



## Туберкулезные менингиты у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов

Т. В. МЯКИШЕВА<sup>1</sup>, И. С. ЛАПШИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Смоленск, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К. Э. Циолковского», г. Калуга, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** изучить эпидемиологические показатели по туберкулезному менингиту (ТМ) в Смоленской и Калужской областях в 2015-2020 гг.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 51 медицинской карты стационарного больного (форма № 003-у) пациентов с ТМ, лечившихся в Смоленской и Калужской областях, за 6-летний период (2015-2020 гг.).

**Результаты.** Доля ТМ достоверно коррелирует с распространенностью ВИЧ-инфекции в обоих регионах ( $r = 0,953, p = 0,140$  и  $r = 0,978, p = 0,095$  соответственно), это дает основание говорить, что ВИЧ-инфекция является основным фактором риска развития ТМ. ТМ чаще болеют мужчины (70,6%) работоспособного возраста (94,1%), неработающие (60,8%), в сочетании с туберкулезом легких (64,7%). Поздняя диагностика ТМ регистрируется в 1/3 случаев, пациентам не выполняется обязательный диагностический минимум обследования. Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией ТМ чаще развивается у мужчин (90%) трудоспособного возраста (100%), не имеющих постоянной работы (80%), на фоне факторов риска (наркомания, гепатит С, пребывание в местах лишения свободы), при длительности ВИЧ-инфекции до 10 лет и рецидиве туберкулеза. Среди ВИЧ-положительных пациентов в 100% случаев регистрируются тяжелое состояние, генерализованные формы туберкулеза, включающие поражение легких со скудным бактериовыделением в мокроте.

**Ключевые слова:** эпидемическая ситуация, туберкулез, менингит, ВИЧ-инфекция

**Для цитирования:** Мякишева Т. В., Лапшина И. С. Туберкулезные менингиты у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 38-44. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-38-44>

## Tuberculosis Meningitis in HIV-Positive and HIV-Negative Patients

T. V. MYAKISHEVA<sup>1</sup>, I. S. LAPSHINA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Kaluga State University Named after K. E. Tsiolkovski, Kaluga, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to study the epidemiological rates of tuberculous meningitis (TM) in Smolensk and Kaluga Oblasts in 2015-2020.

**Subjects and Methods.** 51 medical files (Form no. 003-u) of patients with TM were analyzed, those patients were treated in in-patient settings in Smolensk and Kaluga Oblasts over a 6-year period (2015-2020).

**Results.** The proportion of TM significantly correlates with the prevalence of HIV in 2 Oblasts ( $r = 0.953, p = 0.140$  and  $r = 0.978, p = 0.095$ , respectively), which allows stating that HIV is the main risk factor for the development of TM. Tuberculous meningitis is more common in men (70.6%) of working age (94.1%), unemployed (60.8%), in combination with pulmonary tuberculosis (64.7%). Late diagnosis of TM is registered in 1/3 of cases; patients fail to undergo the mandatory minimum diagnostic examination. Among patients with HIV infection, TM more often develops in men (90%) of working age (100%), who do not have a regular job (80%), against the background of risk factors (drug addiction, hepatitis C, experience of incarceration), duration of HIV infection up to 10 years and recurrence of tuberculosis. Among HIV positive patients, a severe state, generalized forms of tuberculosis, including lung lesions with scanty bacterial discharge in sputum are registered in 100% of cases.

**Key words:** epidemiological situation, tuberculosis, meningitis, HIV infection

**For citations:** Myakisheva T.V., Lapshina I.S. Tuberculosis meningitis in HIV-positive and HIV-negative patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 6, P. 38-44 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-6-38-44>

Для корреспонденции:

Мякишева Татьяна Владимировна  
E-mail: [tatya-myakisheva@yandex.ru](mailto:tatya-myakisheva@yandex.ru)

Correspondence:

Tatiana V. Myakisheva  
Email: [tatya-myakisheva@yandex.ru](mailto:tatya-myakisheva@yandex.ru)

К проблемам туберкулезного менингита (ТМ) относится поздняя диагностика и, как следствие, несвоевременно назначенное лечение, что ведет к неблагоприятным исходам в виде инвалидизации или смерти больных [9]. Проблему диагностики и лечения ТМ нельзя считать решенной и в наши дни при значительно возросшем арсенале диагностических и лечебных возможностей [3, 7]. Ситуация

осложняется постоянным увеличением распространения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией [2, 5, 11].

Туберкулез, сочетающийся с ВИЧ-инфекцией (ТБ+ВИЧ-и), характеризуется высокой частотой возбудителя туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), низкой долей успешного лечения в сравнении с моноинфекци-

онным процессом [4, 5, 10]. В Европейском регионе, по данным Всемирной организации здравоохранения, доля больных, успешно завершивших лечение туберкулеза, в 2018 г. составила 62% при сочетании ТБ+ВИЧ-и, а у больных туберкулезом – 76% [2, 12].

