



Оппортунистические заболевания центральной нервной системы у больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ (обзор литературы, клинические наблюдения)

Е.В. Корж✉

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия;
ГБУ ДНР «Республиканская клиническая туберкулезная больница», Донецк, Россия
✉Korzh191061@mail.ru

Аннотация

У ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов менее 100–150 кл/мкл возникает необходимость дифференциальной диагностики туберкулезного менингита с токсоплазмозом головного мозга и криптококковым менингитом. Клинические проявления ВИЧ-ассоциированного туберкулезного менингита существенно не отличаются от картины ВИЧ-негативных лиц и включают лихорадку, головную боль, менингеальные знаки, симптомы поражения черепно-мозговых нервов, расстройства сознания. Особенности заболевания, коррелирующими со степенью иммуносупрессии, являются острое начало и отсутствие характерных неврологических симптомов, частота появления которых при снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл достигает 50,0 и 40,4% соответственно. Диагностика базируется на исследовании ликвора с выявлением возбудителя методом GeneXpert MBT/Rif, наличии лимфоцитарного плеоцитоза, повышения уровня белка и снижения глюкозы, у 36,8–54,6% больных в клеточном составе преобладают нейтрофилы. Нейровизуализация демонстрирует базальное расширение цистерн, утолщение мозговых оболочек, гидроцефалию. Токсоплазмоз головного мозга отличается постепенным (от месяца и более) началом у 80,0% больных, основными жалобами являются лихорадка, онемение и слабость в конечностях, головная боль, судороги и нарушение походки. В неврологическом статусе преобладают заторможенность, патологическая сонливость, симптомы поражения 3, 6, 7 и 8-й пар черепно-мозговых нервов, парезы и параличи. Менингеальные знаки положительные у 20,0%. Решающее значение для диагностики имеет магнитно-резонансная томография (спиральная компьютерная томография) головного мозга, демонстрирующая очаговые изменения у 98–100% больных, а также наличие высоких титров антител класса иммуноглобулина G к *Toxoplasma gondii* в крови и/или ДНК возбудителя в ликворе. Изменения в ликворе незначительны, у большинства больных определяется нормальное содержание белка, клеточных элементов и глюкозы. Клиническая и лучевая картина туберкулезного и криптококкового менингита практически не различима, основное значение для верификации диагноза в условиях ограниченного ресурса имеет обнаружение криптококков в мазках осадка ликвора, окрашенных тушью. Из других признаков, имеющих ограниченное дифференциально-диагностическое значение, можно выделить более выраженную ликворную гипертензию с частотой вытекания более 100 капель в минуту, в ликворе – нормальное содержание белка у большинства больных, умеренный лимфоцитарный цитоз, не превышающий 50 кл/мл, а у 44,0% находящихся в пределах нормы.

Ключевые слова: коинфекция туберкулез/ВИЧ, оппортунистические инфекции, центральная нервная система.

Для цитирования: Корж Е.В. Оппортунистические заболевания центральной нервной системы у больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ (обзор литературы, клинические наблюдения). *Клинический разбор в общей медицине*. 2026; 7 (8): 57–63.

DOI: 10.47407/kr2026.7.8.00902

Opportunistic diseases of the central nervous system in patients with co-infection of tuberculosis/HIV (literature review and clinical observations)

Elena V. Korzh✉

M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia;
Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Russia
✉Korzh191061@mail.ru

Abstract

In HIV-infected patients with a CD4 lymphocyte count of less than 100–150 cells/ μ L, it is necessary to differentiate between tuberculosis meningitis, cerebral toxoplasmosis, and cryptococcal meningitis. The clinical manifestations of HIV-associated tuberculous meningitis do not differ significantly from those of HIV-negative individuals and include fever, headache, meningeal signs, symptoms of cranial nerve damage, and disorders of consciousness. The features include an acute onset and the absence of characteristic neurological symptoms, which frequency depends of immunosuppression and reaches 50.0% and 40.4%, respectively when the CD4 lymphocyte count is less than 100 cells/ μ L. Diagnosis is based on the detection of the pathogen in the cerebrospinal fluid using the GeneXpert MBT/Rif method, of liquor changes in view of lymphocytic pleocytosis, increase protein content and decrease glucose content. There is neutrophils predominate in the liquor cellular composition in 36.8–54.6% of patients. Neuroimaging demonstrates basal expansion of the cisterns, thickening of the meninges, and hydrocephalus. 80% of patients with cerebral toxoplasmosis have a gradual (from one month or more) onset with fever, numbness and weakness in the extremities, headache, seizures and gait disturbances. In the neurological status patients have symptoms of lethargy, pathological drowsiness, cognitive impairment, and damage to the 3rd, 6th, 7th, and 8th cranial nerves, paresis and paralysis. Meningeal signs are positive in 20.0%. MRI (CT) demonstrates focal changes in 98–100%. High titers of IgG antibodies to *Toxoplasma gondii* in the blood and/or the pathogen DNA in the cerebrospinal fluid are present. Changes in CSF are not pronounced, most of patients have normal indications of protein content, cellular elements and glucose content. The clinical and radiological picture of tuberculosis and cryptococcal meningitis is almost the same, and the main for verifying the diagnosis in a limited resource setting is the detection of cryptococci in smears of cerebrospinal fluid sediment stained with ink. Other signs for differential diagnostic include more pronounced cerebrospinal fluid hypertension with a flow rate of more than 100 drops per minute (in 86.4%), normal protein content

in the cerebrospinal fluid at the most of patients and moderate lymphocytic pleocytosis, which does not exceed 50 cells per milliliter in 84.0% of cases, and is within the normal range in 44.0% of cases.

