

УДК 616.831.9-002+582.284+616-002.5+616.98:578.824НIV

Е.В. Корж<sup>1</sup>, Н.А. Подчос<sup>2</sup>, С.А. Искевич<sup>2</sup>, И.В. Ермишина<sup>2</sup>, Л.Н. Родимова<sup>2</sup><sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк<sup>2</sup>Республиканская клиническая туберкулезная больница, Донецк

## КРИПТОКОККОВЫЙ МЕНИНГИТ У БОЛЬНЫХ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ

Криптококкоз представляет собой глубокий микоз, вызываемый дрожжеподобными грибами *Cryptococcus neoformans*. У ВИЧ-инфицированных лиц криптококкоз возникает при формировании тяжелого иммунодефицита с уровнем CD4 менее 200 кл/мкл и считается одой из наиболее опасных для жизни оппортунистических инфекций [1]. Заражение происходит аэрогенным путем, в 90,5-100,0% случаев поражается ЦНС с развитием криптококкового менингита, летальность от которого составляет 36,8-62,5% [1, 2], второе место по частоте поражения занимают легкие – до 30,0% [3]. Диагноз подтверждают выявлением *Cryptococcus neoformans* в осадке ликвора, мокроте, бронхолегочном смыве, биоптате из очага поражения, наличием криптококковых антигенов в спинномозговой жидкости (СМЖ). Посев на питательные среды считается «золотым стандартом» диагностики, однако у ВИЧ-инфицированных больных выделить чистую культуру *Cryptococcus neoformans* достаточно сложно, поскольку в образцах биологического материала в различных ассоциациях присутствуют возбудители других грибковых инфекций. В настоящее время самым простым, информативным и доступным лабораторным методом диагностики криптококкового менингита (КМ) считается микроскопия препаратов СМЖ, окрашенных тушью, грибковые элементы имеют достаточно характерный вид.

В последние годы среди ВИЧ-инфицированного населения наблюдается тенденция к увеличению удельного веса лиц с иммунодефицитом, характерным для стадии вторичных заболеваний, поэтому сочетание нескольких активных оппортунистических инфекций у одного и того же пациента не является редкостью [4, 5]. Помимо туберкулеза у таких больных часто развиваются пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз головного мозга, инвазивные микозы, герпесвирусные инфекции. Туберкулез на фоне глубокой иммуносупрессии отличается склонностью к генерализации и развитию туберкулезного менингита (ТМ) [6], что диктует необ-

ходимость проведения дифференциальной диагностики с другими ОИ, протекающими с поражением ЦНС. Клинические признаки криптококкового менингита существенно не отличаются от картины менингитов, вызванных другими возбудителями, в том числе и микобактериями туберкулеза (МБТ), помимо симптомов раздражения менингеальных оболочек и поражения черепно-мозговых нервов больные жалуются на упорную головную боль, лихорадку, снижение массы тела, тошноту, рвоту [1, 2, 7]. Изменения клеточного состава СМЖ при криптококкозе также не являются строго специфичными и мало отличаются от таковых при ТМ: у подавляющего большинства пациентов наблюдается умеренный лимфоцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка и снижение глюкозы. Вместе с тем, имеются сообщения, что у больных криптококковым менингитом цитоз носит умеренный характер, находясь в интервале 9-48 кл/мл, тогда как у больных ТМ количество клеточных элементов достигает 112-1090 кл/мл [4]. В работах [8] при сопоставлении данных анамнеза, клинико-лабораторной картины и состава ликвора установлено, что по сравнению с больными ТМ пациенты с криптококкозом ЦНС были старше, имели более низкий уровень CD4, среди симптомов реже наблюдались лихорадка и тяжелые нарушения сознания, чаще – головная боль, тошнота и рвота, в ликворе определялось более низкое содержание белка и меньшее количество клеточных элементов. Авторы делают вывод, что выявленные особенности не позволяют дифференцировать эти заболевания, и для надежной верификации этиологической природы менингита решающее значение имеют чувствительные и специфические лабораторные тесты. Дифференциальную диагностику менингитов у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ

затрудняет и тот факт, что криптококкоз легких рентгенологически также трудно отличим от туберкулеза: у больных определяются очаговые и узловые тени, инфильтраты с полостями распада, на фоне глубокой иммуносупрессии (CD4 ниже 100 кл/мкл) так же, как и при ТБ, возможна генерализация инфекции с развитием диссеминации в легких, плевральных выпотов, поражения внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) [9, 10]. Схожесть клинико-лабораторной картины туберкулезного и криптококкового менингита осложняет своевременную этиологическую диагностику, а возможность сочетания обеих инфекций приводит к еще большим диагностическим затруднениям, что не позволяет проводить необходимое лечение в требуемом объеме.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить клинико-лабораторные особенности криптококкового менингита у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, находившихся в специализированных противотуберкулезных отделениях.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе стационарных отделений Республиканской клинической туберкулезной больницы г. Донецка обследованы 100 больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, поступивших в отделение с предварительным диагнозом ТМ. В первые дни пребывания в отделении для уточнения этиологии менингита пациентам выполняли диагностическую люмбальную пункцию с изучением биохимического и цитологического состава ликвора, микробиологическим исследованием (микроскопия осадка на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ), посев на жидкую среду Миддлбрук на аппарате ВАСТЕС 960 MGIT и твердую среду Левенштейна-Йенсена для выделения культуры микобактерий туберкулеза (МБТ), тест GeenXpert МБТ/Rif на выявление ДНК МБТ) [12, 13]. Для выявления криптококков ликвор центрифугировали при 3000 об/мин. в течение 15 минут, из полученного осадка изготавливали нативные препараты, которые окрашивали в капле туши и микроскопировали [4]. У 16 (32,0%) пациентов 1-й и у 19 (38,0%) 2-й группы оценивали результаты магнитно-резонансной (компьютерной) томографии головного мозга.