Эпидемиологическая характеристика ТМ в настоящее время освещена недостаточно. В Российской Федерации не ведется сбор статистических данных по этой форме туберкулеза. Только в работах некоторых авторов освещены вопросы эпидемиологии ТМ в различных регионах и в разные временные промежутки. Так, например, в Омской области ТМ в 2009 г. составлял 14,8% от всех случаев внелегочного туберкулеза. С 2010 г. наблюдалось снижение доли пациентов с ТМ до 9,6%, а в 2012 г. количество взятых на учет больных с ТМ увеличилось почти в 2 раза (18,0% от всех пациентов с внелегочными локализациями туберкулеза) [8].

Таким образом, социальная значимость заболевания, разнообразие симптомокомплексов современного ТМ, риск его поздней диагностики, необходимость изучения эпидемиологических аспектов сделали проведение настоящего исследования актуальным.

Цель исследования: изучить эпидемиологические показатели по ТМ в Смоленской и Калужской областях в 2015-2020 гг.

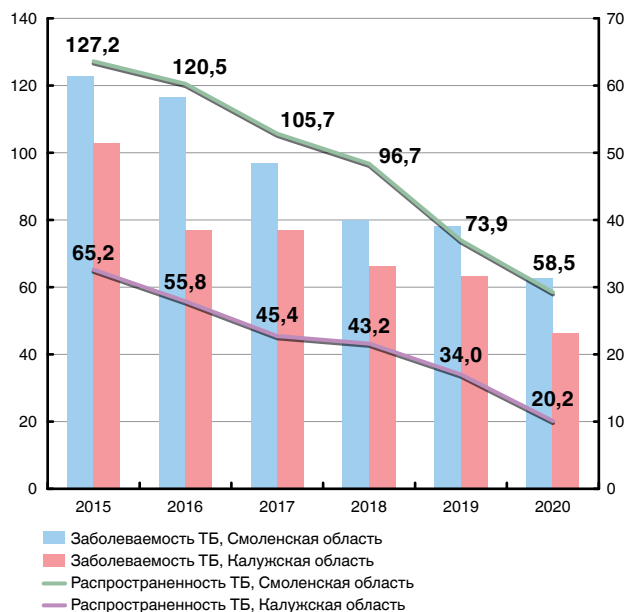
### Материалы и методы

Проанализированы эпидемиологические показатели по заболеваемости, распространенности туберкулеза и ВИЧ-инфекции, а также коинфекции ТБ+ВИЧ-и за 6-летний период (2015-2020 гг.) в двух соседних регионах Центрального федерального округа – Смоленской и Калужской областях. Все результаты оценивали на основании данных статистических форм отчетности 8, 33 и 61 за 2015-2020 гг. Проведен анализ 51 медицинской карты стационарного больного (форма № 003-у) пациентов с ТМ за 2015-2020 гг., находившихся на лечении в областных противотуберкулезных учреждениях и Центрах СПИДа Смоленской и Калужской областей. В ходе анализа оценивали анамнез заболевания, социальный статус пациента, результаты общеклинических методов исследования, рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки, микроскопии, посева и ПЦР-диагностики микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте и спинномозговой жидкости, тесты определения лекарственной чувствительности возбудителя.

Статистическую обработку проводили с использованием компьютерной программы R i386 3.2.2 с подсчетом средней, ошибки средней, доверительных интервалов, точного теста Фишера, корреляционно-регрессионного анализа (коэффициент Пирсона). Уровень наличия статистической значимости при сравнении данных принимали за величину менее 0,05.

### Результаты исследования

Заболеваемость туберкулезом за 2015-2020 гг. в Смоленской области снизилась почти в 2 раза, в Калужской области – в 2,2 раза (рис. 1) и была статистически значимо ниже, чем в Смоленской области ( $M_1 = 36,02 \pm 3,80$ ;  $M_2 = 46,42 \pm 5,41$ ; ДИ<sub>1</sub> [24,67; 47,36]; ДИ<sub>2</sub> [30,19; 62,64],  $p < 0,05$ ).



**Рис. 1.** Сравнение показателей заболеваемости и распространенности туберкулеза в Смоленской и Калужской областях, 2015-2020 гг., на 100 тыс. населения

**Fig. 1.** Comparison of tuberculosis incidence and prevalence in Smolensk and Kaluga Oblasts, 2015-2020, per 100,000 population

Распространенность туберкулеза за указанный период в Смоленской и Калужской областях снизилась в 2,2 и 3,2 раза соответственно. При сравнении этого показателя установлено, что распространенность туберкулеза в Калужской области была значимо ниже ( $M_1 = 43,97 \pm 6,40$ ;  $M_2 = 97,08 \pm 11,60$ ; ДИ<sub>1</sub> [24,63; 63,30]; ДИ<sub>2</sub> [62,25; 131,91],  $p < 0,005$ ).

