9ijz6oxq65de3ud5unrvzfaph7hg7wi.pdf>.
9. Pai M., Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress. *European Respiratory Journal*, 2016, Vol. 47. Is. 3. P. 704-706. DOI: 10.1183/13993003.01910-2015.
10. Герасимова А.А., Пантелеев А.М., Мокроусов И.В. ВИЧ-ассоциированный туберкулез с поражением центральной нервной системы (обзор литературы) // *Медицинский альянс*. 2020. Том 8. № 4. С. 25-32 URL: <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2021/01/vich-assocziirovannyj-tuberkulez-s-porazheniem-czentralnoj-nervnoj-sistemy-obzor-literatury.pdf>.
11. Мякишева Т.В., Лапшина И.С. Туберкулезные менингиты у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов // *Туберкулез и болезни лёгких*. 2022. Т. 100. № 6. С. 38-44. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-6-38-44.
12. Бабаева И.Ю., Шевченко А.И., Дудченко Д.В., Толочко К.А., Проманцов В.В., Нартов Е.О. Клинические особенности течения туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных больных // *Consilium Medicum*. 2023. Т. 25. № 9. С. 558-564. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202331. EDN: GMXBEX.

13. Пантелеев А.М., Соколова О.С., Зонова А.В., Пантелеева С.А., Луценко А.В. Характеристики спинномозговой жидкости при туберкулезе центральной нервной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2021. Т. 13. № 1. С. 53-58. DOI: 10.22328/2077-9828-2021-13-1-53-58. EDN: XXRZJD.
14. Фаттахов Р.А. Прогностическая значимость факторов риска развития туберкулезного менингита // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. 2021. № S1. С. 123-125. DOI: 10.7868/S258766782105054X. EDN: PUZCSF.
15. Миляев А.А., Данцев В.В., Белова А.И., Платонова Р.А., Зарецкий Б.В., Мучаидзе Р.Д., Карпущенко В.Г. Особенности клиники и диагностики туберкулезного менингоэнцефалита у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека // Вестник российской военно-медицинской академии. 2020. № 2 (70). С. 55-58.
16. Нехаева Г.В., Мякишева Т.В., Чистякова Н.Г. Трудности диагностики менингитов туберкулезной этиологии у вич-позитивных и вич-негативных пациентов // Смоленский медицинский альманах. 2020. № 1. С. 228-232. EDN: ISKYQT.