В зависимости от результатов исследования ликвора после первой диагностической пункции пациентов разделяли на две группы: 50 больных вероятным (подтвержденным) ТМ (1-я группа), и 50 пациентов с вероятным (подтвержденным) ТМ, у которых при исследовании ликвора были выявлены криптококки, что позволило допол-

нительно диагностировать КМ (2-я группа). Для диагностики туберкулеза легких и/или туберкулеза других локализаций оценивали клинико-лабораторную картину заболевания, проводили лучевое обследование органов грудной клетки и брюшной полости, рутинное лабораторное обследование. При наличии кашля и отсутствии тяжелых нарушений сознания проводили сбор мокроты с бактериологическим исследованием вышеописанными методами (40 человек из 1-й группы и 44 – из 2-й). При росте культуры МБТ из мокроты и/или ликвора выполняли тест лекарственной чувствительности (ТЛЧ) возбудителя к противотуберкулезным препаратам 1-й и 2-й линии.

Отнести ТМ к подтвержденному в первые дни пребывания в отделении позволило выявление в ликворе кислотоустойчивых бактерий (КУБ) микроскопическим методом, и/или ДНК туберкулезных микобактерий методом GeenXpert МБТ/Rif, в дальнейшем подтвержденным считали менингит, верифицированный ростом культуры МБТ из ликвора и/или диагностированный при аутопсии с гистологическим исследованием [14]. Как вероятный ТМ расценивали менингит, который, кроме характерных неврологических признаков, сопровождался наличием подтвержденного туберкулеза легких и/или других внутренних органов; характерными изменениями ликвора (цитоз не более 900 в 1 мл с преобладанием лимфоцитов, повышение уровня белка и снижение – глюкозы); положительным клинико-лабораторным эффектом от противотуберкулезной химиотерапии. Дополнительным критерием считалось наличие обструктивной гидроцефалии и базального расширения при компьютерной (магнитно-резонансной) томографии головного мозга. Криптококковый менингит диагностировали при обнаружении криптококков минимум в двух образцах ликвора. При подсчете в камере Фукса-Розенталя у 18 (43,9%) человек криптококки находили в значительном количестве (все поле зрения, 3+), у 19 (44,2%) – в умеренном (до 1/2 поля зрения, 2+) и у 6 (13,9%) – в незначительном количестве (единичные в поле зрения, 1+).

Всем пациентам в отделении начинали противотуберкулезную, патогенетическую и симптоматическую терапию, профилактику оппортунистических инфекций. Больным 2-й группы назначали противогрибковые препараты (флуконазол, итраконазол, амфотерицин В) в лечебных дозах.

Статистический анализ проводили с использованием пакета MedStat [15]. В случае нормального распределения вычисляли средние значения, различия между группами оценивали при

помощи критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы, при определении различий использовали критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Частоту встречаемости признака представляли в процентах, различия по частоте встречаемости изучали с помощью точного метода Фишера

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах преобладали лица с выраженной иммуносупрессией, однако степень иммунодефицита была выше у пациентов с КМ: уровень CD4 у них колебался в пределах от 2 кл/мкл до 250 кл/мкл, медиана – 26 кл/мкл (95% ДИ 4,3-11,6) и 0,3% – 37,9%, медиана – 4,5% (95% ДИ 1,4-8). У больных 1-й группы соответствующие показатели составляли 3 кл/мкл – 383 кл/мкл, медиана – 59,5 кл/мкл (95% ДИ 33,0-104,0) и 0,1% – 35,0%, медиана 6,5% (95% ДИ 19,0-42,0). Различия между группами по абсолютным показателям количества CD4 достигали статистической значимости,  $p=0,020$ . Также среди больных с криптококками в ликворе было достоверно больше лиц с содержанием CD4 менее 100 кл/мкл: 43 (86,0%) против 32 (64,0%) в 1-й группе,  $p=0,042$

У подавляющего большинства пациентов обеих групп диагностировали поражение легких, расцененное, как туберкулезное (табл. 1.).

Оценка результатов рентгенологического обследования органов грудной полости показала преобладание синдрома диссеминации, примерно одинаковую частоту деструкций легких и поражения других органов (плевры, ВГЛУ). Среди

пациентов, у которых была исследована мокрота, выделение МБТ в 3,3 раза чаще находили у больных 1-й группы, различия достигали статистической значимости,  $p=0,005$ . Рост культуры МБТ у больных 1-й группы получен в 19 случаях из 40 посевов (47,5%), во 2-й – в 11 случаях из 44 (25,0%),  $p=0,057$ , по данным ТЛЧ мультирезистентность (одновременная устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину) диагностировали в 1-й группе у 10 (52,6%) больных, во 2-й группе – у 7 (63,6%),  $p=0,843$ . Клиническая картина менингита и данные неврологического обследования в группах существенно не различались (табл. 2.).

