

Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы. Опыт клинической диагностики в Санкт-Петербурге на протяжении 50 лет

Н.В. Корнетова¹, А.Н. Крузе², А.И. Нестерова¹, Б.М. Ариэль¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Туберкулезная больница № 8, г. Павловск

Tuberculosis of the meninges and central nervous system. Experience of clinical diagnostics in St. Petersburg for 50 years

N. Kornetova¹, A. Kruse², A. Nesterova¹, B. Ariel¹

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² Tuberculosis Hospital N 8, Pavlovsk

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

Представлен анализ клинической картины и диагностики туберкулезного менингита (ТМ) у 926 больных, лечившихся в стационарах Санкт-Петербурга в 1965–1994 гг. (1-я группа) и в 1995–2018 гг. (2-я группа). Показано, что клиническая картина ТМ определяется формой туберкулеза и свойственным ей характером генерализации при наличии повторных волн бактериемии, повышенной чувствительности оболочек мозга и аллергического васкулита большей или меньшей тяжести. Имеются клинические особенности ТМ при первичном туберкулезе легких и его ранней крупноочаговой и поздней милиарной генерализации, а также при гематогенном туберкулезе. У больных 1-й и 2-й групп клиническая картина ТМ в одних отношениях обнаруживает заметное сходство, в других же — существенное различие. Несмотря на типичную симптоматику, ранняя диагностика ТМ имела место менее чем у 20% больных. Приведены клинические примеры, иллюстрирующие необычное развитие ТМ, и ярко контрастирующие с его обычным течением. Обсуждается ряд объективных и субъективных факторов, способствующих неблагоприятной эволюции ТМ и его летальному исходу. К ним относятся своеобразие современного туберкулеза, в особенности при его со-

четании с ВИЧ-инфекцией, а также врачебные ошибки, связанные с незнанием патогенеза туберкулеза и несоблюдением минимума обследования на туберкулез.

Ключевые слова: менингит, туберкулез, клиника, диагностика, редкие случаи

Summary

The clinic and diagnostics of tuberculosis meningitis (TM) in 926 patients treated in St. Petersburg hospitals in 1965–1994 (group 1) and in 1995–2018 (group 2) is presented. The TM clinic is demonstrated to be determined by the form of tuberculosis and its characteristic generalization nature in the presence of repeated waves of bacteremia and allergic vasculitis of greater or lesser severity. There is clinical peculiarity of TM in primary pulmonary tuberculosis and its early large-focal and late miliar generalization, as well as in hematogenous tuberculosis. In patients of the 1st and 2nd groups the TM clinic shows in some respects a noticeable similarity, in others — a significant difference. Despite the typical symptoms, early diagnosis of TM took place in less than 20% of patients. Clinical examples illustrating the unusual development of TM, contrasting with its usual course, are given. A number of objective and subjective factors contributing to the adverse evolution of TM and

its lethal outcome are discussed. These include the peculiarity of modern tuberculosis, especially when associated with HIV infection, as well as medical errors associated with ignorance of the pathogenesis of tuberculosis

and failure to comply with the minimum examination for tuberculosis.

Keywords: meningitis, tuberculosis, clinical picture, diagnostics, rare cases

Введение

Туберкулезный менингит (ТМ) является одной из наиболее тяжелых форм туберкулеза. Это редкая, трудно диагностируемая патология, возникающая при генерализации воспалительного процесса, уже имеющегося в каком-либо туберкулезном очаге. Для развития ТМ требуется ряд условий, важнейшими из которых являются повторные волны бактериемии, наличие аллергического васкулита и сенсибилизация оболочек мозга.

Заболеваемость ТМ составляет 0,05–0,01 на 100 тыс. населения [1]. В доантибактериальную эру это было смертельное осложнение первичного и гематогенного туберкулеза, его лечение стало возможным с открытием туберкулостатических препаратов. Первоначально оно проводилось эндолюмбально, к 1965 г. были достигнуты большие успехи и без эндолюмбальных введений лекарственных препаратов.

В основу классификации ТМ положены его патологоанатомические особенности: преимущественная локализация воспалительного процесса и характер экссудата. Различают базиллярный менингит, менингоэнцефалит и спинальную форму, а с учетом характера экссудата — серозный, серозно-фибринозный, гнойный и геморрагический менингиты. Вместе с тем в классификации учитываются и патогенетические особенности:

- 1) туберкулезный менингит при первичном туберкулезе и ранней крупноочаговой генерализации;
- 2) туберкулезный менингит при поздней (милитарной) генерализации;
- 3) туберкулезный менингит при гематогенном туберкулезе.

Типичный ТМ, или базиллярный лептоменингит, возникает чаще всего при гематогенном поражении сосудистых сплетений, когда вторично инфицируются спинномозговая жидкость и оболочки мозга. Реже речь идет о первичном (прямом) гематогенном поражении сосудов мозга и мягких мозговых оболочек, и особенно редко — о лимфогенном и контактном (из очагов Рича, костей черепа и позвоночника). В таком случае развивается специфическое гранулематозное воспаление, локализующееся, как правило, в оболочках основания головного мозга, реже — его свода (resp. конвексительной поверхности). Также редко поражаются оболочки

спинного мозга в шейном, грудном и поясничном отделах и вещество самого спинного мозга.

Первое специализированное отделение для лечения ТМ было открыто в Ленинграде в 1948 г. в больнице им. Куйбышева (ныне Мариинской), где оно работало до 1960 г., после чего было переведено в туберкулезную больницу Калининского района (1960–1971) и, наконец, в туберкулезную больницу № 2, где и функционирует с тех пор.