Таким образом, в течение изучаемого периода отмечается улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу в Смоленской и Калужской областях, причем в Калужской – более быстрыми темпами.

В то же время в Смоленской и Калужской областях отмечался рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией в течение 2015-2018 гг. с последующим небольшим снижением в течение 2019-2020 гг. Данные показатели в Калужской и Смоленской областях статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

Заболеваемость ТБ+ВИЧ-и в Смоленской области за исследуемый период значительно не менялась, среднее ее значение составило 3,2 (с колебаниями от 2,6 до 3,8) на 100 тыс. населения. В Калужской области также отмечена фактическая стабилизация



**Рис. 2.** Сравнение заболеваемости ВИЧ-инфекцией и заболеваемости коинфекцией ТБ+ВИЧ-и в Смоленской и Калужской областях, 2015-2020 гг., на 100 тыс. населения

**Fig. 2.** Comparison of HIV and TB/HIV co-infection rates in Smolensk and Kaluga Oblasts, 2015-2020, per 100,000 population

данного показателя, среднее значение составило 2,0 (с колебаниями от 1,8 до 2,2) на 100 тыс. населения. Заболеваемость коинфекцией за последние 6 лет в Калужской области была достоверно ниже, чем в Смоленской ( $M_1 = 1,97 \pm 0,09$ ;  $M_2 = 3,22 \pm 0,210$ ; ДИ<sub>1</sub> [1,71; 2,23]; ДИ<sub>2</sub> [2,57; 3,86],  $p < 0,001$ ).

Распространенность ВИЧ-инфекции в Смоленской области неуклонно росла, прирост составил 83,7%, в Калужской области данный показатель также увеличивался, к 2019 г. достиг 300 на 100 тыс. населения и только в 2020 г. снизился (рис. 3). Распространенность ВИЧ-инфекции за последние 6 лет между областями достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ).

Проведен корреляционный анализ для определения взаимосвязи ТМ с эпидемиологическими показателями. Установлена обратная значимая связь доли ТМ с заболеваемостью туберкулезом в Смоленской области ( $r = -0,828$ ;  $p = 0,049$ ). То есть при снижении заболеваемости туберкулезом увеличивается доля ТМ среди всех выявленных форм туберкулеза. При этом выявлена прямая статистически значимая связь между долей ТМ и распространенностью ВИЧ-инфекции в Смоленской ( $r = 0,953$ ;  $p = 0,140$ ) и Калужской ( $r = 0,978$ ;  $p = 0,095$ ) областях в 2015-2019 гг. Далее, в 2020 г., корреляция между этими показателями теряется. Таким образом, рост распространенности ВИЧ-инфекции в регионе влечет за собой увеличение доли ТМ среди всех форм туберкулеза. Следовательно, увеличение ТМ не имеет прямой связи с заболеваемостью туберкулезом. Именно ВИЧ-инфекция является значимым фактором риска развития туберкулеза, в том числе таких грозных его форм, как ТМ.

За 2015-2020 гг. в Смоленской и Калужской областях зарегистрирован 51 случай ТМ. Среди заболевших по половой принадлежности преобладали мужчины 70,6% (36 человек), женщины составили 29,4% (15 человек). Пациенты были в возрасте от



**Рис. 3.** Сравнение распространенности ВИЧ-инфекции на 100 тыс. населения и доли ТМ в Смоленской, Калужской областях в 2015-2020 гг. (левая вертикальная шкала – показатель на 100 тыс. населения; правая вертикальная шкала – доля (%) ТМ среди впервые выявленного туберкулеза. Горизонтальная шкала – годы)

**Fig. 3.** Comparison of HIV prevalence per 100,000 population and the proportion of TM in Smolensk and Kaluga Oblasts in 2015-2020 (left vertical scale – the rate per 100,000 population; right vertical scale – the proportion (%) of TM among new tuberculosis cases. Horizontal scale – years)

20 до 67 лет, средний возраст больных составил  $37,3 \pm 1,6$  года. Болели ТМ преимущественно люди работоспособного возраста – 48/51 (94,1%), 67,6% имели возраст до 45 лет. По социальному статусу пациенты распределились следующим образом: работающие – 39,2%, неработающие – 60,8%, из них трудоспособного возраста – 47,1%, пенсионеры – 6,0%, инвалиды – 3,9%, студенты 1,9%, мигранты – 1,9%. Большинство пациентов выявлено при обращении за медицинской помощью – 78,4%. Были переведены в туберкулезные отделения из следующих отделений: инфекционное – 23/51 (45,1%), пульмонологическое – 7/51 (13,7%), реанимационное – 6/51 (11,8%), хирургическое – 2/51 (3,9%), неврологическое – 1 (1,9%), травматологическое – 1 (1,9%) человек.