Большинство пациентов обеих групп жаловались на головную боль и повышение температуры тела, при объективном осмотре регистрировали нарушения сознания и поведения, ригидность мышц затылка, положительные симптомы натяжения, парезы и параличи ( $p>0,05$ ). Симптомы поражения черепно-мозговых нервов, характерные для туберкулезного базиллярного лептоменингита, чаще определялись у больных 1-й группы, у больных с криптококками чаще наблюдались парезы и параличи, однако различия не достигали статистической значимости. Наличие парезов и параличей мы расценивали как возможное проявление других оппортунистических инфекций, в частности токсоплазмоза головного мозга [17], который во 2-й группе был диагностирован у 5 человек.

Несмотря на схожую клиническую симптоматику, были выявлены достоверные различия при изучении ликвора. Признаки ликворной гипертензии (вытекание жидкости с частотой бо-

Таблица 1.

Клинико-рентгенологическая характеристика обследованных пациентов

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	абс	%	абс	%
Поражение легких, в т.ч.	49	98,0	45	90,0
диссеминация	36	73,5	29	64,4
инфильтраты	13	26,5	14	31,1
очаговые (узловые) образования			2	4,4
Деструкции легких	12	24,5	11	28,9
Наличие МБТ в мокроте (все методы)	24	60,0	11	25,0*
Поражение ВГЛУ	29	58,0	29	58,0
Поражение периферических ЛУ	12	24,0	5	10,0
Экссудативный плеврит	6	12,0	7	14,0
Активный туберкулез исключен			4	8,0

Примечание: \* – различия достоверны,  $p=0,003$

лее 60 капель в минуту) определялись у подавляющего большинства больных 1-й и 2-й групп: 45 (90,0%) и 48 (96,0%) человек соответственно,  $p=0,431$ , однако степень повышения давления была значительней у больных криптококкозом, медиана составила 180 кап/мин против 100 кап/мин у больных 1-й группы,  $p=0,035$ . Среди пациентов с наличием криптококков у 35 (70,0%) лиц содержание белка было в пределах физиологической нормы (0,15-0,45 г/л), среди больных ТМ таких случаев было 22 (44,0%),  $p=0,016$ , медианы составляли соответственно 0,23 г/л (95% ДИ 0,12-0,27) и 0,49 г/л (5% ДИ 0,3-0,72), различаясь с высокой степенью достоверности (табл. 3).

Как видно из представленной таблицы, у больных с криптококками по сравнению с больными ТМ цитоз был менее выраженным: количество клеточных элементов колебалось в пределах 1-228 кл/мл против 1-926 кл/мл, медианы составляли соответственно 79,5 кл/мл (95% ДИ 33,0-123,0) и 13 кл/мл (95% ДИ 6,0-20,0), чаще регистрировали нормальное (не более 8 кл/мл) содержание клеточных элементов в ликворе и преимущественно лимфоцитарный характер плеоцитоза ( $p<0,001$ ).

Снижение концентрации глюкозы определялось у большинства пациентов обеих групп: 31 (62,0%) и 39 (78,0%) соответственно, различий по медианам их содержания выявлено не было,  $p>0,05$ . Характерные для менингитов изменения СМЖ в виде сочетания плеоцитоза, повышенного уровня белка и низкого содержания глюкозы наблюдались достоверно чаще у больных ТМ: 18 (36,0%) против 8 (16,0%),  $p=0,040$ . Нормальный состав ликвора (по уровню белка, глюкозы, количеству и составу клеточных элементов) в обеих группах встречался крайне редко – у двух (4,0%) и у трех (6,0%) больных соответственно, однако у больных криптококкозом значитель-

но чаще регистрировали сочетание нормального содержания клеток и белка: 16 (32,0%) против 2 (4,0%),  $p<0,001$ .

Ввиду ограниченного доступа нейровизуализация (МРТ, СКТ) была выполнена у 16 (32,0%) пациентов 1-й и у 19 (38,0%) 2-й группы. В 1-й группе отсутствие патологических изменений зафиксировали у 5 пациентов, у остальных основными патологическими находками были признаки ликворной гипертензии в виде расширения желудочков мозга и подболобочных пространств (7 случаев), единичных очаговых образований сосудистого и воспалительного генеза (4 случая). У больных КМ в 5 случаях патология отсутствовала, признаки ликворной гипертензии определялись у 10 человек, очаговые изменения в головном мозге – у 8 человек, в том числе у 5 – как проявление токсоплазмоза, диагностированного на основании серологического обследования, положительного ответа на специфическую терапию.