Материалы и методы исследования

В статье представлен анализ клинического течения и диагностики ТМ и туберкулеза центральной нервной системы (ЦНС) у 926 больных, лечившихся в специализированном менингитном отделении туберкулезной больницы № 2 Санкт-Петербурга и осмотренных в консультативном порядке в различных соматических больницах города с 1965 по 2018 г. Исходя из эпидемиологии туберкулеза, мы разделили всех больных на две группы: 1-я группа — 526 больных, наблюдавшихся в 1965–1994 гг.; 2-я группа — 400 больных, наблюдавшихся в 1995–2018 гг. (табл. 1).

Таблица 1

Число больных, наблюдавшихся в разные годы

1-я группа		2-я группа	
годы наблюдения	число больных	годы наблюдения	число больных
1965–1974	122	1995–2004	188
1975–1984	171	2005–2018	212
1985–1994	233	–	–
Всего	526	Всего	400

Результаты и их обсуждение

Клинико-диагностические особенности туберкулезного менингита у больных 1-й группы

Как хорошо известно, 60–90-е гг. прошлого века были временем благополучия по туберкулезу. По низким показателям детского и подросткового туберкулеза Ленинград лидировал в СССР. Прогрессирующие формы первичного туберкулеза среди жителей Ленинграда практически не наблюдались, а одни из

наиболее тяжелых и ярких заболеваний, таких как казеозная пневмония и милиарный туберкулез, были даже исключены из клинической классификации. Благополучным (в основном) был и социальный статус больных. Их возраст составлял от 15 до 82 лет. Женщины составляли 51%, мужчины — 49%.

У 449 (85%) больных менингит был диагностирован как первое проявление туберкулеза, причем источник генерализации был столь мал, что клинически не улавливался. Туберкулез легких и других органов как источников инфекции выявлялся уже после диагностики менингита, а у 266 (50%) больных менингит оставался единственным проявлением туберкулеза. Остальные 77 (15%) больных наблюдались в туберкулезном диспансере, в том числе 42 человека — по активной группе (туберкулез легких, туберкулез костей и суставов), и были сняты с учета по выздоровлению. В течении менингита у них, как и у впервые выявленных больных, различий, в сущности, не было. У 35 человек ТМ развился на фоне основного курса химиотерапии активного или затихающего туберкулеза легких. Важнейшие условия развития заболевания — алкоголизм, тяжелая сопутствующая патология и неполноценная терапия, когда симптомы менингита появлялись на фоне распространенной милиаризации, а общие симптомы интоксикации преобладали над менингеальными.

Клиническая картина ТМ в 1965–1994 гг. у подавляющего большинства больных была типичной, хорошо известной по неоднократным описаниям в литературе [2–5] и укладывавшейся в следующую схему.

На 1-й неделе заболевания, когда в оболочках имеются расстройства кровообращения и неспецифические воспалительные изменения, наблюдаются лихорадка и постепенное развитие менингеального синдрома. Повышение температуры носит различный характер — от субфебрилитета до больших суточных колебаний с резкими подъемами и падениями (свыше 3 °С) до нормальных и субнормальных цифр (resp. лихорадка гектического типа). Появляются головная боль и рвота, постепенно нарастают оболочечные симптомы — ригидность затылочных мышц и симптомы Кернига и Бабинского, в разгаре заболевания резко выраженные. Одним из ранних признаков раздражения ЦНС, предшествующих развитию менингеального синдрома, являются патологические зрачковые реакции в виде осцилляции зрачков на свет.

Согласно нашим наблюдениям такой характерный симптом ТМ, как головная боль, отличается рядом особенностей. Так, например, она может нарастать постепенно на фоне лечения или отсутствовать даже при обширных генерализациях. Это касается и рвоты, которая наблюдается тоже далеко не у всех больных.

На 2-й неделе заболевания присоединяется базальная неврологическая симптоматика — парез

III, VI и VII пар черепных нервов. На первом месте по частоте поражения (70%) стоит глазодвигательный нерв (III пара). Свойственную этой патологии полную триаду в виде птоза, мидриаза и расходящегося косоглазия мы наблюдали редко, у большинства больных имелась легкая симптоматика, такая как диплопия, анизокория, сужение глазной щели, ограничение движений глазного яблока. На втором месте по частоте поражения стоит отводящий нерв (VI пара), при поражении которого обнаруживается сходящееся косоглазие (40%), иногда с обеих сторон, — тоже нередкое. Третье место принадлежит лицевому нерву (VII пара). Очень часто мы наблюдали такой симптом пареза лицевого нерва, как сглаженность носогубной складки. Периферический парез и паралич этого нерва встречались редко, а грубый двусторонний паралич наблюдался всего один раз. Нервы бульбарной группы поражались при заднебазилярных менингитах и на поздних стадиях ТМ.

На 3-й неделе заболевания развивается синдром оглушения сознания с типичными его проявлениями в виде помрачения сознания, нарушения ориентировки в окружающем, чередования периодов ясного сознания с кратковременным туманным восприятием действительности, когда активность больного понижается и контакт с ним значительно затрудняется. Появляется и очаговая неврологическая симптоматика — парезы и параличи центрального типа, обусловленные прогрессирующим эндартериитом мозговых сосудов аллергической природы. Нарушений кровообращения по геморрагическому типу у больных этой группы нам не довелось наблюдать.

У некоторых больных на ранней стадии возникала кратковременная слабость конечностей одной половины тела (resp. по гемитипу) за счет спазма мозговых сосудов и динамического нарушения мозгового кровообращения, появлялись гемипарезы (у 22 больных — 4%) и нижние парапарезы с нарушением функции тазовых органов (у 15 больных — 3%). Вместе с тем грубые параличи наблюдались редко.

К началу 4-й недели при неблагоприятном развитии заболевания наступает смерть.