Keywords: tuberculosis/HIV co-infection, opportunistic infections, central nervous system.

For citation: Korzh E.V. Opportunistic diseases of the central nervous system in patients with co-infection of tuberculosis/HIV (literature review and clinical observations). *Clinical review for general practice*. 2026; 7 (8): 57–63 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2026.7.8.00902

Среди всех этиологических факторов развития патологии центральной нервной системы (ЦНС) у ВИЧ-инфицированных лиц в условиях прогрессирующего иммунодефицита значительный удельный вес занимают поражения, вызванные оппортунистическими инфекциями (ОИ) [1–3]. Своевременное выявление причины неврологических расстройств является залогом эффективного лечения и по-прежнему остается сложной задачей практического здравоохранения. Чрезмерная настороженность в плане туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц, неполный объем проводимого обследования, отсутствие четких представлений об особенностях клинической картины при различных ОИ приводят как к гипердиагностике туберкулеза с неоправданной госпитализацией в специализированные отделения, так и к несвоевременному его выявлению, в результате чего значительно усложняется лечебный процесс и повышается госпитальная летальность [4, 5]. Среди рабочих диагнозов непрофильных стационаров, которые устанавливают ВИЧ-инфицированным пациентам, наиболее распространены: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, менингоэнцефалит неясной этиологии, делирий, психоз, шизофрения, объемное образование головного мозга (ГМ) [5].

Отличительной чертой терминальных стадий ВИЧ-инфекции является развитие коморбидных состояний, в том числе сочетанной патологии ЦНС, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики и выборе лечебной тактики [6, 7]. В противотуберкулезных стационарах наличие или появление неврологической симптоматики у больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ в первую очередь расценивается как возможный туберкулезный менингит (ТМ), что диктует необходимость проведения всех диагностических процедур для уточнения диагноза. Кроме туберкулеза в специализированных отделениях наиболее часто встречаются токсоплазмоз ГМ (ТГМ) и криптококковый менингит (КМ), реже диагностируют сосудистые изменения ГМ, ВИЧ-ассоциированную энцефалопатию, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, цитомегаловирусную инфекцию, онкологическую патологию [2, 4, 7, 8]. Наибольшее значение для прогноза имеет своевременная верификация возбудителя, в том числе с учетом возможной коморбидности на фоне выраженной иммуносупрессии. В таких случаях наличие бактериологически верифицированного туберкулеза легких и/или других органов не гарантирует специфическую природу патологии ЦНС, равно как подтверждение туберкулезной этиологии менингита не исключает одновременного развития других ОИ.

В отличие от туберкулеза, церебральный токсоплазмоз и КМ развиваются только при тяжелом иммунодефиците со снижением в крови уровня CD4-лимфоцитов менее 100–150 кл/мкл, поэтому для пациентов с более сохраненным иммунитетом необходимости дифференциальной диагностики не возникает.

Туберкулез ЦНС у ВИЧ-инфицированных занимает 29–60% среди всех форм внелегочного туберкулеза, а в структуре неврологической патологии составляет 10–85% [3, 5, 9, 10]. Заболевание характеризуется неблаго-

приятным прогнозом, уровень смертности даже на фоне противотуберкулезной химиотерапии колеблется в пределах 24,7–77,8% [10–12].

Клинико-лабораторные проявления ТМ у ВИЧ-инфицированных пациентов практически не отличаются от картины ВИЧ-негативных лиц. Наиболее частыми симптомами являются лихорадка и головная боль (ГБ), изменения неврологического статуса включают менингеальные знаки, симптомы поражения черепно-мозговых нервов, расстройства сознания от оглушения до комы [10, 13, 14]. Реже определяются парезы и параличи (12,2–30,4%). Особенностью ВИЧ-ассоциированного ТМ является острое начало, которое наблюдается у 27,1% больных [14]. По мере снижения уровня CD4-лимфоцитов до 100 кл/мкл менее короткий (<5 дней) период предвестников регистрируется уже у 50,0% больных, у 40,4% могут отсутствовать характерные неврологические симптомы или их сочетания [13].

Диагностика ТМ базируется на выявлении возбудителя в ликворе всеми методами, из которых наиболее чувствительными являются молекулярно-генетические, в частности, GeneXpert MTB/Rif (далее GeneXpert), позволяющий повысить частоту выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) и определить чувствительность к рифампицину [10, 12, 16]. Диагностическую ценность имеют культуральные методы с посевом спинномозговой жидкости (СМЖ) на питательные среды Миддлбрук и Левенштейна–Йенсена, однако проведение этих исследований занимает много времени, что в случае поражения ЦНС не позволяет на них рассчитывать, поскольку фактор времени играет решающую роль для прогноза.

Нейровизуализация демонстрирует базальное расширение цистерн, утолщение мозговых оболочек, инфаркты мозга, гидроцефалию, туберкулемы. Считается, что базальное усиление мозговых оболочек является ключевым признаком ТМ [15].