Частота подтвержденной (бактериологически и/или при аутопсии) туберкулезной этиологии поражения легких была выше в 1-й группе, чем во 2-й: 38 (76,0%) и 28 (56,0%) случаев соответственно, однако различия не достигали статистической значимости,  $p=0,058$ . В отличие от легочного процесса подтвержденный по совокупности бактериологических методов и/или результатов аутопсии туберкулезный менингит в 1-й группе диагностировали в 5,2 раз чаще – 31 (62,0%) против 6 (12,0%),  $p<0,001$ . Из бактериологической верификации в 1-й группе КУВ в осадке ликвора обнаружены у 2 (4,0%) человек, рост культуры МБТ получен у 10 (20,0%), ДНК туберкулезных микобактерий методом *GeenXpert* МБТ/*Rif* выявлена у 4 (8,0%), у всех 29 умерших пациентов на вскрытии были обнаружены визуальные и гистологические признаки гене-

Таблица 2.

Признаки поражения ЦНС в обследованных группах больных

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	случаи	%	случаи	%
Головная боль	36	72,0	45	90,0
Лихорадка	40	80,0	38	76,0
Тошнота/рвота	16	32,0	21	42,0
Заторможенность, сопор (кома)	32	64,0	24	48,0
Ригидность мышц затылка	43	86,0	41	72,0
Положительные симптомы натяжения	47	94,0	42	84,0
Поражение ч/мозговых нервов	41	82,0	30	60,0
Парезы, параличи	2	4,0	8	16,0

рализованного туберкулеза с поражением ЦНС. У оставшихся в живых 19 пациентов 1-й группы диагноз ТМ был вынесен на основании роста культуры МБТ из ликвора (5 человек), клинико-лабораторной картины, наличия туберкулеза других локализаций и положительного ответа на противотуберкулезную химиотерапию. Во 2-й группе при исследовании ликвора КУБ не выявлены ни у одного пациента, у одного больного методом GeenXpert найдена ДНК МБТ и получен рост МБТ на питательных средах, и еще у одного человека методом GeenXpert найдена ДНК МБТ. Из 22 умерших пациентов визуальные и гистологические признаки генерализованного туберкулеза с туберкулезным менингитом (менингоэнцефалитом), были найдены у 4 (18,2%), что дало основание установить смешанную этиологию менингита (туберкулезную и криптококковую), у 16 (72,7%) диагностировали генерализованный туберкулез без поражения ЦНС и криптококковый менингит, у 2 (8,7%) – криптококкоз ЦНС без наличия активного туберкулеза. Среди выживших 28 больных менингит смешанной этиологии (туберкулезный (в 2 случаях – бактериологически подтвержденный) и криптококковый) диагностировали у 16 (57,1%) человек, криптококковый менингит без туберкулезного поражения ЦНС – у 10 (35,7%) и криптококковый менингит без наличия активного туберкулеза – у 2 (7,1%). Всего во 2-й группе наличие активного туберкулеза исключено у 4 человек: у двух – по результатам аутопсии, и у двух – прижизненно из-за отсутствия патологии в легких при СКТ и бактериовыделения при исследова-

нии мокроты всеми методами. Из этих четырех больных у двух человек диагностировали изолированный криптококковый менингит и еще у двух – криптококкоз ЦНС, легких и лимфоузлов средостения, в том числе у одного пациента по результатам гистологического исследования аутопсийного материала диагностирован криптококковый сепсис.

Госпитальная летальность в 1-й группе составила 29 случаев (58,0%) против 22 случаев (44,0%) во 2-й группе, различия не достигали статистической значимости,  $p=0,233$ . Практически одинаковые показатели летальности среди больных туберкулезным и криптококковым менингитом были отмечены в работах [8], однако цифры при этом не превышали 29%.

Таким образом, в результате проведенных исследований мы не выявили каких-либо существенных различий по клинической картине туберкулезного и криптококкового менингита, поэтому разделяем мнение [1, 2, 5, 8], что схожесть симптоматики и высокая вероятность сочетания обоих инфекций на фоне глубокой иммуносупрессии обуславливает существенные затруднения в дифференциальной диагностике. С учетом отсутствия примечательных различий и по данным лучевого исследования головного мозга основное значение для верификации диагноза приобретает люмбальная пункция с изучением СМЖ. Полученные данные позволяют сделать вывод, что по сравнению с только туберкулезным поражением ЦНС у больных с криптококкозом ЦНС определяется более высокая ликворная гипертензия, более низкое содержание

Таблица 3.

Результаты изучения ликвора в обследованных группах больных

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
Медиана содержания белка, г/л	0,49	0,23	0,001
Нормальное содержание белка, случаи, абс. (%)	22 (44,0)	35 (70,0)	0,016
Цитоз, медиана кл/мл	80	13	0,001
Цитоз менее 8 кл/мл, случаи, абс. (%)	3 (6,0)	22 (44,0)	0,001
Лимфоциты, % (M±m)	59,2±4,0	80,5±2,7	0,001
Нейтрофилы, % (M±m)	36,6±3,9	14,1±2,5	0,001
Удельный вес нейтрофилов более 50%, случаи, абс. (%)	14 (28,0)	4 (8,0)	0,017
Удельный вес лимфоцитов более 50%, случаи, абс. (%)	30 (60,0)	46 (92,0)	0,001
Содержание глюкозы, ммоль/л (M±m)	1,94±0,14	1,79±0,14	0,449
Нормальное содержание глюкозы, случаи, абс. (%)	19 (38,0)	11 (22,0)	0,045
Медиана содержания хлоридов, мкмоль/л	104,8	105,0	0,984
Сочетание: плеоцитоз, повышение белка, снижение уровня глюкозы, случаи, абс. (%)	18 (36,0)	8 (16,0)	0,040