Развитию менингеального синдрома предшествует продромальный период, продолжительность которого колеблется от одной недели до нескольких месяцев. Отмечаются эпизоды недомогания, подъемы температуры, тупые ноющие боли, кашель и т.п. Больные повторно обращаются в медицинские учреждения и наблюдаются там с такими диагнозами, как грипп, пневмония, пиелит, острый живот, гнойный менингит и т.п.

Ранняя диагностика заболевания (в срок до 10 дней) имела место менее чем у 20% больных, хотя общая симптоматика и укладывалась в типичную.

Отклонение в сторону слишком острого развития менингеального синдрома (1–2 дня вместо обычных 7–8) мы наблюдали у 41 больного (8%) (табл. 2). Это были преимущественно молодые люди, повторно ревакцинированные БЦЖ, и приезжие из Закавказья. Одним из примеров может служить острый ТМ, когда его угрожающие симптомы в виде головной боли, рвоты, температуры 38 °С у одной больной появились в самолете, летевшем из Грозного в Ленинград. Больная была госпитализирована прямо из аэропорта. Через 2 дня после поступления в стационар у нее появились симптомы множественного поражения III, VI и VII пар черепных нервов. После проведения специфической терапии наступило полное излечение.

Таблица 2

Динамика развития туберкулезного менингита у больных 1-й группы

Динамика развития заболевания	Число больных	
	абс.	%
Типичный туберкулезный менингит	478	91
Острый туберкулезный менингит	41	8
Хронически текущий туберкулезный менингит	7	1

У 7 (1%) больных, 3 из которых — жители Севера, мы наблюдали хронические разлитые базиллярные и конвекситальные ТМ с длительностью до 1 года и более (см. табл. 2). В клинической картине на первый план выступали, как правило, локальная неврологическая симптоматика и снижение зрения при нормальной или субфебрильной температуре и малых оболочечных симптомах. На глазном дне определялись резко выраженные застойные изменения сосков зрительных нервов с проминацией в стекловидное тело и кровоизлияниями. Эти больные длительно лечились у нейрохирургов с диагнозом «опухоль мозга». В 3 случаях диагноз ТМ поставлен после операции и гистологического исследования биопсийного материала, когда был установлен обширный фибропластический процесс в оболочках мозга с туберкулезными бугорками разной давности. Тогда же было проведено исследование ликвора, обнаружившее типичную картину ТМ. При лечении в нашем отделении отмечалось выздоровление.

При обычном течении ТМ застойные диски зрительных нервов относительно невелики, и их диаметр заметно уменьшается по мере улучшения общего состояния больных. В 2 случаях мы наблюдали неврит зрительных нервов с исходом в слепоту при позднем поступлении в стационар. Специфические поражения оболочек глаза (хориоретиниты, увеиты, милиарные и солитарные фликтены) быстро сходили на нет на фоне лечения, и за все 50 лет только один раз мы наблюда-

ли тяжелейший генерализованный увеит и поражение всех оболочек обоих глаз у молодого мужчины с изолированным ТМ. На протяжении 1 года у него отмечались периодические обострения даже после санации ликвора; в исходе развилась полная слепота, и больной погиб через 1 год после начала лечения. На вскрытии было обнаружено обширное рубцевание в оболочках головного мозга.

Судя по нашим наблюдениям, решающее значение в диагностике ТМ принадлежит исследованию спинномозговой жидкости, относительная плотность которой, в норме составляющая 1003–1008, повышается за счет изменения ее состава. Пункцию мы делали, как правило, утром натощак с параллельным исследованием уровня сахара в крови. У части больных был при этом впервые выявлен сахарный диабет.

Типичная картина ликвора, характеризующаяся умеренным лимфоцитарным плеоцитозом (100–200 клеток в 1 мкл при норме до 5 в 1 мкл), повышенным содержанием белка (в норме 0,2–0,4 г/л) и пониженным содержанием глюкозы (в норме 2,8–3,9 ммоль/л), при однократном исследовании наблюдалась далеко не всегда; так, при конвекситальных менингитах и обширных диссеминациях в ликворе до лечения преобладали не лимфоциты, а нейтрофилы. При легких серозных ТМ содержание белка было низким, а при тяжелых спинальных формах и ликворном блоке — очень высоким. О тяжести ТМ можно было судить и по степени снижения концентрации глюкозы. Для диагностики ТМ необходимы повторные пункции, при которых обнаруживаются колебания состава ликвора в очень больших пределах. Мы полагаем, что пункции обязательно должен предшествовать осмотр окулиста.

Патогномичным считается обнаружение в ликворе микобактерий туберкулеза (МБТ). В 1-й группе наблюдений они были выявлены всего лишь у 26 (5%) больных.

У некоторых больных ТМ преобладали воспалительные изменения в мозговой ткани, и тогда на авансцену выступала очаговая неврологическая симптоматика, в то время как менингеальная отходила на задний план или же исчезала вовсе. Чаще всего такое течение мы наблюдали у женщин 40–50 лет, что связано, возможно, со свойственной этому возрасту склонностью к спазмам мозговых сосудов, повышению артериального давления и эндокринным нарушениям. Туберкулезные энцефалиты подобного рода, когда пациенты поступают в нервную клинику как сосудистые больные, исключительно трудны для диагностики. Решающую роль в этом случае играют люмбальные пункции и терапия *ex juvantibus*.

Менингоэнцефаломиелит с нижним парапарезом, нарушением функции тазовых органов и пролежнями мы наблюдали у 7 (1%) человек в качестве конечной

стадии недиагностированного ТМ, реже спинальная симптоматика преобладала уже на 1-й неделе. Все больные со спинальными нарушениями переводились в наше отделение в терминальной стадии после длительного пребывания в нейрохирургической клинике, где находились с диагнозом «опухоль мозга» без исследования ликвора. При люмбальной пункции обнаруживался патологический характер ликвора, что было поводом для консультации и перевода в специализированное менингитное отделение.