При люмбальной пункции определяется умеренная ликворная гипертензия, скорость вытекания СМЖ у 67,0% больных редко превышает 100 капель в минуту. По-прежнему ценное диагностическое значение имеют лимфоцитарный плеоцитоз, повышение содержания белка и снижение уровня глюкозы. Одним из отличительных моментов, зависящих от уровня иммуносупрессии, является нейтрофильный плеоцитоз, который у лиц с уровнем CD4 ниже 100 кл/мкл встречается в 36,8–54,6% случаев [10, 13].

Критерием не подтверждения, а скорее исключения туберкулезной этиологии поражения ЦНС можно считать отсутствие свежих туберкулезных изменений в легких, поскольку развитие ТМ на фоне глубокой иммуносупрессии является отражением генерализации МБТ и в 98,0–100% сопровождается вовлечением в процесс легких, внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), плевры и других органов. При этом рентгенологическая картина чаще всего представлена диссеминацией в легких и увеличением ВГЛУ [10, 11, 14].

На последних стадиях ВИЧ-инфекции нередко возникают ситуации, когда у больного с генерализованным туберкулезом, включая туберкулез ЦНС, одновременно развиваются другие ОИ, что требует проведения

интенсивной терапии с большой медикаментозной нагрузкой на организм. Это чревато развитием нежелательных побочных реакций в виде тяжелых нарушений функции печени и почек, цитопенических реакций, некупируемой диареи, полиорганной недостаточности. В таких случаях проведение любого лечения становится невозможным, что практически всегда имеет неблагоприятный прогноз. Для иллюстрации приводим следующее наблюдение.

Клинический случай 1

Больная В. 55 лет, рабочая, госпитализирована в Донецкую республиканскую клиническую туберкулезную больницу с жалобами на лихорадку до $39,0^{\circ}\text{C}$, резкую слабость, сухой кашель, одышку при физической нагрузке, плохой аппетит, снижение массы тела на 10 кг за последний месяц.

Туберкулезом ранее не болела, в анамнезе – гепатит В. Последнее флюорографическое обследование проходила год назад, патологии не было. Вредных привычек нет.

Заболела 9 мес назад, когда перенесла «грипп», осложнившийся правосторонним экссудативным плевритом. На протяжении 3 мес получала антибактериальную терапию сначала амбулаторно, затем – в терапевтическом стационаре по месту жительства, выписана с выздоровлением. В течение полугода после выписки чувствовала себя хорошо, затем появились усталость, субфебрилитет, нарастающая одышка, подъемы температуры тела до $39,0^{\circ}\text{C}$, увеличение периферических лимфатических узлов. Участковым врачом назначен курс лечения кларитромицином, в связи с отсутствием клинического эффекта выполнена обзорная рентгенография органов грудной клетки (ОГК) – патологии не выявлено. В течение последующей недели состояние быстро ухудшалось: фебрильная лихорадка стала постоянной, появились ГБ, тошнота, резкая слабость. Выполнена спиральная компьютерная томография (СКТ) органов грудной и брюшной полости – выявлены системное увеличение лимфатических узлов, милиарная диссеминация в легких. Консультирована фтизиатром, госпитализирована в противотуберкулезное отделение.

При поступлении – состояние средней тяжести, сознание ясное, 15 баллов по шкале комы Глазго. Менингеальных знаков нет. Правильного телосложения, повышенного питания. Пальпируются единичные шейные лимфоузлы. Температура тела $38,5^{\circ}\text{C}$. В легких жесткое дыхание, хрипов нет, частота дыхательных движений 22/мин, сатурация кислорода 92%. Границы сердца не изменены, тоны приглушены, ритм правильный, тахикардия до 104 уд/мин. Кожа чистая, язык гиперемирован, в полости рта – множественные кандидозные налеты. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, увеличен в объеме за счет подкожно-жирового слоя. Печень выступает на 3–4 см из-под реберной дуги, селезенка не увеличена. Синдром поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет.

СКТ ОГК (рис. 1): в легких – множественные очаги диссеминации размерами 1–2 мм, интерстициальные изменения по типу «матового стекла». В средостении – увеличенные лимфоузлы.

В крови: эритроциты 2,2 т/л, гемоглобин 64 г/л, цветовой показатель 0,87, тромбоциты 130,0 г/л, лейкоциты 4,2 г/л, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 86%, эозинофилы 0%, лимфоциты 9%, моноциты 3%, плазматические клетки 1%, скорость оседания эритроцитов

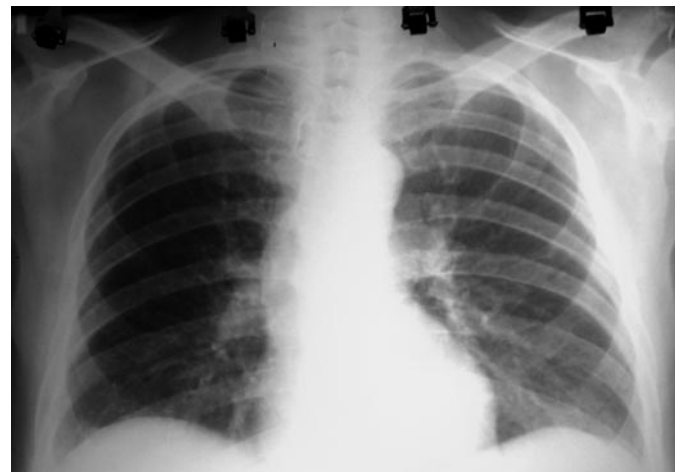
Рис. 1. Лучевое обследование ОГК больной В. при поступлении в отделение.