клеточных элементов и белка, значительно реже регистрируется сочетание трех диагностических параметров менингита (плеоцитоз, повышение уровня белка и понижение глюкозы). Учитывая, что КМ развивается на фоне тяжелого угнетения иммунитета с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл, определенное значение, хотя и не существенное, имеет степень иммуносупрессии и преимущественно лимфоцитарный характер плеоцитоза, поскольку туберкулезное поражение ЦНС на фоне иммунодефицита характеризуется частым превалированием нейтрофилов [6]. Предполагается, что такие изменения связаны с развитием в мягкой оболочке и веществе головного мозга распространенных тромбоваскулитов, ведущих к образованию участков ишемии с инфильтрацией нейтрофильными гранулоцитами. С учетом литературных данных о морфологии криптококкоза [17] можно предположить, что в случае поражения ЦНС микроциркуляторные нарушения не носят такого тяжелого характера, как при ТМ.

С учетом полученных результатов и данных литературы, мы считаем, что среди практических врачей имеет место гипердиагностика туберкулезного поражения ЦНС и недооценка грибковых менингитов, в результате чего пациенты своевременно не получают необходимой этиотропной терапии. В работах [5] показано, что из 89 ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом с поражением ЦНС криптококковый менингит диагностировали только у 1 (1,1%) пациента, менингит смешанной этиологии (криптококковый и туберкулезный) выявляли в 0,8% случаях [11]. Имеются сообщения о сочетании у ВИЧ-инфицированных больных с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл криптококкоза ЦНС с туберкулезом легких и туберкулезом внелегочных локализаций, обращается внимание, что таким пациентам выставляют, как правило, диагноз ТМ, и что в подобных ситуациях следует подозревать множественные оппортунистические инфекции [7]. На основании проведенных исследований мы выделили несколько вариантов патологии ЦНС у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, поступивших в отделение с предварительным диагнозом туберкулезного менингита, в случае выявления у них криптококков в ликворе: 1) криптококковый менингит в сочетании с подтвержденным (бактериологически и/или гистологически) туберкулезным поражением ЦНС – 6 (12,0%) человек; 2) криптококковый менингит без ТМ у больных туберкулезом других органов или у больных без наличия активного туберкулеза вообще – 30 (60,0%) человек (18 – по результатам аутопсии, 12 – по данным клинико-лабораторной картины); 3) крипто-

кокковый менингит в сочетании с менингитом, расцененным как «вероятный туберкулезный» – 14 (28,0%) пациентов с активным туберкулезом легких и/или других органов. Таким образом, при обнаружении криптококков в ликворе ВИЧ-инфицированных больных с тяжелым иммунодефицитом даже при наличии активного туберкулеза легких и/или других внутренних органов туберкулезная этиология менингита была бактериологически (гистологически) верифицирована только у 12,0% пациентов, у 60,0% больных туберкулез ЦНС не подтвердился и у 28,0% больных расценен как «вероятный туберкулезный», т.е. требовал верификации.

## ВЫВОДЫ

1. Не обнаружено статистически значимых различий между обследованными группами больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ по частоте выявления туберкулеза легких, наличию бактериовыделения и рентгенологическим характеристикам легочного процесса. Клиническая картина криптококкового и туберкулезного менингита, а также данные неврологического обследования практически не различались, наиболее частыми признаками были головная боль (72,0% и 90,0%), лихорадка (80,0% и 76,0%), положительные симптомы натяжения (94,0% и 84,0%), поражение черепно-мозговых нервов (82,0% и 60,0%), ригидность мышц затылка (86,0% и 72,0%), нарушения сознания (64,0% и 48,0%),  $p > 0,05$ .

2. Статистически значимые различия между группами были найдены при изучении ликвора: у больных с наличием криптококков была тяжелее ликворная гипертензия ( $p = 0,035$ ), определялись более низкие медианы содержания белка (0,23 г/л против 0,49 г/л) и клеточных элементов (13 кл/мл против 80 кл/мл), чаще выявляли лимфоцитарный характер плеоцитоза (92,0% против 60,0%), реже регистрировали сочетание плеоцитоз-повышение белка-снижение глюкозы (16,0% против 36,5%),  $p < 0,001$ . В группе больных с криптококками у большего количества лиц регистрировали нормальный уровень белка (у 70,0% против 44,0%) и клеточных элементов (у 44,0% против 6,0%),  $p < 0,001$ .

3. У больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, в ликворе которых были найдены криптококки, поражение ЦНС протекало в следующих вариантах: 1) Криптококковый менингит в сочетании с подтвержденным (бактериологически и/или гистологически) ТМ – 6 (12,0%) человек; 2) Криптококковый менингит без ТМ у больных туберкулезом других органов или у больных без наличия активного туберкулеза вообще – 30 (60,0%) человек (18 – по результатам аутопсии, 12 – по

данным клинико-лабораторной картины) 3) Криптококковый менингит в сочетании с менингитом, по клинико-лабораторной картине расцененным как «вероятный ТМ» – 14 (28,0%) человек (также с активным туберкулезом легких и/или других органов).