Один больной с менингоэнцефаломиелитом (19 лет, солдат, уроженец одной из южных республик СССР) умер. Двое были долечены с большими остаточными явлениями. У 2 больных без неврологической симптоматики, ранее асоциальных, хронический фибропластический менингомиелит с грубым нижним парапарезом был диагностирован через 8 и 10 лет после выписки за нарушение режима.

Туберкулезный менингит при первичном туберкулезе и ранней крупноочаговой генерализации

ТМ может развиваться при любой форме туберкулеза, но чаще всего это бывает при первичном и гематогенном туберкулезе с повторными волнами бактериемии [6]. Как уже говорилось выше, патогенетическую основу генерализации составляет повышенная чувствительность к МБТ, иными словами, отрицательная фаза иммунитета.

Согласно нашим наблюдениям именно форма туберкулеза и свойственный ей характер генерализации во многом определяли клиническую картину ТМ. Так, при первичном туберкулезе имелись признаки ранней крупноочаговой и поздней милиарной генерализации, источниками которой служат внутригрудные лимфоузлы с активными специфическими изменениями (туберкулезный бронхоаденит как элемент первичного комплекса). При рентгенологическом исследовании у таких больных определялись усиление прикорневого легочного рисунка и очаги по ходу лимфатических сосудов наряду с плевральными изменениями. Раннюю генерализацию называют еще «метастатической», поскольку при рентгенологическом исследовании в легких определяются крупные очаги «пучком», напоминающие метастазы рака. Излюбленная локализация таких «метастазов» — растущий орган: у детей — это кости, а у подростков — верхние доли легких, плевра, половые органы. Процесс распространяется не только гематогенным, но и лимфогенным, контактным или бронхогенным путем.

Поздняя генерализация как осложнение благоприятно протекавшего первичного туберкулеза проявляется после повторных волн бактериемии при «затихающем» первичном комплексе. Обычно это

происходит спустя 3–5 мес после формирования последнего, когда патогенетическое своеобразие первичного туберкулеза в известной мере еще сохраняется, и прежде всего в том, что касается алергизации, одним из следствий которой и является гематогенная генерализация. Источником ее служат не только внутригрудные лимфоузлы, но и любой гематогенный очаг отсева, как легочный, так и экстраторакальный, возникший в период ранней генерализации.

Менингит как осложнение первичного туберкулеза мы наблюдали только у 36 больных 1-й группы в возрасте 15–20 лет (23 человека) и 21–24 года (13 человек). Это были солдаты первого года службы — уроженцы отдаленной сельской местности в Средней Азии и на Кавказе. Менингит был у них выявлен в качестве первоначального проявления туберкулезной инфекции и расценен как осложнение первичного туберкулеза на основании следующих данных: наличие типичных проявлений первичного туберкулеза в виде полиаденита, бронхоаденита, плеврита, выража туберкулиновых проб, отсутствия следов перенесенного туберкулеза и сведений о туберкулиновых пробах и вакцинации BCG, рубцов от BCG и т.п.

Таблица 3

Клинические особенности туберкулезного менингита при первичном туберкулезе легких у 36 больных

Клинические особенности туберкулезного менингита	Частота, абс. число
Лихорадочный период 2–3 дня — 1 мес и более	36
Температура тела 37,2–40 °С	36
Головная боль	36
Рвота	18
Поражение черепных нервов	23
Гемипарез	3
Нижний парапарез	4
Менингеальный синдром, в том числе в минимальной степени	36 5
Застойные явления на глазном дне	12
Бронхоаденит «туморозный»	3
Бронхоаденит «малый»	33
Крупные очаги в подключичной зоне	8
Милиарные и крупные очаги раннего периода	3
Экссудативный плеврит	8
Полисерозит	1
Дизурия	18

Клиническая картина ТМ с менингеальным синдромом, вовлечением черепных нервов и другими симптомами поражения ЦНС развивалась у этих 36 больных постепенно, сочетаясь с лихорадкой, головной болью и рвотой (табл. 3). У более молодых больных чаще, чем у остальных, отмечались застойные явления на глазном дне и дизурия. Частота этих поражений приведена в табл. 3, где показано, кроме того, что у 6 больных имелись крупные очаги в легких (resp. в подключичной зоне), а у 3 больных наряду с рассасывавшимися крупными очагами ранней генерализации там имелись еще и милиарные очаги. У 8 больных был экссудативный плеврит, у 1 — полисерозит. Иными словами, у целого ряда больных этой группы определялись одновременно признаки не только ранней, но и поздней генерализации.

Источником менингита был бронхоаденит, причем у 3 больных — туморозный, у остальных же — «малый». Важнейшую роль в диагностике ТМ играло исследование ликвора. Согласно нашим наблюдениям типичный для ТМ состав ликвора выявлялся не в первых, а в повторных пункциях, то есть шаг за шагом по мере развития заболевания.

Туберкулезный менингит при поздней (милиарной) генерализации

ТП при поздней (милиарной) генерализации у больных 1-й группы был, как правило, одним из проявлений тотальной генерализации. У 3 больных (8%) заболевание было подострым, с повторными вспышками на протяжении многих месяцев даже на фоне химиотерапии и постепенным вовлечением в процесс паренхиматозных органов, серозных оболочек и всех групп лимфоузлов. У 1 больного с тотальной генерализацией обнаруживались симптомы поражения забрюшинных лимфоузлов с формированием натечника, выявленно-го на операции через 1 год после начала лечения.

Висцеральная симптоматика оставляла как бы в тени клиническую картину ТМ, и поэтому практически во всех случаях отмечалось позднее его выявление.