Fig. 1. Chest radiography of patient V. at admission to the department.



Рис. 2. Лучевое обследование ОГК больной В. через 23 дня на момент ухудшения состояния.

Fig. 2. Chest radiography of patient V. after 23 days, at the time of worsening.



(СОЭ) 54 мм/ч. Содержание общего белка 47,1 г/л, мочевины 30,1 ммоль/л, креатинина 264,6 мкмоль/л, глюкозы 5,5 ммоль/л, билирубина 24,1 ммоль/л, активность аланинаминотрансферазы 88,0 Ед/л, аспартатаминотрансферазы 74 Ед/л, тимоловая проба 14,9 Ед. В крови обнаружены антитела к ВИЧ, содержание CD4-лимфоцитов 25 кл/мкл (3,72%), вирусная нагрузка 178 104 РНК-копий/мл.

В моче: удельный вес 1005, содержание белка 0,99 г/л, эритроциты – до 10 в поле зрения, лейкоциты – 8–10 в поле зрения, единичные зернистые и гиалиновые цилиндры.

При исследовании мокроты методом микроскопии кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не обнаружены, методом GeneXpert выявлена ДНК МБТ в низкой концентрации, чувствительность к рифампицину сохранена. В дальнейшем на жидкой среде Миддлбрук получен рост МБТ.

Был выставлен диагноз острого милиарного туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, начато лечение препаратами 1-го ряда (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол), проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия.

На 2-й день пребывания в отделении у больной появилась дезориентация, она перестала узнавать родственников, стала уходить из палаты и не могла вернуться обратно, на вопросы отвечала неадекватно. При осмотре определялась умеренная ригидность мышц затылка, симптомы Кернига и Брудзинского отрицательные. Заподозрен ТМ, выполнена диагностическая люмбальная пункция, получено 3,0 мл прозрачного бесцветного ликвора, вытекавшего частой каплей (75/мин). В ликворе: содержание белка 0,48 г/л, хлоридов 100,3 ммоль/л, глюкозы 3,0 ммоль/л (в крови 5,2 ммоль/л), цитоз 3 кл/мл (лимфоциты 78%), реакция Панди слабоположительная, реакция Нонне–Аппельта отрицательная. Методом микроскопии КУМ не выявлены, методом GeneXpert обнаружена ДНК МБТ в низкой концентрации, чувствительность к рифампицину сохранена. В связи с развитием менингита противотуберкулезная терапия усилена моксифлоксацином, добавлены противоотечные препараты.

Через 20 дней уменьшились явления интоксикации и психоневрологические расстройства, нормализовалась температура тела, в крови улучшились биохимические показатели, уровень гемоглобина поднялся до 90 г/л. Затем состояние резко ухудшилось: появились тяжесть в груди, нарастающая одышка, сухой кашель, сатурация кислорода снизилась до 84%, в нижних отделах легких с двух сторон выслушивались нежные крепитирующие хрипы. Заподозрена пневмоцистная пневмония. Выполнена обзорная рентгенография ОГК, при которой определялась выраженная динамика рассасывания очагов диссеминации в легких, других изменений не было (рис. 2). Диагноз пневмоцистной пневмонии выставлен клинически, начата терапия бисептолом, дексаметазоном, гепарином, реополиглюкином. Через 3 дня уменьшилась одышка, сатурация кислорода поднялась до 90%, однако на 4-й день состояние вновь ухудшилось: появились тошнота, рвота, диарея, объем мочи снизился до 150 мл/сут. В крови отмечалось резкое повышение содержания мочевины, креатинина, билирубина, активности трансаминаз. Диагностирована острая гепаторенальная недостаточность, возникавшая, очевидно, на фоне больших доз бисептола. Препараты были отменены, больная переведена в отделение интенсивной терапии. На фоне лечения состояние стабилизировалось, восстановился диурез, однако усилилась одышка, сатурация кислорода упала до 65%. По жизненным показаниям предпринята попытка восстановить терапию пневмоцистоза и предполагаемой кластеридиальной инфекции с соответствующей коррекцией доз. В результате одышка уменьшилась, но вновь усилились явления интоксикации, появилась тошнота и многократная рвота, что стало основанием для повторной отмены препаратов и проведения дезинтоксикационной терапии. В течение последующих суток состояние прогрессивно ухудшалось, и на фоне нарастающих явлений интоксикации и полиорганной недостаточности наступила смерть.

На аутопсии диагностированы острый милиарный туберкулез с поражением легких, лимфоузлов, плевры, селезенки, печени, почек, туберкулезный менингоэнцефалит, двусторонняя нижнедолевая пневмоцистная пневмония.