4. Появление неврологической симптоматики у ВИЧ-инфицированных больных на стадии глубокой иммуносупрессии (CD4 менее 100 кл/мкл) даже при наличии подтвержденного туберкулеза легких (и/или туберкулеза других ор-

ганов, в том числе менингита) является показанием для исследования ликвора на криптококки с целью своевременного включения в схему лечения противогрибковых препаратов в лечебных дозах. В условиях ограниченного ресурса особенности состава ликвора при криптококковом поражении ЦНС можно использовать в качестве дополнительных критериев дифференциальной диагностики менингитов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

*Е.В. Корж<sup>1</sup>, Н.А. Подчос<sup>2</sup>, С.А. Искевич<sup>2</sup>, И.В. Ермишина<sup>2</sup>, Л.Н. Родимова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>Республиканская клиническая туберкулезная больница, Донецк

#### КРИПТОКОККОВЫЙ МЕНИНГИТ У БОЛЬНЫХ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ

Цель работы: установить клинико-лабораторные особенности криптококкового менингита у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, находившихся в специализированных противотуберкулезных отделениях. Материал и методы. Обследованы 100 больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ с предварительным диагнозом туберкулезного менингита (ТМ): 50 больных вероятным (подтвержденным) ТМ – 1-я группа, и 50 пациентов с вероятным (подтвержденным) ТМ, у которых при исследовании ликвора выявлены криптококки – 2-я группа. Результаты и обсуждение. У больных криптококкозом медианы содержания CD4 составляли 26 кл/мкл (4,5%), у больных ТМ – 59,5 кл/мкл (6,5%),  $p=0,020$ , количество лиц с содержанием CD4 менее 100 кл/мкл достигало 85,7% и 63,1% соответственно,  $p=0,040$ . Не обнаружено статистически значимых различий по частоте выявления туберкулеза легких и бактериовыделения, рентгенологическим характеристикам легочного процесса, клинической картине и данным неврологического обследования. Наиболее частыми симптомами в 1-й и 2-й группах были головная боль (72,0% и 90,0%), лихорадка (80,0% и 76,0%), положительные симптомы натяжения (94,0% и 84,0%), поражение черепно-мозговых нервов (82,0% и 60,0%), ригидность мышц затылка (86,0% и 72,0%),  $p>0,05$ . У больных с криптококками выявляли более тяжелую ликворную гипертензию ( $p=0,035$ ), более низкие медианы содержания белка (0,23 г/л против 0,49 г/л) и цитоза (13 кл/мл против 80 кл/мл),

лимфоцитарный характер плеоцитоза (92,0% против 60,0%), реже регистрировали сочетание плеоцитоз-повышение белка-снижение глюкозы (16,0% против 36,5%),  $p<0,001$ , у большего количества лиц регистрировали нормальный уровень белка (у 70,0% против 44,0%) и клеточных элементов (у 44,0% против 6,0%),  $p<0,001$ . У больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, в ликворе которых обнаружены криптококки, выделены следующие варианты патологии: 1. Криптококковый менингит в сочетании с подтвержденным ТМ – 6 (12,0%) человек; 2. Криптококковый менингит без ТМ у больных туберкулезом других органов или у больных без наличия активного туберкулеза – 30 (60,0%) человек; 3. Криптококковый менингит в сочетании с менингитом, расцененным как «вероятный ТМ» – 14 (28,0%). Выводы. Появление неврологической симптоматики у ВИЧ-инфицированных больных с уровнем CD4 менее 100 кл/мкл даже при наличии подтвержденного туберкулеза, в том числе ТМ, является показанием для исследования ликвора на криптококки с целью своевременного назначения противогрибковых препаратов в лечебных дозах. Выявленные особенности ликвора при криптококковом поражении ЦНС можно использовать в качестве дополнительных критериев дифференциальной диагностики менингитов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

**Ключевые слова:** ко-инфекция туберкулез/ВИЧ, криптококкоз, туберкулезный менингит.

*Е.В. Korzh<sup>1</sup>, N.A. Podchos<sup>2</sup>, S.A. Iskevich<sup>2</sup>, I.V. Ermishina<sup>2</sup>, L.N. Rodimova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

<sup>2</sup>Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk

#### CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN TUBERCULOSIS/HIV CO-INFECTED PATIENTS

The aim of the study. To study the clinical and laboratory features of cryptococcal meningitis in TB/HIV co-infected patients, who were in specialized anti-tuberculosis departments. Material and methods. 100 TB/HIV co-

infected patients with provisional diagnosis of tuberculous meningitis (TM) were examined: 50 patients with probable (confirmed) TM – group 1, and 50 patients with probable (confirmed) TM, in whom cryptococci were de-

tected in the cerebrospinal fluid (CSF) – group 2. Results and discussion. In patients with cryptococci median CD4 counts were 26 cells/µl (4.5%), in patients with TM – 59.5 cells/µl (6.5%),  $p=0.020$ , the number of individuals with a CD4 content of less than 100 cells/µl reached 85.7% and 63.1%, respectively,  $p=0.040$ . No statistically significant differences were found in the incidence of pulmonary tuberculosis and bacterial excretion, radiological characteristics of the pulmonary process, clinical picture, and neurological examination data. The most common symptoms in groups 1 and 2 were headache (72.0% and 90.0%), fever (80.0% and 76.0%), positive tension symptoms (94.0% and 84.0%), damage to the cranial nerves (82.0% and 60.0%), stiff neck muscles (86.0% and 72.0%),  $p>0.05$ . Patients with cryptococci had more severe CSF hypertension ( $p=0.035$ ), in CSF: lower median of protein (0.23 g/l vs. 0.49 g/l) and cytosis (13 cells/ml vs. 80 cells/ml), lower combination of pleocytosis-protein increase-glucose decrease (16.0% vs. 70.0% versus 44.0%). Biggest part of group 1 persons had lymphocytic pleocytosis (92.0% vs. 60.0%), normal protein content (70.0% vs. 44.%) and cel-

