

УДК: 616.831.9-002-002.5-07-08:616.98:578.828

Е.В. Корж, С.М. Лепшина, Е.Г. Гуренко, Л.В. Лебедь, О.В. Атаев

## КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»  
Минздрава России, г. Донецк

### Аннотация

В статье освещены основные данные литературы по ключевым вопросам кинической картины, диагностики и подходов к лечению туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных пациентов. На сегодняшний день основными условиями успешного излечения ВИЧ-ассоциированного туберкулезного менингита являются своевременная диагностика с применением быстрых молекулярно-генетических тестов исследования ликвора, усиление стандартной противотуберкулезной химиотерапии фторхинолонами и повышенными дозами рифампицина, назначение кортикостероидов, раннее присоединение антиретровирусной терапии.

**Ключевые слова:** туберкулезный менингит, ВИЧ-инфекция

Туберкулезный менингит (ТМ) является одной из самых тяжелых клинических форм туберкулеза, характеризуясь прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. В настоящее время ТМ развивается преимущественно у ВИЧ-инфицированных лиц как проявление генерализации туберкулезной инфекции и в 97% случаев сочетается с туберкулезом органов дыхания: внутригрудных лимфатических узлов — 42,4%, диссеминированным туберкулезом легких — 27,3%, инфильтративным туберкулезом легких — 22,7%, казеозной пневмонией — 7,6% [6]. Клиническая картина и нарушения состава ликвора практически не отличаются от таковых у интактных лиц, у большинства пациентов происходит снижение содержания глюкозы и хлоридов, повышение — белка. Цитоз выражен умеренно, у 15,6% больных количество клеточных элементов не выходит за пределы физиологической нормы [6]. Клинико-лабораторная картина ТМ в значительной степени определяется уровнем иммуносупрессии: при уровне CD4 ниже 100/мкл у 31,8–34,0% пациентов регистрируют острое начало с коротким, менее 5 дней, продромальным периодом, у 22–24% наблюдается атипичное течение менингита с отсутствием тех или иных неврологических симптомов, у 36,8% в осадке ликвора преобладают нейтрофилы [2, 6, 9]. Наиболее распространенными симптомами ВИЧ-ассоциированного ТМ являются головная боль, лихорадка, тошнота и рвота, практически у всех больных одновременно диагностируют туберкулез органов дыхания [3, 5, 13]. Морфологически отличительными изменениями у всех ВИЧ-инфицированных больных ТМ были фибринозно-гнойные наложения на основании мозга и многочисленные тромбоваскулиты в ткани мозговых оболочек и головного

мозга. В результате указанных расстройств у (83,3±6,2) % больных при гистологическом изучении препаратов головного мозга обнаруживали зоны демиелинизации и размягчения [4]. Применение магнитно-резонансной томографии для диагностики нейротуберкулеза показало, что первоначальные изменения в оболочках мозга происходят по типу васкулита с фибриноидным набуханием стенок, которое приводит к сужению просвета и появлению тромбов, способствующих развитию микроинфарктов [1].

Прогноз ТМ в решающей степени зависит от своевременной диагностики, задержка в лечении считается самым главным фактором неблагоприятного исхода. При клинически выраженных стадиях летальность даже у ВИЧ-отрицательных лиц, несмотря на проведение противотуберкулезной химиотерапии, достигает 21–64% [13, 16]. У ВИЧ-инфицированных больных прогноз ТМ значительно хуже, несмотря на противотуберкулезную химиотерапию неблагоприятный исход в процессе лечения наблюдается у 53,4% [13]. В работах [10] делается вывод, что предикторами неблагоприятного исхода туберкулезного поражения ЦНС являются изменения чувствительности, двигательный дефицит, паралич черепных нервов, судороги, выделение МБТ из ликвора и наличие множественной лекарственной устойчивости. При многомерном анализе в качестве компонентов статистически значимой модели наиболее точного прогнозирования исхода заболевания авторы выделили двигательный дефицит, изменение чувствительности и положительную культуру МБТ.