Представленный случай примечателен классической этапностью развития туберкулеза, который дебютировал экссудативным плевритом и без специфического лечения на фоне глубокой иммуносупрессии закончил-

ся острым милиарным туберкулезом с развитием ТМ. Упорная фебрильная лихорадка, отсутствие вначале видимых изменений на обзорной рентгенограмме, появление типичной милиарной диссеминации через 10–12 дней после первого обследования являются характерными для милиарного туберкулеза, в том числе у ВИЧ-инфицированных лиц. У данной пациентки особенностями туберкулеза, обусловленными тяжелым иммунодефицитом и не характерными для иммунокомпетентных лиц, были короткий период предвестников ТМ и выраженное рассасывание очагов в легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии. Последнее явление объясняют хорошим проникновением антимикобактериальных препаратов через тонкий клеточный слой вокруг зоны специфического некроза. Также обращало на себя внимание отсутствие характерных для ТМ изменений в составе ликвора, когда туберкулезную природу неврологических расстройств позволило установить только исследование методом GeneXpert. Такие случаи мы наблюдали неоднократно и объясняли их ранней диагностикой менингита в условиях наблюдения за больными в стационаре, когда нарушения состава СМЖ, возможно, не успевали развиваться. В этой связи представляется целесообразным раннее исследование ликвора на ДНК МБТ молекулярно-генетическими методами при появлении неврологических и/или когнитивных расстройств у ВИЧ-инфицированного пациента с глубокой иммуносупрессией. Несмотря на положительную клинико-рентгенологическую динамику лечения туберкулеза, больная погибла из-за присоединения пневмоцистной пневмонии и развития тяжелых нежелательных побочных реакций на препараты, применяемые для ее лечения.

Одним из наиболее часто встречающихся оппортунистических заболеваний ЦНС у ВИЧ-инфицированных лиц с глубокой иммуносупрессией, с которым приходится дифференцировать ТМ, является токсоплазмоз [3, 7, 8, 17]. Для диагностики и дифференциальной диагностики токсоплазмоза применяют комплекс исследований, включающий определение уровня сывороточных антител класса иммуноглобулина G к *Toxoplasma gondii*, магнитно-резонансную томографию (МРТ) ГМ, изучение состава СМЖ [9, 17, 18]. В условиях противотуберкулезного стационара нередко случаи развития сочетанной патологии ЦНС, в том числе за счет клинической манифестации других ОИ как проявления синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) после присоединения антиретровирусной терапии (АРТ) [19]. Ведение таких больных является крайне сложным, предполагает применение большого количества этиотропных препаратов и средств патогенетической терапии, что, к сожалению, не всегда помогает добиться успеха.

Были проанализированы данные литературы и результаты собственных наблюдений за ВИЧ-инфицированными пациентами с подтвержденным туберкулезом легких и/или других органов без поражения ЦНС, у которых дополнительно диагностировали церебральный токсоплазмоз. У 94,1% лиц уровень CD4-лимфоцитов был ниже 100 кл/мкл, у 80,0% отмечались клинико-рентгенологические проявления генерализованного туберкулеза. Решающее значение для диагностики имели лучевое обследование ГМ (МРТ, СКТ) и определение в крови антител класса иммуноглобулина G к *T. gondii* [8, 17, 18, 20]. При ТГМ в 76,0–85,0% случаев определяются множественные очаги повышенного МР-сигнала, ко-

торые чаще всего носят двусторонний характер, локализуются преимущественно в лобных и теменных долях, в 59% случаях имеют нечеткие контуры и в 69% – перифокальный отек [3, 17, 18]. Отсутствие очаговых образований исключает диагноз токсоплазмоза на 98%. Указанные изменения на фоне высоких титров специфических антител в крови и/или наличия ДНК токсоплазм в ликворе являются надежными критериями ТГМ. Меньшую значимость имеют особенности клинической картины, изменения состава СМЖ, оценка динамики процесса на фоне лечения бисептолом, что, однако, в совокупности представляет достаточную диагностическую ценность при невозможности нейровизуализации и серологического обследования.

Для токсоплазмоза характерно постепенное начало: у 80% больных время от первых проявлений заболевания до развернутой клинической симптоматики, заставившей обратиться за медицинской помощью, составляло более месяца [3, 17, 21]. Наиболее часто пациенты жаловались на лихорадку (65,0%), онемение и слабость в конечностях (45,0%), ГБ (35,0%), судороги и нарушение походки (по 25,0%), головокружение (20,0%). В неврологическом статусе у 80,0% больных доминировали заторможенность, патологическая сонливость, когнитивные нарушения, определялись симптомы раздражения черепно-мозговых нервов, преимущественно 3, 6, 7 и 8-й пар (асимметрия глазных щелей и носогубных складок, анизокория, нарушения конвергенции, нистагм). В отличие от туберкулеза, у больных ТГМ реже регистрировались менингеальные знаки (20,0%), чаще определялись парезы и параличи (45,0%) [17, 20, 21].

Церебральный токсоплазмоз не сопровождается существенными отклонениями в составе СМЖ [3, 18, 20]. По нашим наблюдениям, нормальное содержание белка определялось у 81,2% больных, клеточных элементов – у 72,7% и глюкозы – у 63,6% [21]. Очевидно, что клинические проявления заболевания обусловлены не столько воспалительными изменениями в мягких мозговых оболочках, сколько ликвородинамическими нарушениями, зависящими от объема поражения ГМ и выраженности зоны перифокального отека. Таким образом, отсутствие воспалительных изменений в ликворе ставит под сомнение диагноз ТМ, но не исключает наличие церебрального токсоплазмоза. В сомнительных случаях тест-терапия бисептолом в лечебных дозах в течение 2–3 нед оказывает положительный клинический эффект.