lular elements levels (44.0% versus 6.0%) in CSF,  $p<0.001$ . In tuberculosis/HIV co-infected patients in whose CSF cryptococci were found, the following variants of pathology were identified: 1. Cryptococcal meningitis in combination with confirmed TM – 6 (12.0%); 2. Cryptococcal meningitis without TM in patients with tuberculosis of other organs or in patients without active tuberculosis – 30 (60.0%) 3. Cryptococcal meningitis in combination with meningitis, regarded as “probable TM” – 14 (28.0%). Conclusions. The appearance of neurological symptoms in HIV-infected patients with a CD4 count of less than 100 cells/µl, even on the background of confirmed tuberculosis (including TM), is an indication for study of cerebrospinal fluid to reveal cryptococci and prescribe antifungal drugs in therapeutic doses. The identified liquor features of nervous system cryptococcosis can be used as additional criteria for the differential diagnosis of meningitis in HIV-infected patients.

**Key words:** tuberculosis/HIV co-infection, cryptococcosis, tuberculous meningitis.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чарушина И.П., Зотова Н.В. Клинико-морфологическая характеристика криптококкоза при ВИЧ-инфекции. Журнал инфектологии. 2012; 4 (4): 65-70. doi: 10.22625/2072-6732-2012-4-4-65-70
2. Волкова О.Е., Венгеров Ю.Я., Сафонова А.П., Свистунова Т.С., Тишкевич О.А. Клинико-патогенетические особенности криптококкового менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 19 (4): 25-29.
3. Комаровская Е.И., Павлов М.Е., Климова Е.А. Проблемы диагностики легочного криптококкоза. Клинический случай. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2014; (3): 72-76.
4. Гусев Д.А., Сизова Н.В., Майорова С.О., Браткова В.В., Сотникова А.Л., Малькова Т.В. Современный пациент с ВИЧ-инфекцией: комплексная характеристика и выбор антиретровирусной терапии (по материалам Санкт-Петербургского центра СПИД). Журнал инфектологии. 2018; 10 (1): 62-69. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-62-69
5. Синицын М.В., Богородская Е.М., Родина О.В., Кубракова Е.П., Романова Е.Ю., Бугун А.В. Поражение центральной нервной системы у больных туберкулезом в современных эпидемических условиях. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018; 7 (1): 111-120.
6. Корж О.В., Тлустова Т.В., Дзеджеца Т.В., Садовник Е.Е. Особливості морфологічної картини туберкульозного менингоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2014; 16 (1): 13-17.
7. Singh U., Aditi, Aneja P, Kapoor BK, Singh SP, Purewal SS. Cryptococcal meningitis associated with tuberculosis in HIV infected patients. Indian J Tuberc. 2013; 60 (3): 180-183.
8. Vidal J.E., Peixoto de Miranda E.J., Gerhardt J., Croda M., Boulware D.R. Is it possible to differentiate tuberculous and cryptococcal meningitis in HIV-infected patients using only clinical and basic cerebrospinal fluid characteristics?. S Afr Med J. 2017; 107 (2): 156-159. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i2.11162
9. Rigby A.L., Glanville A.R. Miliary pulmonary cryptococcosis in an HIV-positive patient. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 186 (2): 200-201. doi: 10.1164/ajrccm.186.2.200
10. Hu Z., Chen J., Wang J. et al. Radiological characteristics of pulmonary cryptococcosis in HIV-infected patients. PLoS One. 2017; 12 (3): e0173858. doi: 10.1371/journal.