В клинической картине ТМ на первый план выступали ярко выраженные симптомы интоксикации: гектическая лихорадка с температурой 39–40 °С, спутанное сознание, резкая слабость, адинамия, увеличение печени и селезенки, микрогематурия, микроальбуминурия и микроцилиндрурия. Оболочечные симптомы были выражены в большей или меньшей степени. При всем том число лейкоцитов в крови не превышало $12 \times 10^9/\text{мл}$, а СОЭ — 15–38 мм/ч. В первых анализах ликвора преобладали нейтрофилы. Излечение (с минимальными остаточными изменениями) было достигнуто в 33 случаях. 3 больных ТМ и милиарным туберкулезом легких умерли. Все они были переведены в наше отделение уже в терминальную фазу. У од-

ного имелся базилярный менингит, а у другого — спинальная форма с нижним парапарезом, пролежнями и сепсисом. В обоих случаях обнаруживались нерезко увеличенные бифуркационные лимфоузлы с казеозом и наличием МБТ. Вместе с тем у третьего умершего, 25 лет, имелась крайне злокачественная форма первичного туберкулеза — «железисто-серозный тип». Он болел около 1 года, но диагноз ТМ так и не был поставлен даже при повторных биопсиях лимфоузлов, поскольку постоянно обнаруживались исключительно некротические изменения. На вскрытии был сформулирован такой патологоанатомический диагноз: «Генерализованный казеозный лимфаденит с поражением внутригрудных, брыжеечных и периферических лимфоузлов, милиарный туберкулез селезенки, печени и почек. Генерализованный полисерозит. Менингоэнцефалит».

Представляет особый интерес развитие ТМ с наличием МБТ и характерной симптоматики милиарного туберкулеза у женщины 76 лет, заболевшей спустя 6 мес после выявления регионарного лимфаденита шейных лимфоузлов и первичного туберкулезного аффекта не в легком, а в левой небной миндалине. Течение менингита на фоне лечения было абортным, и полное излечение наступило через 6 мес.

Туберкулезный менингит при гематогенном туберкулезе

Мы наблюдали 120 больных гематогенным туберкулезом, 50 из которых состояли на учете в туберкулезном диспансере с открытой формой туберкулеза легких и с различными формами внелегочного туберкулеза (табл. 4). У части больных источник генерализации был установлен уже после диагностики милиарного туберкулеза и ТМ.

Таблица 4

Число больных гематогенным туберкулезом, состоявших на учете в диспансере с различными диагнозами

Форма туберкулеза	Число больных
Туберкулез легких	12
Туберкулез костей и суставов	2
Урогенитальный туберкулез	6
Туберкулез периферических лимфоузлов со свищами	12
Туберкулез брыжеечных лимфоузлов	2
Туберкулезный перикардит	7
Туберкулезный полисерозит	9
Всего	50

Наши наблюдения показали, что при гематогенном туберкулезе, как и при первичном в фазе прогрессирования и лимфогематогенной генерализации, у больных 1-й группы имелась классическая клиническая картина общего острого милиарного туберкулеза. Большею частью это была уже, в сущности, терминальная фаза болезни, протекавшей с несколькими волнами бактериемии и высыпания бугорков. Аллергические проявления при гематогенном туберкулезе были выражены гораздо ярче, чем при первичном. Привлекали к себе внимание, кроме того, и резко выраженные вегетососудистые нарушения.

Поскольку формирование экстрапульмональных очагов в печени, селезенке, лимфоузлах, почках и серозных оболочках предшествовало развитию туберкулеза легких, до постановки диагноза ТМ больные наблюдались с такими диагнозами, как гепатит, пиелит, лимфогранулематоз, «острый живот», коллагеноз, миокардит и целый ряд других. Независимо от источника генерализации, ведущим в клинической картине при гематогенном туберкулезе было септическое состояние разной степени тяжести.

Выявлению менингоэнцефалита нередко предшествовали эпизоды кратковременной пирамидной недостаточности, нарушения речи, периодическое онемение языка. У 2 больных наблюдалась слабость нижних конечностей при одновременном парезе III пары черепных нервов, что послужило поводом для ошибочного диагноза «рассеянный склероз». У 25 больных мы наблюдали острый общий милиарный туберкулез, протекавший чрезвычайно злокачественно в виде одномоментного высыпания огромного количества бугорков одинаковых размеров во всех органах вследствие внезапного резкого срыва иммунитета и массивной бактериемии. Это были тифобациллез Ландузи и тифоидный туберкулез.

Тифобациллез Ландузи, или острейший туберкулезный сепсис с летальным исходом через 12–14 дней от начала заболевания мы наблюдали у 3 больных, консультированных в соматических больницах за 1–2 дня до смерти. На вскрытии во многих органах были найдены некротические очаги без признаков специфичности с наличием МБТ.

Тифоидная форма была диагностирована у 22 больных, из которых 10 умерли в первые дни, а 12 — через 20–25 дней от начала заболевания. У всех умерших имелась экссудативно-некротическая реакция с формированием очагов одинаковой величины и структуры.

Крайней тяжестью отличался гематогенный туберкулез у 22 мужчин с легочным кровотечением. На рентгенограммах у них определялась свежая двусторонняя симметричная милиарная диссеминация наряду со старыми изменениями, а в ликворе — ти-

пичные патологические изменения. При всем том менингеальная и базальная неврологическая симптоматика была слабо выражена. В таких случаях мы диагностировали не ТМ, а менингеальный туберкулез. У 14 из 22 больных наступил летальный исход.