В случае если больные находятся в специализированных отделениях по поводу установленного туберкулеза легких и/или туберкулеза других локализаций, им назначается соответствующее лечение, поэтому при наличии неврологической симптоматики решающее значение для исхода имеет не столько выявление ТМ, сколько своевременная диагностика других ОИ. Особо угрожающим состоянием является поражение нервной системы в результате развития СВИС после начала АРТ, которое у больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ может проявиться как прогрессированием туберкулеза с поражением ЦНС, так и острым развитием инфекций, ранее не имевших клинических симптомов [19]. В последних случаях прогноз для жизни зависит от своевременного определения причины ухудшения состояния, поскольку отсутствие этиотропной терапии закономерно приводит к неблагоприятному исходу. Вышесказанное демонстрирует следующее наблюдение.

Клинический случай 2

Больная К. 52 лет, домохозяйка, поступила в отделение реанимации Донецкой РКТБ с жалобами на одышку при малейшем физическом усилии, сухой кашель, повышение температуры тела до 37,2–38,0°C, резкую слабость, отсутствие аппетита, частый жидкий стул до 6–7 раз в сутки.

Туберкулезом ранее не болела. Последнее флюорографическое обследование проходила год назад, патологии в легких не было. Вредных привычек нет.

Заболела около месяца назад, когда появились сухой кашель, слабость, периодическая субфебрильная температура по вечерам, небольшая одышка. Лечилась самостоятельно. В связи с усилением одышки обратилась к участковому терапевту – рентгенологически в легких обнаружены синдром диссеминации, участки уплотнения в прикорневых отделах по типу «матового стекла», увеличение ВГЛУ. В мокроте КУМ не выявлены. Больная госпитализирована в пульмонологическое отделение, начато лечение цефтриаксоном и кларитромицином, однако состояние не улучшалось. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности переведена в отделение интенсивной терапии, экспресс-тест на ВИЧ был положительным. После консультации фтизиатра пациентка переведена в РКТБ с диагнозом диссеминированного туберкулеза легких, пневмоцистной пневмонии.

При поступлении: состояние тяжелое, правильного телосложения, повышенного питания. Сознание ясное, на вопросы отвечает с трудом из-за тяжелой одышки. Менингеальных знаков нет. Кожа бледная, диффузный теплый цианоз, акроцианоз, цианоз носогубного треугольника. Сатурация кислорода 83%. Пальпируются мелкие шейные и подмышечные лимфатические узлы. Температура тела 37,4°C, частота дыхательных движений 26/мин. Над легкими выслушиваются ослабленное везикулярное дыхание, единичные влажные хрипы в нижнебоковых отделах. Границы сердца не изменены, тоны глухие, тахикардия до 110/мин. Артериальное давление 80/50 мм рт. ст. Язык гиперемирован, густо покрыт кандидозным налетом. Живот мягкий, безболезненный, отрезки кишечника умеренно вздуты, урчат при пальпации. Печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Периферических отеков нет.

В крови: эритроциты $2,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 80,0 г/л, цветовой показатель 0,9, лейкоциты $2,0 \times 10^9/л$, эозинофилы 0%, палочкоядерные 7%, сегментоядерные 73%, лимфоциты 10%, моноциты 10%, СОЭ 45 мм/ч. Биохимические показатели (содержание общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, активность трансаминаз) – в пределах физиологической нормы. В моче – умеренная протеинурия (0,65 г/л), единичные эритроциты, гиалиновые цилиндры. При исследовании мокроты методом полимеразной цепной реакции и микроскопии МБТ не выявлены, в дальнейшем роста культуры на питательных средах не получено. В крови обнаружены антитела к ВИЧ, содержание CD4-лимфоцитов составляло 15 кл/мкл (0,31%), вирусная нагрузка – $1\,240\,495$ РНК-копий/мл.

Больной выставлен диагноз диссеминированного туберкулеза легких и ВГЛУ, пневмоцистной пневмонии, кандидоза ротоглотки. Начата антимикобактериальная терапия препаратами 1-го ряда с одновременным лечением пневмоцистоза и кандидоза. На фоне лечения исчезли одышка и кашель, нормализовалась температура, уменьшились явления интоксикации, больная поправи-

лась на 3 кг. Через 21 день лечения пневмоцистоза при контрольной рентгенографии ОГК определялись рассасывание инфильтрации в прикорневых отделах, уменьшение размеров очагов и ВГЛУ, нормализация легочного рисунка. Доза бисептола снижена до профилактической, больная продолжила лечение туберкулеза.

С учетом излечения пневмоцистной пневмонии, удовлетворительного состояния и высокой приверженности принято решение о присоединении АРТ, всего до начала терапии больная приняла 30 доз противотуберкулезных препаратов. Спустя семь дней от начала противовирусного лечения температура тела поднялась до 38,5–39,0°C, появились тошнота, желтушное окрашивание кожи и склер, ГБ, слабость в ногах. В крови повысились содержание билирубина и активность трансаминаз. Данные изменения расценили как результат лекарственного гепатита, не исключался СВИС. Лечение туберкулеза приостановлено, АРТ не прерывали. После 8 дней дезинтоксикационной, гормональной и гепатопротекторной терапии состояние улучшилось, частично нормализовались биохимические показатели, уменьшилась тошнота, улучшился аппетит. Лечение туберкулеза возобновлено. Через 5 дней резко усилилась ГБ, появились слабость в ногах, шаткость походки, в крови вновь повысилось содержание билирубина и активность трансаминаз. Менингеальных знаков не было, неврологом диагностирована токсическая энцефалопатия. В связи с сохранением явлений гепатита лечение туберкулеза продолжили изониазидом, этамбутолом, левофлоксацином и канамицином, АРТ не прерывали. Несмотря на проводимое лечение, состояние ухудшалось: нарастали заторможенность и ГБ, появились ригидность мышц затылка, положительный симптом Кернига с двух сторон. Заподозрен СВИС-ассоциированный ТМ, выполнена люмбальная пункция. При пункции: ликвор прозрачный, бесцветный, вытекает с частотой 90 капель в минуту, цитоз 18 клеток (90% лимфоциты), содержание белка 2,1 г/л, глюкозы 2,5 ммоль/л (в крови 4,8 ммоль/л), хлоридов 120 мкмоль/л. Реакция Панди и Нонне-Апельта слабоположительные. Диагностирован СВИС-ассоциированный туберкулезный менингоэнцефалит, усилена противоотечная терапия, увеличена доза дексаметазона. Для уточнения диагноза планировалось проведение КТ ГМ, однако состояние больной резко ухудшилось: развились генерализованные судороги, заторможенность сменилась комой, и при нарастающих явлениях отека мозга через 25 дней от начала АРТ наступила смерть.

