

изд., доп. и перераб. — Иркутск, 2010. — 370 с.

4. Бобров А.С., Магонова Е.Г., Татаринова О.К. Опыт применения афобазола при депрессивных и тревожных расстройствах в амбулаторной практике. // Взаимодействие науки и практики в современной психиатрии: материалы российской конференции. — М., 2007. — С.374-375.

5. Краснов В.Н. Тревожные расстройства: их место в современной систематике и подходы к терапии. // Социальная и клиническая психиатрия. — 2008. — №3. — С.33-38.

6. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Шербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины». // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 76. №1. — С. 5-8.

7. Чахава В.О., Лесс Ю.Э., Малыгин Я.В. Эффективность препарата рексетин у больных с генерализованным тревожным расстройством. // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т.15, № 24. — С.1860-1866.

8. Ballenger J.C., Davidson J.R., Lecrubier Y, et al. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. // J. Clin. Psychiatry. — 2001. — №62. Suppl.11. — P.53-58.

9. Boulenger J.P., Capdevielle D. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorders: rationale and limitations. // Encephale. — 2007. — №33(1). — P.84-94.

10. Breslau N. Естественное течение тревожных расстройств и их связь с депрессией. // Медикография. — 1998 — Т.20. — №2. — С.6-8.

11. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O., Walters E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. // Arch. Gen. Psychiatry. — 2005. — Vol.62. N6. — P.617-627.

12. Nutt D., Rickels K., Stein D.J. Generalized anxiety disorders: symptomatology, pathogenesis and management. — London: Martin Dunitz, 2002. — 204 p.

13. Trotter B, Kelsberg G, St Anna L, Lo V. How should we treat major depression combined with anxiety? // J. Fam. Pract. — 2007. — №56 (4) — P. 306-308.

14. van Praaq H.M. Депрессия, тревожные расстройства, агрессия: попытки распутать Gordiev узел. // Медикография. — 1998. — Т.20. — №2. — С.27-34.

15. Wittchen H.U., Kessler R.C., Pfister H., Lieb R. Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective longitudinal community study. // Acta Psyciatr. Scand. — 2000. — Vol. 102. — P.14-23.

**Информация об авторе:** 664079, Иркутск, м-н Юбилейный, д.100, ГОУ ДПО ИГМАПО, кафедра психиатрии, тел. (3952) 46-46-68. E-mail: Petrounko@mail.ru  
Петрунко Ольга Вячеславна — доцент, к.м.н.

© ФИЛИППОВА Т.П., КОЧКИН А.В., НОВИЦКАЯ О.Н., КАНЯ О.В. — 2011  
УДК 616.8-002.5:[616.98:578.828НIV]

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ БОЛЬНЫХ

Татьяна Павловна Филиппова<sup>1</sup>, Александр Викторович Кочкин<sup>2</sup>,  
Ольга Николаевна Новицкая<sup>3</sup>, Олег Витославович Каня<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фтизиопульмонологии, зав. — д.м.н. Т.П. Филиппова; <sup>2</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, центральная научно-исследовательская лаборатория, зав. — к.м.н., доц. А.В. Стародубцев; <sup>3</sup>ГУЗ «Иркутский областной противотуберкулёзный диспансер», гл. врач — М.Е. Кощев, <sup>4</sup>ГУЗ «Иркутское областное патологоанатомическое бюро», начальник — к.м.н., доц. Л.П. Гришина)

**Резюме.** Проведен анализ анамнестических, клинико-рентгенологических и лабораторных данных, полученных у 192 ВИЧ-инфицированных больных туберкулёзом центральной нервной системы. Выявлены такие нетипичные проявления заболевания как укорочение или пролонгирование продромального периода, отсутствие симптомов раздражения мозговых оболочек (в 15,9% случаев) и поражения черепно-мозговых нервов (у 1/3 больных), а также — нехарактерный для туберкулёзного менингита состав ликвора (высокий нейтрофильный плеоцитоз, отсутствие выпадения фибриновой плёнки, крайне редкое обнаружение микобактерии туберкулёза). Выявленные клинико-лабораторные особенности способствуют позднему выявлению и, как следствие — высокой летальности больных этой группы, что свидетельствует о необходимости изыскания новых подходов к диагностике туберкулёза центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** туберкулез центральной нервной системы, ВИЧ- инфекция, ликвор, диагностика.