Жалобы и клинические проявления у пациентов были разнообразны: наиболее часто отмечалась головная боль – 40/51 (78,4%), повышение температуры тела – 33/51 (64,7%), тошнота в сочетании с рвотой – 21/51 (41,2%), менингеальные знаки – 18/51 (35,3%), поражение черепно-мозговых нервов – 6/51 (11,8%), рвота без тошноты – 3/51 (5,9%), нарушение сна и мышечная слабость – 1/51 (1,9%). В большинстве случаев преобладало подострое или постепенное начало ТМ – 35/51 (68,6%), однако у 16/51 (31,4%) было острое начало. Диагноз ТМ был установлен в раз-

личные сроки от начала заболевания. Переведены в противотуберкулезный диспансер в течение первых 2 нед. от начала заболевания 18/51 (35,3%) пациентов, в течение 3-4 нед. – 12/51 (23,5%), спустя месяц – 21/51 (41,2%) пациент. Это указывает на значительную частоту несвоевременной диагностики и отсутствие у врачей разных специальных настороженности в отношении туберкулеза, в том числе ТМ. Тяжелое состояние при поступлении установлено у 13/51 (25,5%) больных с нарушением сознания в виде сопора и комы. Нарушение сознания не отмечалось у 38/51 (74,5%) пациентов. У 80,4% пациентов туберкулез выявлен впервые, рецидив отмечен у 19,6% человек, пациентов с хроническим течением туберкулеза не зарегистрировано.

Изолированный ТМ имел место у 17/51 (33,3%) человек, у 34/51 (66,7%) было сочетание ТМ с другими локализациями туберкулеза, из них поражение легких – у 33/51 (64,7%), туберкулез внутригрудных и периферических лимфатических узлов – у 3/51 (11,8%), туберкулезный спондилит – у 2/51 (3,9%), туберкулезный плеврит – у 2/51 (3,9%), туберкулез мочеполовой системы – у 1/51 (1,9%). Среди 33 пациентов с поражением легких диссеминированный туберкулез был у 78,8%, инфильтративный туберкулез – у 12,1%, очаговый – у 6,1%, казеозная пневмония – у 3,0%.

Всем пациентам с подозрением на туберкулез в инфекционных и соматических отделениях должна быть назначена консультация фтизиатра и проведен обязательный диагностический минимум, который включает, помимо общеклинических методов, трехкратное исследование мокроты на МБТ методом микроскопии с окраской по Цилю – Нильсену, рентгенологическое обследование органов грудной клетки. При подозрении на туберкулез внелегочной локализации дополнительно должно быть назначено исследование биологического материала (моча, ликвор, пунктат, гной, отделяемое свищей, выпот) из предполагаемого очага туберкулеза на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методами микроскопии и посева [10]. Однако исследование мокроты на КУМ проведено только у 16/51 (31,4%) пациентов, иммунодиагностика с помощью пробы с диаскинтестом – у 12/51 (23,5%) пациентов, рентгенологическое исследование органов грудной клетки – у 20/51 (39,2%), спинномозговая пункция – у 30/51 (58,8%) пациентов. При этом треть пациентов имели факторы высокого риска развития туберкулеза: 20/51 (39,2%) – ВИЧ-инфекцию, 14/51 (27,5%) – алкоголизм, 10/51 (19,6%) – наркоманию, 10/51 (19,6%) – гепатит С, 9/51 (17,6%) – освобождены из мест лишения свободы, 2/51 (3,9%) были лицами без определенного места жительства (БОМЖ).

Таким образом, в исследуемой группе установлены преобладание постепенного начала заболевания, разнообразие жалоб, полиморфизм клинической картины с наличием неврологической симптома-

тики, наличие факторов высокого риска заболевания туберкулезом, среди которых преобладала ВИЧ-инфекция, неполное и позднее обследование пациентов.

Установленная нами корреляция ТМ с распространенностью ВИЧ-инфекции дает основание утверждать, что ВИЧ-инфекция является основным фактором риска развития ТМ. В связи с этим все пациенты с ТМ были разделены на 2 группы. В I группу включен 31 (60,8%) ВИЧ-негативный пациент, во II группу – 20 (39,2%) ВИЧ-позитивных пациентов.

Распределение пациентов I группы по гендерному признаку было следующим: мужчин – 18/31 (58,1%); женщин – 13/31 (41,9%), средний возраст составил  $39,0 \pm 2,3$  года, трудоспособный возраст – у 28/31 (90,3%). Работающих было 15/31 (48,4%) человек, неработающих – 16/31 (51,6%). Из 16 неработающих пациентов было: 3/16 (18,8%) пенсионера, 1/16 (6,3%) студент, 1/16 (6,3%) мигрант, 2/16 (12,5%) пациента вели асоциальный образ жизни, алкоголем злоупотребляли 9/31 (29,0%) человек, 1/31 (3,2%) пациент освобожден из мест лишения свободы в течение последних 3 лет. Употребление наркотиков, наличие гепатита С, принадлежность к лицам БОМЖ не установлены.