Согласно нашим наблюдениям менингит при гематогенном туберкулезе отличается рядом особенностей. Он может возникнуть с первой волной генерализации и быть довольно тяжелым, выступая на первый план в клинической картине, когда доминируют симптомы разлитого рассеянного менингоэнцефалита с яркими вегетососудистыми нарушениями и склонностью к спазму мозговых сосудов. При патологоанатомическом исследовании в таких случаях обнаруживался как распространенный аллергический панваскулит с некрозом сосудистой стенки, тромбозом и кровоизлияниями, особенно в сосудах ствола мозга, так и периваскулярное высыпание бугорков.

Оболочечные симптомы у большей части больных были слабо выражены, а у ряда больных не определялись. Рано развивались такие симптомы, как оглушенность, потеря сознания, те или иные нарушения психики. В ликворе у 60% больных преобладали нейтрофилы; уровень белка был постоянно повышен, а уровень глюкозы понижен. Низкое содержание последней в ликворе было показателем тяжести заболевания, и иногда оно предшествовало другим изменениям. У 20% больных в ликворе неоднократно выявлялись МБТ. Течение менингоэнцефалита даже на фоне интенсивной терапии было затяжным, многоволновым с развитием параличей, вегетососудистыми и диэнцефальными кризами и постоянными колебаниями плеоцитоза.

ТМ может иметь и стертую форму, присоединяясь к поражениям других органов на любой волне диссеминации, в том числе на терминальной. Более того, будучи в ряде случаев полностью бессимптомным, ТМ диагностируется только после спинномозговой пункции.

Заканчивая анализ наших наблюдений, проведенных в 1965–1994 гг., необходимо сказать, что все больные получали адекватную специфическую терапию с учетом соответствующих инструкций и рекомендаций тех лет, и был накоплен уникальный опыт индивидуализированного лечения ТМ: летальность не превышала 10–12%.

Клинико-диагностические особенности туберкулезного менингита у больных 2-й группы

К началу 1990-х годов наметились существенные изменения в клинике туберкулеза. В составе больных был высокий процент мигрантов из южных республик СССР, асоциальных элементов, больных хроническим алкоголизмом, бывших заключенных. 70% больных были в возрасте 20–40 лет, преобладали мужчины 25–40 лет. В 1995 г. мужчин среди больных было 55%, жен-

щин — 45%. В 2010 г. мужчин стало уже вдвое больше, чем женщин, а в 2015 г. — в 3 раза больше.

Так же как и в 1-й группе, у 80–85% больных 2-й группы менингит выявлялся в качестве первого проявления туберкулеза, а точнее первичного туберкулеза легких, который хотя и предшествовал менингиту, но почти никогда не диагностировался до него. Изолированный менингит в 1994–2005 гг. наблюдался у 35% больных, а к 2015 г. этот показатель снизился до 20% и менее. Клиническая картина ТМ у больных 1-й и 2-й групп в одних отношениях обнаруживала заметное сходство, в других же — существенное различие.

Постоянным симптомом остается повышение температуры, иногда лишь на 1 час в сутки. Имеет значение разность между максимальной и минимальной температурой, и для ее выявления назначалось измерение температуры каждые 3 часа. У всех больных преобладали симптомы общей интоксикации. Головной боли и рвоты у тяжелых больных может и не быть. Оболочечные симптомы определялись даже при низком плеоцитозе.

Ликвор у больных 2-й группы при изолированных менингитах и малой генерализации имеет вид классического серозно-фибринозного экссудата. Цитоз в одних случаях может быть нормальным, как и содержание белка, но уровень сахара снижается. Отмечаются и колебания цитоза в пределах от нормы до пятизначных цифр. У отдельных больных 2-й группы мы наблюдали геморрагический ликвор (как и экссудат в плевре и перикарде), чего не было в 1-й группе.

Обращает на себя внимание отсутствие закономерной последовательности в развитии симптомов заболевания, его более или менее четкой стадийности. Уже к концу 1-й недели не исключается развитие острого отека головного мозга с потерей сознания, а также судорог и странностей поведения. В качестве одного из наиболее ярких примеров можно привести историю болезни мужчины 26 лет с острым гнойным ТМ с температурой 39 °С, головной болью, непрерывной рвотой и резко выраженными оболочечными симптомами при полном сохранении сознания. При спинномозговой пункции было выявлено высокое давление и гнойный тип ликвора, а плеоцитоз достигал 16 043 в 1 мл (это был максимум за весь полувековой срок наблюдений). Посевы ликвора на микрофлору роста не дали. Антибиотики широкого спектра не назначались. На фоне противотуберкулезной терапии уже в первые дни наступило улучшение, и больной был долечен без остаточных изменений. В последующие более 10 лет наблюдения рецидивы не отмечались.

«Классические» формы первичного туберкулеза мы наблюдали только у 2 больных 20 и 22 лет — оба иностранные студенты родом из Йемена и Эфиопии. У обоих был установлен контакт с бациллярным боль-

ным. Ликвор типичный. Диагноз был поставлен в первые 10 дней после появления симптомов заболевания. Одновременно с ТМ у обоих выявлялись «мягкие» очаги ранней крупноочаговой генерализации, или очаги Мальмроса–Хедвала в одной из подключичных зон и бронхоаденит; кроме того, у одного из этих больных был экссудативный плеврит, а у другого — туберкулез подмышечных лимфоузлов. На фоне лечения заболевание протекало легко.

Почти у 80% больных 2-й группы туберкулез ЦНС вообще и ТМ в частности являлись результатом прогрессирования туберкулеза органов дыхания. Ведущей формой поражения ЦНС стал менингоэнцефалит. Это, прежде всего, тяжелый острый менингоэнцефалит с быстрым развитием отека головного мозга; значительно реже (у 4–5% больных) встречался менингоэнцефаломиелит. Изолированные базиллярные менингиты составляли лишь меньшинство (около 20%). Ярких базиллярных менингитов с экссудативным компонентом воспаления мы в последние годы не наблюдали. Хотя нерезкая базальная неврологическая симптоматика обнаруживалась почти постоянно, на первый план выступала очаговая пирамидная, обусловленная типичным аллергическим васкулитом. Ни на МРТ, ни на вскрытии увеличения числа туберкулезных очагов в мозге, как крупных, так и миллиарных, у больных 2-й группы в сравнении с больными 1-й группы мы не наблюдали. В этой группе у больных имелись не только ишемические инсульты, но и геморрагические поражения, такие как обширные субарахноидальные кровоизлияния и множественные инфаркты головного мозга.