## THE FEATURES OF THE COURSE OF TUBERCULOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN HIV-POSITIVE PATIENTS

T.P. Filippova<sup>1</sup>, A.V. Kochkin<sup>2</sup>, O.N. Novitskaya<sup>3</sup>, O.V. Kanya<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education; <sup>3</sup>Irkutsk Regional TB Dispensary; <sup>4</sup>Irkutsk Regional Pathological Postmortem Bureau)

**Summary.** There was performed the analysis of anamnestic, X-ray and laboratory data, received from 192 HIV-infected patients with TB of central nervous system. There were revealed such atypical disease manifestations as shortening or prolongation of prodromal stage, absence of brain tunic irritation (in 15.9% of cases) and cranial nerve lesion (in 1/3 of patients) symptoms and also a non-characteristic spinal fluid composition for TB meningitis (high neutrophilous pleocytosis, absence of fibrin prolapse, extremely rare detection of MTB). The detected clinical and laboratory features contribute to the late detection and as a result to high death rate of patients in this group, indicating the necessity to find the new approaches to the diagnostics of TB of central nervous system.

**Key words:** tuberculosis of central nervous system, HIV-infection, lethality.

Развитие туберкулёза на фоне прогрессирующего иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, нередко проявляется в виде изолированного или сочетанного поражения центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2]. За последние 5 лет, в связи с закономерным расширением группы больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции [3, 4], доля туберкулёза ЦНС среди других

внелёгочных локализаций заболевания в Иркутской области увеличилась почти в 4 раза — с 7,5 до 29,5% — и продолжает расти.

Особенности течения ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС до настоящего времени остаются малоизученными, что затрудняет диагностику заболевания, способствует позднему выявлению больных и резкому

снижению эффективности их лечения [3, 4, 5, 6].

**Цель работы:** изучение распространённости, клинико-рентгенологических и лабораторных проявлений туберкулёза нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов.

**Материалы и методы**

На первом этапе исследования проведен анализ аутопсийного материала 550 умерших ВИЧ-инфицированных больных, которые были подвергнуты патологоанатомическому вскрытию в 2005-2010 гг. На исследование были отобраны все подвергшиеся в этот период аутопсии пациенты с ВИЧ-инфекцией. Работа была одобрена локальным этическим комитетом ИГМУ, соблюдаясь требования российского законодательства по защите персональных данных.

На втором этапе исследования проведён ретроспективный анализ 797 историй болезни ВИЧ-инфицированных больных туберкулёзом, в том числе — 192 больных с туберкулёзом ЦНС, лечившихся в стационаре Иркутского областного противотуберкулёзного диспансера (ИОПТД) в 2002-2009 гг. На обследование отбирались все пролеченные в стационаре больные туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Во всех наблюдениях туберкулёз развивался на фоне диагностированной ранее ВИЧ-инфекции.

В группе больных с туберкулёзом ЦНС преобладали лица мужского пола (152 человека — 79,4%), средний возраст пациентов составил 29,9±6,5 лет, 157 (81,8%) больных являлись потребителями инъекционных наркотиков с длительным стажем, а у 150 (77,3%) больных определялись сопутствующие заболевания, в том числе — в 100 (67%) случаях — вирусные гепатиты. Длительность ВИЧ-инфицирования до момента манифестации специфического поражения ЦНС составила от нескольких месяцев до 10 и более лет.

Оценивались анамнестические данные, а также — результаты клинического, рентгенологического, лабораторного и бактериологического методов обследования больных.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ «Stastica 6.0» (StatSoft, USA, 1999) и включала расчет средних значений, средне-квадратичного отклонения, ошибки средних абсолютных и относительных величин показателей, проверку распределения на нормальность и оценку значимости различий показателей. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $\alpha=0,05$ .

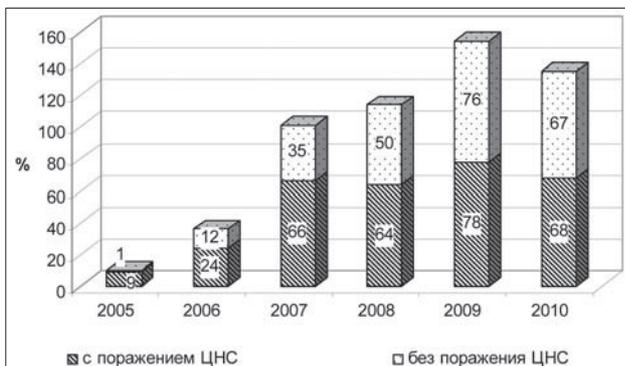


Рис.1. Абсолютное количество ВИЧ-инфицированных больных, умерших вследствие поражения ЦНС