На аутопсии выявлена острый гематогенный диссеминированный туберкулез с поражением легких, лимфоузлов, печени, селезенки. Признаков туберкулезного менингоэнцефалита не было. В обеих гемисферах ГМ обнаружены множественные гнойные токсоплазмозные абсцессы размерами от 2,5 до 6,0 см, токсоплазмоз подтвержден гистологически. Смерть наступила в результате отека ГМ с вклиниением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Основным диагнозом, приведшим к смерти, стал ТГМ, развившийся в результате СВИС и не распознанный при жизни.

При формировании тяжелого иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных нередко возникает грибковое поражение ЦНС, в частности криптококкоз, считающийся одной из наиболее опасных для жизни ОИ [1, 2, 22]. Криптококкоз представляет собой глубокий микоз, вызываемый дрожжеподобными грибами *Cryptococcus neoformans*, при котором в 90,5–100,0% случаев пора-

жается ЦНС с развитием менингита и в 30,0% случаев в процесс вовлекаются легкие [23]. Диагноз КМ подтверждают выявлением возбудителя или его антигенов в осадке ликвора, биоптате из очага поражения. «Золотым стандартом» считается посев на питательные среды, однако у ВИЧ-инфицированных больных выделить чистую культуру *C. neoformans* достаточно сложно из-за присутствия в биологическом материале других грибковых инфекций. В настоящее время доступным и достаточно информативным методом диагностики КМ считается микроскопия препаратов СМЖ, окрашенных тушью [22, 24].

Клиническая картина КМ практически не отличается от менингитов другой этиологии, в том числе туберкулезных. Больные жалуются на сильную ГБ, лихорадку, тошноту, рвоту, при осмотре определяются симптомы раздражения менингеальных оболочек и поражения черепно-мозговых нервов, также у некоторых пациентов может отсутствовать неврологическая симптоматика [22, 25, 26]. Дифференциальную диагностику менингитов у больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ затрудняет схожесть рентгенологической картины туберкулеза с криптококкозом легких, при котором также возможна генерализация инфекции с развитием диссеминации в легких, плевральных выпотов, внутригрудной лимфаденопатии [1, 2, 23]. Изменения клеточного состава ликвора не являются специфичными: у большинства пациентов наблюдаются умеренный лимфоцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка и снижение глюкозы. Все это затрудняет своевременную этиологическую диагностику и затягивает применение противогрибковой терапии.

Мы оценили результаты обследования больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ с уровнем CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл, у которых в ликворе обнаружены криптококки, что позволило диагностировать КМ [27]. Не было выявлено каких-либо существенных различий между ТМ и КМ по клиническим признакам, изменениям в ликворе, результатам неврологического осмотра и лучевого обследования ГМ. Схожесть заболеваний и высокая вероятность сочетания обеих инфекций на фоне глубокой иммуносупрессии обуславливала существенные затруднения в дифференциальной диагностике.

Решающую роль в верификации диагноза КМ играло обнаружение криптококков при микроскопии окрашенных тушью мазков из осадка СМЖ. В случае отсутствия технической возможности верификации возбудителя КМ следует заподозрить при выраженной ликворной гипертензии с частотой вытекания струей или более 100 капель в минуту (у 86,4%) на фоне низкого цитоза с количеством клеточных элементов менее 50 кл/мл (у 84,0%) или нормальными цифрами (у 44,0%), а также нормального содержания белка (у 70,0%). Было замечено, что при выявлении криптококков в ликворе больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ возможны несколько вариантов поражения ЦНС, которые распределялись следующим образом: у 12% КМ сочетался с подтвержденным (бактериологически и/или гистологически) туберкулезом ЦНС, у 52,0% диагностирован только КМ при наличии туберкулеза легких и/или других органов, у 8% изменения в легких расценены как неактивные посттуберкулезные, эти больные переведены в центр СПИДа для лечения криптококкоза, и у 28% пациентов с КМ подзревали одновременное развитие вероятного ТМ при наличии туберкулеза легких и/или других органов.

Таким образом, на стадии глубокой иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных больных с симптомами поражения ЦНС даже при подтверждении туберкулеза легких (и/или туберкулеза других органов, в том числе менингита) имеет смысл исследовать ликвор на криптококки с целью своевременного включения в схему лечения противогрибковых препаратов в лечебных дозах. Прогноз для жизни при обеих инфекциях всегда серьезный, что демонстрирует следующее наблюдение.