В качестве показательного примера приводим одно из наших наблюдений.

Больной Л., 44 лет, прапорщик. Поступил в наше отделение 14.05.2001, скончался спустя 3 дня 18.05.2001. В конце февраля 2001 г. появились боли в груди и кашель, и при обращении к врачу 11 марта был диагностирован трахеобронхит. На рентгенограмме 19 марта была обнаружена двусторонняя инфильтрация легочной ткани, справа — прикорневая, слева — нижнедолевая, и расширение корня. Диагностирована пневмония, и с 19.03 по 4.04 проводилась терапия цефазолином и гентамицином.

28 марта была выполнена фибробронхоскопия и обнаружены отек и крупнобугристая инфильтрация правого верхнедолевого и промежуточного бронхов. При гистологическом исследовании биоптата — очаги некроза, скопления эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток. С 14.04 по 14.05 больному проводилась специфическая противотуберкулезная терапия, и 14 мая он был переведен в туберкулезную больницу № 2. 15.05 развился правосторонний гемипарез с потерей сознания. В ликворе цитоз 168/3, относительное число нейтрофилов 95,5%, большое количество

эритроцитов, содержание глюкозы 2,58 ммоль/л (в крови 7,8 ммоль/л). Смерть наступила 18.05 (через 2,5 мес от начала заболевания).

Патологоанатомический диагноз был сформулирован таким образом: «Туберкулезный бронхоаденит. Двусторонняя казеозная пневмония: справа — прикорневая верхнедолевая, слева — нижнедолевая крупноочаговая. Некротические очаги генерализации в легких, почках и надпочечниках. Менингоэнцефалит, геморрагический инфаркт левой теменной и затылочной долей (гематома размерами 5,6×4,3×3 см)».

Наш опыт свидетельствует о том, что у больных 2-й группы нередко обнаруживаются экстраторакальные очаги-метастазы в паренхиматозных органах и в костях. При УЗИ они не всегда визуализируются, и об их наличии в печени и почках следует судить по величине печеночных показателей и анализам мочи, в которой у 1–2% больных находят МБТ. При активном туберкулезном спондилите чаще, чем при других формах, обнаруживается менингоэнцефаломиелит, когда в воспалительный процесс вовлекаются оболочки спинного мозга.

У больных 2-й группы значительно чаще, чем у больных 1-й группы, наблюдались периферические полиневриты, что связывают с вовлечением сосудов, питающих нервы. Это отмечалось и другими авторами, что, скорее всего, послужило поводом для того, чтобы в 2003 г. внести полиневропатию в классификацию туберкулеза. Вместе с тем ретробульбарный неврит, крайне редко встречающийся, коль скоро судить по его единичным описаниям в литературе [7], когда диагноз ставится на основании отсутствия других этиологических факторов, наличия активного туберкулеза и благоприятного эффекта от специфической терапии, мы наблюдали всего лишь у трех женщин 22, 28 и 42 лет. У одной из них это был двусторонний ретробульбарный неврит, а у двух других — односторонний. Во всех трех случаях зрение полностью восстановилось на фоне лечения.

Застойные изменения на глазном дне у больных 2-й группы, так же как и у больных 1-й группы, наблюдались лишь при экссудативном характере воспаления и при хронических продуктивных менингоэнцефалитах, но не при остро прогрессирующем туберкулезе.

То же касается и таких специфических поражений глаз, как хориоретинит, увеит и фликтены, которые у больных 2-й группы в процессе лечения исчезали столь же быстро, как и у больных 1-й группы.

Крайне редко у больных 2-й группы наблюдался острый общий милиарный туберкулез. Это были всего лишь 2 случая в 2012 и в 2017 г., причем у обоих больных имелась ВИЧ-инфекция с развитием СПИДа, а милиарная диссеминация являлась терминальной фазой многоволновой генерализации.

При успешном лечении ТМ у больных СПИДом в сочетании с туберкулезом легких ТМ большей частью не рецидивировал. Это касается и тех больных, у которых туберкулез легких прогрессировал. До 2007 г. мы наблюдали развитие ТМ после излечения туберкулеза легких всего у 3 больных. Начиная с 2007 г. и в последующие годы, когда больница № 2 стала профильной по СПИД, число таких случаев значительно увеличилось.

У подавляющего числа больных 2-й группы диагноз ТМ был поставлен относительно поздно при наличии обширной генерализации, как ранней крупноочаговой, так и милиарной, когда летальный исход неизбежен. Наш опыт показал, что при больших генерализациях существенно важное значение имеет полная ареактивность. Крайняя тяжесть состояния и резко выраженные оболочечные симптомы сочетаются с нормальным цитозом, и лишь содержание сахара в ликворе снижено. Это естественно ставит под сомнение диагноз ТМ.

Заключение

В настоящее время ТМ не является столь же частой находкой на аутопсийном материале, как 80 лет тому назад, когда число умерших с этой патологией доходило до 4% от общего числа умерших [8]. Вместе с тем он по-прежнему остается одной из наиболее тяжелых форм туберкулеза, что обусловлено не только тяжестью патологического процесса в самих оболочках головного мозга и его веществе, но и тем общим фоном гематогенной генерализации, на котором развиваются эти местные изменения. Речь идет об аллергии в самом общем ее понимании, иначе говоря, об «иной», необычной реактивности в понимании К. фон Пирке, не подразделенной, в свою очередь, на анафилактические, цитотоксические и иммунокомплексные аллергические реакции.