Таблица 1  
Структура летальности ВИЧ-инфицированных больных с патологией ЦНС

Годы	2005		2006		2007		2008		2009		2010		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Туберкулез ЦНС	1	100	9	75,1	26	74,2	35	70	55	72,5	44	65,7	170	70,5
Герпетический менингит	0	0	1	8,3	3	8,6	5	10	14	18,4	10	14,8	33	13,7
Гнойный менингит	0	0	0	0	3	8,6	1	2	0	0	1	1,5	5	2,1
Кандидозный менингит	0	0	1	8,3	0	0	0	0	2	2,6	5	7,5	8	3,3
Криптококковый менингит	0	0	0	0	2	5,7	8	16	0	0	2	3	12	5,0
Некротическ. энцефалит неясной этиол.	0	0	0	0	1	2,9	1	2	4	5,2	2	3	8	3,3
Токсоплазмоз	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,3	3	4,5	4	1,7
Гранулематоз. менингит	0	0	1	8,3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,4
Итого	1	100	12	100	35	100	50	100	76	100	67	100	241	100

**Результаты и обсуждение**

Анализ аутопсийного материала показал, что в последние годы в Иркутской области наблюдается значительное увеличение удельного веса патологии ЦНС как причины смерти ВИЧ-инфицированных больных (рис.1).

Основной причиной смерти больных ВИЧ-инфекцией этой группы в области явился туберкулез ЦНС (70,5%), в меньшей степени поражение ЦНС имело герпетическую (13,7%;  $p_{1,2} < 0,001$ ) или криптококковую этиологию (5,0%;  $p_{1-3} < 0,001$ ). При этом, наряду с чёткой тенденцией к росту количества умерших от герпетических и криптококковых менингитов, удельный вес летальных случаев от туберкулёзного поражения ЦНС остаётся стабильно высоким, составляя в разные годы от 65,7 до 100% (табл. 1).

В целом, ВИЧ-позитивные пациенты поступают в стационар ИОПТД с 1999г, больные с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом ЦНС — с 2002 г., имеется неравномерная тенденция к возрастанию как общего числа больных с ВИЧ-инфекцией, так и доли больных с поражением ЦНС (рис. 2).

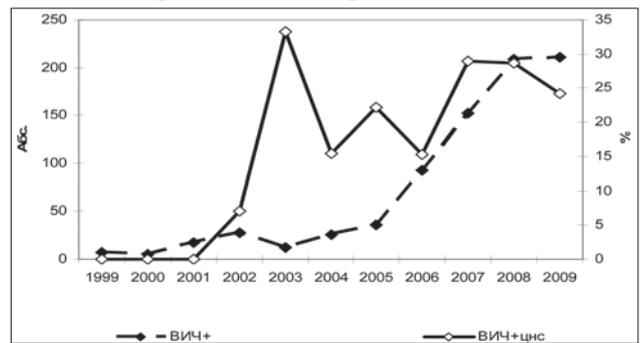


Рис. 2. Динамика абсолютного количества ВИЧ-позитивных (ВИЧ+) больных и удельного веса (%) ВИЧ-позитивных больных с туберкулёзом ЦНС (ВИЧ+цнс), лечившихся в стационаре ИОПТД в 1999 — 2009 гг.

У обследованных пациентов были выделены следующие виды поражения ЦНС: туберкулёзный менингит (ТМ), туберкулёзный менингоэнцефалит (ТМЭ), туберкулёзный менингомиелит/менингоэнцефаломиелит (ТММ), туберкулёма головного мозга (Т). Наиболее часто — у 111 (57,8 ±3,6%) больных, диагностировался туберкулёзный менингит, реже — у 77 (40,1±3,5%,  $p < 0,001$ ) пациентов, выявлялся менингоэнцефалит. Менингомиелит и туберкулёма мозга встречались значительно реже — в 1,5% и 0,6% случаев, соответственно (табл. 2). С течением времени происходит расширение группы больных с менингоэнцефалитом — самой тяжёлой формой специфического поражения центральной

Таблица 2  
Динамика относительного количества больных с разными клиническими формами туберкулеза ЦНС в период 2002-09 гг.

Год	1. ТМ		2. ТМЭ		3. ТММ		4. Т		Значимость различий
	n	%	n	%	n	%	n	%	
2002	1	50,0±5	1	50,0±5	0	0	0	0	$P_{1-2}>0,05$
2003	4	100,0	0	0	0	0	0	0	
2004	4	80,0±2	0	0	0	0	1	20,0±2	$P_{1-4}>0,05$
2005	4	80,0±2	1	20,0±2	0	0	0	0	$P_{1-2}>0,05$
2006	11	84,6±1	2	15,4±1	0	0	0	0	$P_{1-2}<0,001$
2007	35	79,5±6	8	18,2±6	1	2,3±2	0	0	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{1-4}<0,05$
2008	22	47,8±7	23	50,0±7	1	2,2±2	0	0	$P_{1-2}>0,05$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}<0,001$
2009	30	41,2±6	42	56,9±6	1	1,5±1	0	0	$P_{1-2}>0,05$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}<0,001$
Всего	111		77		3		1		

нервной системы, совокупная летальность при которой за весь изученный отрезок времени составила 82,8%, в то время как при туберкулезном менингите — 67,6% ( $p<0,01$ ) (табл. 2).