Во II группе больных с ТМ на фоне ВИЧ-инфекции достоверно преобладали мужчины – 18/20 (90,0%), что, вероятно, связано с большей распространенностью поздних стадий ВИЧ-инфекции среди лиц мужского пола. Женщин было 2/20 (10,0%) ( $p_{1-2} = 0,0257$ ). Все пациенты II группы являлись лицами трудоспособного возраста от 24 до 44 лет (средний возраст  $36,2 \pm 1,5$  года) ( $p_{1-2} = 0,0257$ ), однако только 4/20 (20%) пациента работали, а 16/20 (80,0%) являлись неработающими трудоспособного возраста. Алкоголем злоупотребляли 5/20 (25,0%) человек, наркотики употребляли половина пациентов – 10/20 (50%), 2/20 (10,0%) человека принадлежали к лицам БОМЖ, 8/20 (40,0%) пациентов освобождены из мест лишения свободы в течение последних 3 лет. Также следует отметить, что половина пациентов – 10/20 (50,0%) – страдали гепатитом С. Таким образом, среди пациентов II группы вредные привычки и другие факторы риска заболевания туберкулезом встречались чаще, чем в I группе ( $p_{1-2} = 2,303e-09$ ).

У всех пациентов с ВИЧ-инфекцией зарегистрирована генерализованная форма туберкулеза (туберкулез легких + ТМ), в отличие от I группы, где генерализованный туберкулез зарегистрирован значительно реже, только в 14/31 (45,2%) случаях ( $p_{1-2} = 3,025e-05$ ). ТМ, как изолированное поражение, выявлено у 17/31 (54,8%) пациентов I группы. Легочное поражение у большинства пациентов обеих групп было представлено диссеминированным туберкулезом у 10/31 (32,3%) в I группе и у 16/20 (80,0%) во II ( $p_{1-2} = 0,0014$ ). Инфильтративный туберкулез установлен у 1/31 (3,2%) и у



3/20 (15,0%), очаговый туберкулез у 1/30 (3,2%) и у 1/20 (5,0%) соответственно, также у 1 пациента из I группы обнаружена казеозная пневмония, что составило 3,2%.

У большинства пациентов I группы диагноз туберкулеза был установлен впервые – 29/31 (93,5%), рецидив процесса обнаружен только у 2/31 (6,5%) пациентов. Во II группе диагноз туберкулеза значительно реже установлен впервые – 12/20 (60,0%) пациентов, рецидив процесса зарегистрирован у 8/20 (40,0%) пациентов ( $p_{1-2} = 0,0085$ ). Следует отметить, что 3/20 (15,0%) пациентам из II группы диагноз ВИЧ-инфекции был выставлен одновременно с туберкулезом. Также у 5/20 (25,0%) пациентов заражение туберкулезом произошло в течение года после постановки диагноза ВИЧ-инфекции, у 10/20 (50,0%) пациентов туберкулез развился в первые 10 лет после постановки диагноза ВИЧ-инфекции и у 2/20 (10,0%) пациентов спустя 10 лет. Больные с положительным ВИЧ-статусом имели угнетение иммунитета: у 7/20 (35,0%) пациентов количество CD4-клеток колебалось от 6 до 320 кл/мкл (медиана 113 кл/мкл). Антиретровирусную терапию (АРТ) принимали только 4 (20,0%) пациента, из них в течение длительного времени 1 (5,0%) пациент, еще 2 (10,0%) пациентам АРТ была назначена уже в противотуберкулезном диспансере после установления диагноза, однако пациенты спустя месяц умерли, у них усилились жалобы (головная боль, лихорадка, слабость), что, скорее всего, связано с синдромом восстановления иммунной системы, а также с прогрессированием туберкулеза из-за несвоевременного выявления, что соответствует данным литературы [4, 5]. Остальные 16/20 (80,0%) пациентов отказались от АРТ или же встали на учет в СПИД-центр, но не наблюдались.

В обеих группах преобладало постепенное и подострое начало ТМ: в I группе 22/31 (70,9%) больных и 13/20 (65,0%) во II группе. Острое начало ТМ встречалось реже: – в I группе – у 9/31 (29,1%), во II группе – у 7/20 (35,0%) пациентов. Такая жалоба, как головная боль, часто встречалась в обеих группах: во II группе – у 17/20 (85,0%) больных, в I группе – у 23/31 (74,2%),  $p_{1-2} = 0,4928$ . Лихорадка имела место у 12/20 (60,0%) больных II группы и у 21/31 (67,7%) – I группы. Тошнота с рвотой в I группе встречалась у 15/31 (48,4%) человек, во II группе – у 6/20 (30,0%), менингеальные знаки в I группе – у 9/31 (29,0%), во II группе – у 6/20 (30,0%). Рвота без тошноты встречалась у 1 (3,2%) пациента из I группы и у 2 (10,0%) – из II. Поражение черепно-мозговых нервов установлено у 3/31 (9,7%) пациентов I группы и у 3/20 (15,0%) – II. Следует отметить, что только 1/31 (3,2%) пациент I группы поступил в тяжелом состоянии (сопор, кома), в то время как среди пациентов с ВИЧ-инфекцией (II группа) таких было достоверно больше – 12/20 (60,0%) ( $p_{1-2} = 0,8362e-06$ ).