Клинический случай 3

Больной П. 34 лет поступил в РКТБ с жалобами на одышку при физической нагрузке, общую слабость, ГБ, приступы судорог с потерей сознания, головокружение, двоение в глазах, отсутствие аппетита, потерю 10 кг массы тела за последние 6 мес.

Туберкулезом ранее не болел, флюорографически длительно не обследовался. Курит, злоупотребляет алкоголем, прием наркотиков отрицает.

В течение последнего года отмечает потерю массы тела, 6 мес назад появилась и стала нарастать одышка, затем присоединилась лихорадка до 39,0°C, вначале периодическая, последние 4 мес – постоянная. Лечился самостоятельно. За месяц до госпитализации в РКТБ после длительного злоупотребления алкоголем развился приступ судорог с потерей сознания, госпитализирован в наркодиспансер с диагнозом «алкогольный делирий». При лучевом обследовании в легких выявлен синдром диссеминации, переведен в пульмонологическое отделение, назначено лечение цефепимом и азитромицином по поводу предполагаемой пневмонии. Экспресс-методом выявлено ВИЧ-инфицирование, КУМ в мокроте не обнаружены. В связи с отсутствием клинко-рентгенологического эффекта от лечения консультирован фтизиатром и переведен в РКТБ.

При поступлении состояние тяжелое, на вопросы отвечает медленно, но адекватно, сознание – 15 баллов по шкале комы Глазго. Настроен негативно, вспышки агрессии сменяются заторможенностью. Правильного телосложения, нормального питания. Температура тела 38,2°C. При осмотре определяется горизонтальный нистагм в крайнем правом глазном отведении, слабость конвергенции справа. Менингеальных знаков нет. В полости рта обильные кандидозные налеты. Печень увеличена на 3–4 см, мягкая. Остальные данные без особенностей. Частота дыхания 23/мин, SpO₂ 93%. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 88 уд/мин.

Рентгенологически на всем протяжении легких определялись множественные очаги диссеминации, в верхних долях сливающиеся в инфильтраты. Корни расширены за счет увеличенных лимфоузлов.

В крови: лимфопения (5% – 350 кл/мкл), СОЭ 27 мм/ч, гипопропротеинемия (52,5 г/л), содержание мочевины, креатинина, билирубина, глюкозы, активность трансаминаз в пределах нормы. В крови обнаружены антитела к ВИЧ, содержание CD4-лимфоцитов 11 кл/мкл (3,11%).

Мокроту собрать не смог.

Выполнена диагностическая люмбальная пункция: ликвор прозрачный, бесцветный, вытекает струей, содержание белка 0,15 г/л, глюкозы 2,2 ммоль/л (в крови 5,8), хлоридов 148,3 ммоль/л, цитоз 2 кл (лимфоциты). Реакция Панди слабоположительная, Нонне–Аппельта – отрицательная. Методом микроскопии и GeneXpert МБТ не обнаружены. При окрашивании осадка ликвора тушью обнаружено большое количество криптококков.

Невропатолог диагностировал менингоэнцефалит смешанной этиологии (туберкулезный и криптококковый) с умеренно выраженным менингеальным синдромом.

Выставлен диагноз генерализованного туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, криптококкоза ЦНС, начато лечение противотуберкулезными препаратами 1-го ряда и флуконазолом в лечебных дозах на фоне противоточной и симптоматической терапии.

Несмотря на проводимое лечение, состояние больного прогрессивно ухудшалось и через 9 дней от момента поступления на фоне нарастающих явлений отека мозга наступила смерть.

На аутопсии диагностированы генерализованный туберкулез с поражением легких, печени, почек, селезенки, лимфоузлов, туберкулезный менингоэнцефалит. Смерть наступила в результате отека мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

У данного пациента, несмотря на отсутствие в ликворе характерных изменений и отрицательные результаты полимеразной цепной реакции, диагноз туберкулеза ЦНС был установлен прижизненно и подтвержден на аутопсии, а выявление в СМЖ большого количества криптококков позволило выставить диагноз менингоэнцефалита смешанной этиологии. Очевидно, что в неблагоприятном исходе основную роль сыграли наличие выраженного угнетения иммунитета и позднее обращение за медицинской помощью.

Таким образом, ВИЧ-инфицированные больные с тяжелым иммунодефицитом являются наиболее уязвимым контингентом в плане диагностических ошибок, что обусловлено не только атипичным течением ТМ, но и возможностью одновременного развития целого ряда ОИ, поражающих ЦНС. Для повышения эффективности лечения и снижения смертности необходима своевременная этиологическая диагностика, которая базируется на применении всего арсенала лучевых, иммунологических и молекулярно-генетических методов, равно как и анализе особенностей клинико-лабораторной картины и результатов рутинных исследований ликвора.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Корж Елена Владимировна – проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО ДонГМУ, врач-фтизиатр туберкулезно-легочного отделения для взрослых №1 ГБУ ДНР РКТБ.
E-mail: Korzh191061@mail.ru

Поступила в редакцию: 12.02.2026
Поступила после рецензирования: 24.02.2026
Принята к публикации: 26.02.2026

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Elena V. Korzh – Professor, M. Gorky Donetsk State Medical University, Phthisiologist of the Republican Clinical Tuberculosis Hospital. E-mail: Korzh191061@mail.ru

Received: 12.02.2026
Revised: 24.02.2026
Accepted: 26.02.2026