У большинства обследованных пациентов наблюдались существенные отклонения от классического варианта течения ТМ и ТМЭ, для которых характерен продромальный период длительностью 1-4 недели. В изучаемой группе отмечена тенденция к удлинению первой фазы заболевания до  $2,8\pm 4,0$  месяцев. Однако у 9 (4,7%) больных определялось острое начало болезни, а у 24 (12,5%) — наоборот, выявлено удлинение этого периода до 6 месяцев, в течение которых регистрировался стойкий субфебрилитет и пациенты неоднократно обследовались и лечились в стационарах различного профиля с диагнозом «лихорадка неясного генеза».

Нетипичным для туберкулеза ЦНС явилось и отсутствие менингеальных симптомов, зарегистрированное лишь у 31 (15,9%) больных, предъявлявших при этом жалобы на головную боль, тошноту, рвоту и имевших характерные изменения ликвора. Поражение черепно-мозговых нервов было выявлено только у 1/3 пациентов изучаемой группы.

Важным диагностическим критерием туберкулезного менингита традиционно считается картина ликвора с умеренным лимфоцитарным плеоцитозом, значительным повышением содержания белка, резким снижением количества хлоридов и сахара. В изучаемой группе у 19 (9,9%) больных заболевание сопровождалось высоким нейтрофильным плеоцитозом с содержанием от 1000 до 10423 клеток в 1 мкл, а у 8 (4,2%), наоборот, содержание клеток в ликворе соответствовало норме. Содержание глюкозы, в целом по группе, было сниженным до  $1,8\pm 2,24$  ммоль/л, однако у некоторых больных регистрировалось увеличение этого показателя до 4,6 ммоль/л.

Диагностика заболевания затруднялась также отсутствием выпадения фибриновой пленки при отстаивании ликвора (в 100% случаев) и редким обнаружением возбудителя лабораторными методами (посевом и ПЦР — в 5,2% и 10% случаях, соответственно).

Существенное диагностическое значение при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе ЦНС имеет полиорганный характер заболевания, связанный с гематогенной диссеминацией микобактерий на фоне иммунодефицита. Действительно, у большинства обследованных нами пациентов определялись генерализованные процессы с поражением, в среднем, 3-х органов — в большинстве случаев лёгких (152 — 94,9%) и лимфатических узлов (69 — 35,9%). Однако у 10 больных (5,1%) поражение ЦНС было единственной локализацией туберкулеза, а у 9,5% больных туберкулез лёгких был обнаружен только при аутопсии, что не позволяет считать полиорганный характер поражения чётким диагностическим критерием туберкулеза ЦНС у ВИЧ-позитивных пациентов.

Таким образом, в Иркутской области происходит ежегодное увеличение количества больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом центральной нервной системы. Высокая летальность в этой группе в значительной степени обусловлена поздним выявлением больных, что связано с нетипичными клинико-рентгенологическими и лабораторными проявлениями заболевания. Вышесказанное свидетельствует о необходимости изыскания дополнительных диагностических критериев специфического поражения ЦНС у больных с ВИЧ-инфекцией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Деконенко Е.П. Туберкулез нервной системы // Неврологический журнал. — 2002. — №5. — С.4-10.
2. Пантелеев А.М., Савина Т.А., Супрун Т.Ю. Внелёгочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. — 2007. — №7. — С.16-19.
3. Покровский В.В., Ладная Н.Н. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. — 2005. — №10. — С.3-12.
4. Покровский В.И., Кудрявцев А.Е., Венгеров Ю.Я. и др. Особенности современного клинического течения

туберкулезного менингита // Тер. архив. — 1994. — Т.66. — №11. — С.51-53.

5. Шарифулина Н.Л., Аитов К.А., Яковенко О.Н. Разнообразие летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией в терминальной стадии заболевания в Иркутской области // Журнал инфекционной патологии. — 2010, Т.17. — №1-2. — С.34-37.

6. Шарифулина Н.Л., Аитов К.А. Анализ смертности от ВИЧ-инфекции в стадии СПИД в Иркутской области в 2007 г. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — №7. — С. 85-87.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1 ИГМУ, кафедра фтизиопульмонологии, e-mail: filippova\_03@bk.ru.

Филиппова Татьяна Павловна — д.м.н., заведующий кафедрой,  
Кочкин Александр Викторович — к.м.н., доцент,  
Новицкая Ольга Николаевна — к.м.н., заведующий отделением,  
Каня Олег Витославович — заведующий отделением.