Исследование мокроты на МБТ было проведено всем пациентам I группы (100%) и 18/20 (90,0%) II группы, 2 пациентам с ВИЧ-инфекцией диагноз туберкулеза был установлен посмертно. МБТ в мокроте найдены у 5/31 (16,1%) пациентов I группы и у 9/20 (45,0%) пациентов II группы, что значительно чаще ( $p_{1-2} = 0,0039$ ). В I группе МБТ обнаруживались чаще всего посевом на плотные питательные среды (ППС) – у 4/31 (12,9%) человек, посевом на жидкую питательную среду – у 3/31 (9,7%), люминесцентной микроскопией – у 3/31 (9,7%), ПЦР-исследованием мокроты МБТ – у 3/31 (9,7%) человек. Во II группе в большинстве случаев МБТ обнаруживались посевом на жидкую питательную среду – 6/20 (30,0%) ( $p_{1-2} = 0,0473$ ) и ПЦР-исследованием – 6/20 (30,0%) человек ( $p = 0,0473$ ), у 3/20 (15,0%) человек – люминесцентной микроскопией и реже посевом на ППС – 1/20 (5,0%). Лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ обнаружена у 10/51 (19,6%) пациентов, из них у 4/31 (12,9%) пациентов I группы и у 6/20 (30,0%) пациентов II группы. Структура ЛУ была следующей. В I группе: полирезистентная ЛУ – 1/4 (25,0%) человек, МЛУ – 3/4 (75,0%) человека; во II группе: полирезистентная ЛУ – 2/6 (33,3%) человека, МЛУ – 2/6 (33,3%) человека ( $p = 0,5238$ ), ШЛУ – 2/6 (33,3%) человека.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проведено всем пациентам I группы и 18/20 (90,0%) – II группы. Изменения в легких обнаружены у 33/51 (64,7%) пациентов. Компьютерная томография головного мозга в целом была проведена у 25/51 (49,0%) пациентов: в I группе – у 20/31 (64,5%) пациентов, во II группе – у 5/20 (25,0%), при этом у всех ВИЧ-положительных пациентов обнаружена умеренная наружная и внутренняя гидроцефалия ( $p_{1-2} = 1.882e-05$ ).

Иммунологическая проба с диаскинтестом проведена у 8 (25,8%) пациентов I группы, положительный результат был у 6/8 (75%): у 4 человек – слабо выраженная реакция, у 1 – умеренно выраженная, у 1 – гиперергическая. Во II группе проба с диаскинтестом была проведена у 4 (20%) пациентов, у всех результат был отрицательным. Это связано с иммуносупрессией у данных пациентов и свидетельствует о необходимости применения, особенно у ВИЧ-положительных пациентов, более чувствительных в данной ситуации методов, например T-SPOT.TB [1, 6].

Спинномозговая пункция для уточнения диагноза ТМ выполнена 30/51 (58,8%) больным: в I группе – 22/31 (70,9%), во II группе – 8/20 (40,0%) пациентам ( $p_{1-2} = 0,0421$ ). По составу спинномозговая жидкость показала следующие результаты: реакция Панди положительная у 8/8 (100%) пациентов в группе ВИЧ-положительных пациентов, в I группе – у 21/22 (95,5%), у 1/22 (4,5%) пациента – отрицательная. Повышение уровня белка в ликворе отмечалось в I группе у 13/22 (59,1%) пациентов, у пациентов с ВИЧ-инфекцией белок был в норме

в 100% случаев ( $p_{1-2} = 0,0044$ ). Цитоз до 100 клеток отмечался у 9/22 (40,9%) пациентов в I группе, у больных с ВИЧ-инфекцией в 100% случаев (медиана 20,4 клетки) ( $p_{1-2} = 0,0041$ ). В I группе цитоз 101-400 клеток у 11/22 (50,0%) человек, более 400 клеток у 2/22 (9,1%) человек.