Лечение ВИЧ-ассоциированного ТМ является сложной задачей, его успешность зависит от многих факторов, включая состояние иммунитета, чувствительность МБТ к проти-

вотуберкулезным средствам, наличие сопутствующих заболеваний и оппортунистических инфекций [11, 13]. Особенно затрудняет ведение таких пациентов наличие вирусных гепатитов, частота которых колеблется в пределах 35–54% [8]. У половины больных ВИЧ-ассоциированным ТМ выявляли лекарственную устойчивость МБТ, в том числе у 28,8% — множественную (одновременная устойчивость как минимум к изонизиду и рифампицину), и у 21,2% — широкую (одновременная устойчивость к изонизиду, рифампицину и препаратам 2-й линии), что требовало назначения сложных схем противотуберкулезной химиотерапии и снижало эффективность лечения [6]. Ряд клиницистов считает оправданным применение резервных препаратов вне зависимости от результатов лекарственной чувствительности в том случае, если лечение препаратами 1-й линии не приносит эффекта в течение первых 3–4 дней. При этом хороший эффект оказывает одновременное назначение системных глюкокортикостероидов и противоотечных препаратов. В последние годы необходимость применения кортикостероидов в лечении ВИЧ-ассоциированного ТМ является доказанной [15], назначение дексаметазона достоверно повышало выживаемость больных и ускоряло регрессию неврологического дефицита. Положительное влияние дексаметазона может быть усилено применением аспирина, угнетающего синтез эйкозаноидов. Лечение ВИЧ-ассоциированного ТМ является более продолжительным даже при назначении стандартных схем химиотерапии, усложняется нарушениями сознания и акта глотания, для повышения эффективности требуется присоединение фторхинолонов и больших доз рифампицина совместно с кортикостероидами [14, 15]. При этом у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым течением ТМ инфузия повышенных на 33% доз рифампицина в составе стандартного режима противотуберкулезной химиотерапии не приводила к увеличению частоты токсических реакций и способствовало снижению смертности.

Длительное время велись дискуссии об оптимальном сроке начала антиретровирусной терапии (АРТ) при лечении ко-инфекции туберкулез/ВИЧ, в том числе ВИЧ-ассоциированного ТМ. На заре применения АРТ противники ее присоединения к противотуберкулезной химиотерапии обосновывали свое мнение высокими цифрами летальности из-за повышения медикаментозной нагрузки на организм, обострения менингита вследствие развития синдрома восстановления иммунной систе-

мы и нежелательных побочных эффектов [7]. Одним из аргументов также было отсутствие статистически значимого снижения риска смерти больных ВИЧ-ассоциированным ТМ в зависимости от приема АРТ [12]. Наблюдение за такими пациентами в течение 12 месяцев показало, что раннее, до 2-х месяцев от начала противотуберкулезной химиотерапии, начало АРТ не улучшало результаты лечения, но и не способствовало повышению летальности. В группе лиц, которым АРТ была начата до окончания интенсивной фазы лечения, наблюдались более тяжелые побочные эффекты на медикаментозные препараты, что послужило основанием для отсрочки АРТ. В итоге авторы пришли к выводу, что ВИЧ-ассоциированный ТМ имеет настолько неблагоприятный прогноз, что время присоединения АРТ не оказывает существенного влияния на течение и исход заболевания. Позднее, по мере накопления опыта ведения таких пациентов, назначение АРТ наряду с этиотропной терапией было выдвинуто на первый план в лечении ко-инфекции туберкулез/ВИЧ, в том числе ВИЧ-ассоциированного ТМ [14, 17]. Факторами, наиболее четко способствующими повышению эффективности лечения, улучшению прогноза и снижению госпитальной летальности стали считать раннее начало АРТ и применение системных глюкокортикоидов. При этом развитие СВИС в виде ухудшения симптомов менингита, обострения течения и/или развития туберкулеза других локализаций происходило у 54,8% больных, из которых погибли 17,6% [3, 5]. Показано, что низкий уровень CD4-лимфоцитов и отсутствие санации ликвора не являются противопоказаниями к началу АРТ у ВИЧ-инфицированных больных ТМ.

Поиск новых резервов повышения эффективности лечения ВИЧ-ассоциированного ТМ продолжает оставаться актуальным, акцент делается на своевременную диагностику и раннюю госпитализацию в специализированные отделения. Для повышения качества диагностики предлагается использовать быстрые молекулярные тесты [6, 13], которые при исследовании ликвора дают положительные результаты у 22,3–47,0% ВИЧ-инфицированных больных.

Таким образом, на сегодняшний день основными условиями успешного лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулезного менингита являются своевременная диагностика с применением быстрых молекулярно-генетических тестов исследования ликвора, усиление стандартной противотуберкулезной химиотерапии фторхинолонами, повышенными доза-

ми рифампицина и глюкокортикостероидами, раннее присоединение АРТ.