## REFERENCES

1. Charushina I.P., Zotova N.V. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika kriptokokkoza pri VICH-infektsii. Zhurnal infektologii. 2012; 4 (4): 65-70 (in Russian). doi: 10.22625/2072-6732-2012-4-4-65-70
2. Volkova O.E., Vengerov Yu.Ya., Safonova A.P., Svistunova T.S., Tishkevich O.A. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti kriptokokkovogo meningoentsefalita u bol'nykh VICH-infektsiei. Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. 2014; 19 (4): 25-29 (in Russian).
3. Komarovskaya E.I., Pavlov M.E., Klimova E.A. Problemy diagnostiki legochnogo kriptokokkoza. Klinicheskii sluchai. Infeksionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2014; (3): 72-76 (in Russian).
4. Gusev D.A., Sizova N.V., Maiorova S.O., Bratkova V.V., Sotnikova A.L., Mal'kova T.V. Sovremenniy patsient s VICH-infektsiei: kompleksnaya kharakteristika i vybor antiretrovirusnoi terapii (po materialam Sankt-Peterburgskogo tsentra SPID). Zhurnal infektologii. 2018; 10 (1): 62-69 (in Russian). doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-62-69
5. Sinitsyn M.V., Bogorodskaya E.M., Rodina O.V., Kubrakova E.P., Romanova E.Yu., Bugun A.V. Porazhenie tsentral'noi nervnoi sistemy u bol'nykh tuberkulezom v sovremennykh epidemicheskikh usloviyakh. Infeksionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2018; 7 (1): 111-120 (in Russian).
6. Korzh O.V., Tlustova T.V., Dzhedzheia T.V., Sadovnik E.E. Osoblivosti morfologichnoi kartini tuberkul'oznogo meningoentsefalitu u VIL-infikovanih. Tuberkul'oz. Legenevi khvorobi. VIL-infektsiya. 2014; 16 (1): 13-17 (in Russian).
7. Singh U., Aditi, Aneja P, Kapoor BK, Singh SP, Purewal SS. Cryptococcal meningitis associated with tuberculosis in HIV infected patients. Indian J Tuberc. 2013; 60 (3): 180-183.
8. Vidal J.E., Peixoto de Miranda E.J., Gerhardt J., Croda M., Boulware D.R. Is it possible to differentiate tuberculous and cryptococcal meningitis in HIV-infected patients using only clinical and basic cerebrospinal fluid characteristics?. S Afr Med J. 2017; 107 (2): 156-159. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i2.11162
9. Rigby A.L., Glanville A.R. Miliary pulmonary cryptococcosis in an HIV-positive patient. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 186 (2): 200-201. doi: 10.1164/ajrccm.186.2.200
10. Hu Z., Chen J., Wang J. et al. Radiological characteristics of pulmonary cryptococcosis in HIV-infected patients. PLoS One. 2017; 12 (3): e0173858. doi: 10.1371/journal.



- pone.0173858
11. Ellis J., Cresswell F.V., Rhein J., Ssebambulidde K., Boulware D.R. Cryptococcal Meningitis and Tuberculous Meningitis Co-infection in HIV-Infected Ugandan Adults [published correction appears in Open Forum Infect Dis. 2018; 6 (3): ofy252]. Open Forum Infect Dis. 2018; 5 (8): ofy193. doi: 10.1093/ofid/ofy193
  12. Марданлы С.Г., Первущин Ю.В., Иванова В.Н. Спинномозговая жидкость, лабораторные методы исследования и их клинко-диагностическое значение: учебное пособие для специалистов по клинической лабораторной диагностике. Электргорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011. 72.
  13. Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф. Ликвор и его клиническое значение при инфекционных заболеваниях нервной системы. Педиатр. 2011; 11 (3): 21-31.
  14. Marais S., Thwaites G., Schoeman J.F. et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. Lancet Infect Dis. 2010; 10 (11): 803-812. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70138-9
  15. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк; 2006. 214.
  16. Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И., Гончаров Д.Б., Ермак Т.Н., Тишкевич И.М., Шипулина О.Ю., Горлова Н.В., Груздев Б.М. Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией. Терапевтический архив. 2007; (11): 36-39.
  17. Тимченко О.А., Журавлева Е.И., Иванов А.А. Значение гистологического метода исследования в диагностике ВИЧ-ассоциированных инфекций. Судебная медицина. 2017; 3 (3): 42-45.
- pone.0173858
11. Ellis J., Cresswell F.V., Rhein J., Ssebambulidde K., Boulware D.R. Cryptococcal Meningitis and Tuberculous Meningitis Co-infection in HIV-Infected Ugandan Adults [published correction appears in Open Forum Infect Dis. 2018; 6 (3): ofy252]. Open Forum Infect Dis. 2018; 5 (8): ofy193. doi: 10.1093/ofid/ofy193
  12. Mardanly S.G., Pervushin Yu.V., Ivanova V.N. Spinnomozgovaya zhidkost', laboratornye metody issledovaniya i ikh kliniko-diagnosticheskoe znachenie: uchebnoe posobie dlya spetsialistov po klinicheskoi laboratornoi diagnostike. Elektrogorsk: ZAO «EKOlab», 2011. 72 (in Russian).
  13. Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F.. Likvor i ego klinicheskoe znachenie pri infektsionnykh zabollevaniyakh nervnoi sistemy. Pediatr. 2011; 11 (3): 21-31 (in Russian).
  14. Marais S., Thwaites G., Schoeman J.F. et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. Lancet Infect Dis. 2010; 10 (11): 803-812. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70138-9
  15. Lyakh Yu.E., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. Osnovy komp'yuternoii biostatistiki. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. Donetsk; 2006. 214 (in Russian).
  16. Peregudova A.B., Shakhgil'dyan V.I., Goncharov D.B., Ermak T.N., Tishkevich I.M., Shipulina O.Yu., Gorlova N.V., Gruzdev B.M. Tserebralnyi toksoplazmoz u bol'nykh VICH-infektsiei. Terapevticheskii arkhiv. 2007; (11): 36-39 (in Russian).
  17. Timchenko O.A., Zhuravleva E.I., Ivanov A.A. Znachenie gistologicheskogo metoda issledovaniya v diagnostike VICH-assotsirovannykh infektsii. Sudebnaya meditsina. 2017; 3 (3): 42-45 (in Russian).