Лимфоцитарный характер жидкости отмечался в I группе у 13/22 (59,1%) больных, а во II группе – у 3/8 (37,5%); с преобладанием нейтрофилов в I группе у 4/22 (18,2%) пациентов, смешанный характер ликвора (лимфоцитарно-нейтрофильный) наблюдался у 3/22 (13,6%) пациентов I группы и у 2/8 (25,0%) – II группы. У остальных пациентов подсчет клеток был невозможен из-за низкого их содержания: 2/22 (9,1%) в I группе и 3/8 (37,5%) во II группе. Таким образом, при возможности подсчета и анализа клеток в ликворе у ВИЧ-позитивных пациентов чаще преобладали лимфоциты, но различия незначимы. Снижение уровня глюкозы отмечалось у 6/22 (27,3%) пациентов I группы и у 5/8 (62,5%) пациентов II группы ( $p_{1-2} = 0,1044$ ). Снижение содержания хлоридов в ликворе отмечалось у 3/22 (13,6%) пациентов I группы и у 4/8 (50,0%) пациентов II группы ( $p_{1-2} = 0,0596$ ).

Среди пациентов I группы возбудитель туберкулеза был идентифицирован в ликворе у 14/22 (63,6%), а во II группе реже – у 4/8 (50,0%) ( $p_{1-2} = 0,6779$ ). Исследование ликвора на ДНК микобактерий проведено всем пациентам, которым была сделана спинномозговая пункция. ДНК МБТ в ликворе обнаружены у 13/30 (43,3%) пациентов: у 9/22 (40,9%) – I группы и у 4/8 (50,0%) – II группы ( $p_{1-2} = 0,6976$ ). Среди пациентов I группы МБТ в ликворе обнаружены методом люминесцентной микроскопии у 2/22 (9,1%), среди II группы чаще – у 3/8 (37,5%) ( $p_{1-2} = 0,1020$ ). Кроме того, только в I группе МБТ идентифицированы в ликворе методом посева на жидкую питательную среду у 3/22 (13,6%) человек и посевом на ППС – у 1/22 (4,5%) человека.

Летальный исход среди пациентов I группы имел место у 2/31 (6,5%) пациентов, средний койко-день для I группы составил  $101,06 \pm 12,40$  дня. Среди пациентов II группы летальный исход был достоверно

чаще – у 14/20 (70,0%) пациентов ( $p_{1-2} = 2,58e-06$ ), причем 5/20 (25,0%) пациентов умерли еще до начала противотуберкулезной химиотерапии, а у 1/20 (5,0%) диагноз туберкулеза установлен только при вскрытии. Пациенты II группы провели в стационаре в среднем  $37,6 \pm 11,4$  койко-дня, что значительно меньше, чем в I группе ( $p_{1-2} = 0,0015$ ). У всех умерших пациентов диагноз туберкулеза, в том числе ТМ, подтвержден при вскрытии.

## Выводы

1. Несмотря на улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу в Смоленской и Калужской областях, доля ТМ среди всех форм туберкулеза ежегодно увеличивалась в 2015-2019 гг. с небольшим снижением в 2020 г. Доля ТМ значимо увеличивается на фоне снижения заболеваемости туберкулезом в Смоленской области ( $r = -0,828$ ;  $p = 0,059$ ) и значимо коррелирует с распространенностью ВИЧ-инфекции в двух изученных регионах ( $r = 0,953$ ;  $p = 0,140$  и  $r = 0,978$ ;  $p = 0,095$  соответственно), что дает основание считать ВИЧ-инфекцию основным фактором риска развития ТМ.

2. ТМ чаще болеют мужчины (70,6%) работоспособного возраста (94,1%), неработающие (60,8%). Изолированный ТМ встречается редко, чаще сочетается с другими локализациями туберкулезного процесса (66,7%), преимущественно в легких (64,7%). Поздняя диагностика ТМ регистрируется в 2/3 случаев, что связано с невыполнением обязательного диагностического минимума обследования.

3. У пациентов с ВИЧ-инфекцией ТМ чаще развивается у мужчин (90%) трудоспособного возраста (100%), не имеющих постоянной работы (80%), на фоне факторов риска (наркомания, гепатит С, пребывание в местах лишения свободы), продолжительности ВИЧ-инфекции до 10 лет и рецидива туберкулеза. Среди ВИЧ-позитивных пациентов в 100% случаев регистрируются тяжелое состояние при ТМ, генерализованные формы туберкулеза в сочетании с туберкулезом легких с наличием скудного бактериовыделения, нередко с летальным исходом ( $p < 0,01$ ).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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. – Т. 42, № 4. – С. 395-402.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 7-16.

## REFERENCES

1. Borodulina E.A., Kudlay D.A., Kuznetsova A.N., Gladunova E.P., Kalashnikova E.V. The use of the ELISPOT technological platform in the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection. *Immunologiya*, 2021, vol. 42, no. 4, pp. 395-402. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Global tuberculosis reports by WHO, compilation and interpretation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 7-16. (In Russ.)

3. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под ред. И.А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
4. Корж Е. В., Подчос Н. А. Туберкулезный менингит у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, начавших антиретровирусную терапию: особенности течения и прогноз // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 5-10.
5. Корж Е. В., Тлустова Т. В. Влияние антиретровирусной терапии на лечение туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных пациентов // Пробл. здоровья и экологии. – 2014. – Т. 39, № 1. – С. 63-67.
6. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгальук И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 121-129.
7. Мишина А. В., Мишин В. Ю., Собкин А. Л., Осадчая О. А. Диссеминированный и генерализованный туберкулез легких и оппортунистические заболевания у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 68-70.
8. Мордык А. В., Пузырева Л. В., Ситникова С. В., Русанова Н. Н. Заболеваемость туберкулезным менингитом в Омской области за 5 лет // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 9-12.
9. Покровский В. И., Литвинов В. И., Ловачева О. В., Лазарева О. Л. Туберкулезный менингит. – М., 2005. – 243 с.
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 932н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» (с изменениями и дополнениями). URL: <https://base.garant.ru/70340750/>.
11. Цыбикова Э. Б., Пунга В. В., Русакова Л. И. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией в России: статистика и взаимосвязи // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 9-17.
12. World Health Organization (2019). Global tuberculosis report. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>.
3. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkulez: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV coinfection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
4. Korzh E.V., Podchos N.A. 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, vol. 97, no. 9, pp. 5-10. (In Russ.)
5. Korzh E.V., Tlustova T.V. Impact of antiretroviral therapy on the treatment of tuberculous meningoencephalitis in HIV-infected patients. *Probl. Zdorovya I Ekologii*, 2014, vol. 39, no. 1, pp. 63-67. (In Russ.)
6. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (data of meta analysis). *Pediatrya im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
7. Mishina A.V., Mishin V.Yu., Sobkin A.L., Osadchaya O.A. Disseminated and generalized pulmonary tuberculosis and opportunistic diseases in patients at the advanced stages of HIV infection with immunosuppression. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 12, pp. 68-70. (In Russ.)
8. Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Sitnikova S.V., Rusanova N.N. The incidence of tuberculosis meningitis in Omsk Oblast over 5 years. *Vestnik Ivanovskoy Meditsinskoy Akademii*, 2015, vol. 20, no. 1, pp. 9-12. (In Russ.)
9. Pokrovskiy V.I., Litvinov V.I., Lovacheva O.V., Lazareva O.L. *Tuberkulezny meningit*. [Tuberculous meningitis]. Moscow, 2005, 243 p.
10. Edict no. 932n as of 15.11.12 by the Russian MoH On Approval of Procedure for Medical Care Provision to Tuberculosis Patients (with amendments and supplements). (In Russ.) Available: <https://base.garant.ru/70340750/>.
11. Tsybikova E.B., Punga V.V., Rusakova L.I. Tuberculosis with concurrent HIV infection in Russia: statistics and correlations. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 12, pp. 9-17. (In Russ.)
12. World Health Organization (2019). Global tuberculosis report. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

##### **Мякишева Татьяна Владимировна**

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
заведующая кафедрой фтизиопульмонологии.  
214036, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 38.  
Тел.: 8 (4812) 27-18-09.  
E-mail: [tatya-myakisheva@yandex.ru](mailto:tatya-myakisheva@yandex.ru)  
[orcid.org/0000-0003-2124-3003](https://orcid.org/0000-0003-2124-3003)  
SPIN-kod: 3001-6222

##### **Лапшина Ирина Сергеевна**

ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К. Э. Циолковского»,  
доцент кафедры внутренних болезней медицинского института.  
248003, г. Калуга, ул. М. Горького, д. 85.  
E-mail: [geparin.86@yandex.ru](mailto:geparin.86@yandex.ru)  
[orcid.org/0000-0003-1025-4592](https://orcid.org/0000-0003-1025-4592)  
SPIN-kod: 2781-0857

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

##### **Tatiana V. Myakisheva**

Smolensk State Medical University,  
Head of Phthisiopulmonology Department.  
38, Krupskoy St.,  
Smolensk, 214036.  
Phone: +7 (4812) 27-18-09.  
Email: [tatya-myakisheva@yandex.ru](mailto:tatya-myakisheva@yandex.ru)  
[orcid.org/0000-0003-2124-3003](https://orcid.org/0000-0003-2124-3003)  
SPIN-code: 3001-6222

##### **Irina S. Lapshina**

Kaluga State University Named after K.E. Tsiolkovski,  
Associate Professor of Internal Medicine Department  
of Medical Institute.  
85, Gorkogo St.,  
Kaluga, 248003.  
Email: [geparin.86@yandex.ru](mailto:geparin.86@yandex.ru)  
[orcid.org/0000-0003-1025-4592](https://orcid.org/0000-0003-1025-4592)  
SPIN-code: 2781-0857

Поступила 21.11.2021

Submitted as of 21.11.2021