*E. Korzh, S. Lepshina, E. Gurenko, L. Lebed', O. Ataev*

**CLINIC AND TREATMENT OF TUBERCULOSIS MENINGITIS IN HIV-INFECTED PERSONS (LITERATURE REVIEW)**

**Abstract.** *The article highlights the main literature data on key issues of the clinical picture, diagnosis and approaches to the treatment of tuberculosis meningitis in HIV-infected patients. Nowadays the main conditions for successful cure of HIV-associated tuberculosis meningitis are timely diagnosis using rapid molecular genetic tests of cerebrospinal fluid examination, strengthening of standard anti-tuberculosis chemotherapy with fluoroquinolones, increased doses of rifampicin and corticosteroids, early starting of antiretroviral therapy.*

**Keywords:** *tuberculosis meningitis, HIV infection*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аманбаева Г.Т. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике нейротуберкулеза // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – № 3. – С. 24-34. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2015-3-24-34>
2. Корж Е. В., Н.А. Подчос, М.В. Сергиенко, О.А. Серых. Туберкулезный менингоэнцефалит у ВИЧ-инфицированных лиц с глубокой иммуносупрессией // **Университетская клиника**. – 2016. – Т.12, № 2. – С. 52-55. <http://journal.dnmu.ru/index.php/UC/article/view/37>
3. Корж Е. В., Подчос Н. А. Туберкулезный менингит у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, начавших антиретровирусную терапию: особенности течения и прогноз // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 5-10. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-5-10>
4. Корж Е.В., Садовник Е.Е., Джеджева Т.В., Павенко О.В., Мозговой В.В., Мирошниченко Д.С., Тлустова Т.В. Особенности морфологических проявлений туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции по данным секционных исследований // Журнал НАМН Украины. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 254-263.
5. Корж Е.В., Тлустова Т.В. Влияние антиретровирусной терапии на лечение туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных пациентов // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. - №1(39). – С.63-67.
6. 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. – Т. 22, № 2. – С. 55-58. doi: 10.17816/brmma50046

7. Новицкая О.Н. Проблемы лечения ВИЧ-положительных больных с генерализованным туберкулезом и поражением оболочек головного мозга // [http://www.ood-vrs.ru/article/index.php?id\\_article=595](http://www.ood-vrs.ru/article/index.php?id_article=595). – 2008.
8. Crane Megan, Iser David, Sharon R Lewin. Human immunodeficiency virus infection and the liver // World J Hepatol. – 2012. – Vol 4, N3. – P. 91-98.
9. Garg R.K. Sinha M.K. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus // J. Neurol. – 2011. – Vol. 258 (1). – P. 3-13
10. Gupta R, Kushwaha S, Thakur R, Jalan N, Rawat P, Gupta P, Aggarwal A, Gupta M, Manchanda V. Predictors of adverse outcome in patients of tuberculous meningitis in a multi-centric study from India // Indian J Tuberc. – 2017. – Vol. 64, N 4. – P. 296-301. Doi: 10.1016/j.ijtb.2017.03.001. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28941852.
11. Kalita J, Misra UK, Ranjan P. Predictors of long-term neurological sequelae of tuberculous meningitis: a multivariate analysis // Eur J Neurol. – 2007. – Vol.14, N 1. – P. 33-37. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01534.x. Erratum in: Eur J Neurol. 2007 Mar;14(3):357. PMID: 17222110.
12. Lawn SD, Wood R. Poor Prognosis of HIV-Associated Tuberculous Meningitis Regardless of the Timing of Antiretroviral Therapy // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 52, Is. 11. – P. 1384-1387.
13. Ming-Gui Wang, Lan Luo, Yunxia Zhang, Xiangming Liu, Lin Liu, Jian-Qing He. Treatment outcomes of tuberculous meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis // BMC Pulm Med. – 2019. – Vol. 19. – P 200. doi: 10.1186/s12890-019-0966-8
14. Rovina Ruslami PhD, Rizal Ganiem MD, Sofiati Dian MD, Lika Apriani MS, Tri Hanggono Achmad PhD, Andre J van der Ven PhD, George Borm PhD f, Rob E Aarnoutse PhD, Reinout van Crevel PhD. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial // Lancet Inf. Dis. – 2013. – Vol. 13, Is. 1. – P. 27-35.
15. Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TT, Hammel JP, Török ME, Van Wart SA, Mai PP, Reynolds DK, Caws M, Dung NT, Hien TT, Kulawy R, Farrar J, Ambrose PG. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis // Antimicrob Agents Chemother. – 2011. – Is. 55 (7). – P. 3244-3253. Doi: 10.1128/AAC.00064-11. Epub 2011 Apr 18. PMID: 21502621; PMCID: PMC3122453.
16. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. Lancet Neurol. 2013 Oct;12(10):999-1010. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70168-6. Epub 2013 Aug 23. PMID: 23972913.
17. Yasar KK, Pehlivanoglu F, Sengoz G. Predictors of mortality in tuberculous meningitis: a multivariate analysis of 160 cases // Int J Tuberc Lung Dis. – 2010. – Vol. 14 (10). – P. 1330-1335.