У 80–85% больных ТМ выявляется как первая манифестация первичного туберкулеза легких, но исключительно редко диагностируется до него и расценивается как «изолированный менингит», что, естественно, накладывает тень на патогенетическую обоснованность диагноза. Анализ нашего материала показал, что с годами число таких малообоснованных диагнозов существенно сократилось. В самом деле, если в 1965–1994 гг. «изолированные менингиты» наблюдались у 50% больных, то в 1994–2005 и в 2005–2015 гг. этот показатель снизился соответственно до 35% и даже 20%. В этом, естественно, отражается динамика клинической симптоматики ТМ, в одних отношениях остающейся более или менее стабильной, в других же претерпевающей значительные изменения, отмеченные выше. В первую четверть полувека наших наблюдений у подавляющего числа больных

общая клиническая картина заболевания развертывалась последовательно и постепенно, со многими характерными особенностями на каждой неделе, в том числе с появлением базальной неврологической симптоматики на 2-й неделе, то есть так, как это было описано в литературе.

В последнюю четверть полувека закономерная последовательность развития клинической картины ТМ утратилась, и уже к концу 1-й недели стало возможным развитие острого отека головного мозга с потерей сознания и судорогами, а также психическими расстройствами. Яркие базиллярные лептоменингиты с преобладанием экссудативного компонента воспалительной реакции в последние годы не наблюдались, хотя нерезко выраженная базальная симптоматика обнаруживалась постоянно. Наблюдались массивные ишемические инсульты и многочисленные инфаркты головного мозга, а также обширные субарахноидальные кровоизлияния. Значительно чаще, чем в 1965–1994 гг., диагностировались периферические невриты.

Несмотря на типичную клиническую картину, ранняя диагностика ТМ (до 10 дней от начала заболевания) отмечалась менее чем у 20% больных. Хуже всего обстояло дело с конечной стадией менингоэнцефаломиелимита, трактовавшегося без исследования ликвора как опухоль мозга. Чрезвычайную трудность ранней диагностики ТМ в современных условиях подчеркивают многие авторы [9, 10]. Наши данные, касающиеся Санкт-Петербурга, ближе всего к показателям по Москве и по Новосибирской области.

Наш опыт позволил убедиться в том, что от первичного аэрогенного заражения с развитием изменений в легких и внутригрудных лимфоузлах до милиарной диссеминации и менингита проходит 2–3 мес, когда на фоне нескольких волн бактериемии (*resp.* вспышек и затуханий) развивается раннее крупноочаговое обсеменение легких и других органов. Такие больные многократно обращаются к врачу, даже повторно госпитализируются, их неоднократно консультируют специалисты, тем не менее диагноз туберкулеза так и не ставится. Обычно думают о пневмонии, что неудивительно, если вспомнить, что при первичном туберкулезе первоначально бывает затихание даже без лечения; диагностируют также рак легкого с метастазами, поскольку определяются увеличенные внутригрудные лимфоузлы, а изменения в легких связаны с корнем. На самом же деле речь идет о прикорневом инфильтрировании, крупноочаговом (метастатическом) обсеменении разновеликими очагами или лимфо-бронхогенном обсеменении нижней доли при прорыве лимфоузла в бронх (чаще в 6-м сегменте). Диагноз туберкулеза ставится при этом зачастую только после биопсии лимфоузла, бронха, легкого, плевры и обнаружения МБТ. Трудности диагностики усугубля-

ются в связи с тем, что у больных 2-й группы наблюдаются все маски туберкулеза, такие как септическая, сердечная, абдоминальная, полиневритическая и ревматизм Понсе.

Неблагоприятному развитию ТМ с неизбежным летальным исходом способствует ряд объективных и субъективных факторов. В первую очередь это своеобразие современного туберкулеза, в особенности при его сочетании с ВИЧ-инфекцией, когда у ослабленных больных при обширной генерализации типичные гранулемы с эпителиоидными и гигантскими клетками отсутствуют и резко выражен альтеративно-экссудативный компонент воспаления с преобладанием некротических изменений. Помимо этого, нельзя исключить и ошибки врачей, связанные с незнанием патогенеза современного туберкулеза, несоблюдение минимума обследования на туберкулез, неудовлетворительный сбор анамнеза и т.п.

Появились необычные острые формы туберкулеза легких с быстрым формированием казеоза, увеличением внутригрудных лимфоузлов (на всех уровнях) и склонностью к генерализации, напоминающие те, что были описаны В.Т. Швайцар [11], М.Г. Ивановой [12] и другими авторами, считавшими, что речь идет о хронически текущем первичном туберкулезе легких. Трудно избавиться от мысли, что в настоящее время инфекция развивается именно так, как когда-то и было описано этими авторами, то есть после аэрогенного заражения при резком срыве иммунитета; в качестве причин последнего могут быть названы СПИД, хронический алкоголизм, смена места жительства (миграция), наличие тяжелой сопутствующей патологии (сахарный диабет и др.). Вместе с тем эндогенная реинфекция из внутригрудных лимфоузлов у больных 2-й группы, как и у больных 1-й группы, встречается не столь уж часто.

Генерализация при остро прогрессирующих формах туберкулеза первичного генеза требует особенно пристального внимания. Такие ее формы наблюдались в Ленинграде во время блокады в 1942 г. у 30–40% больных и были описаны М.Б. Ариелем и Е.Е. Клионским [13]. Сопоставляя эти работы с нашими данными, следует сказать, что законы генерализации при остро прогрессирующих формах туберкулеза первичного генеза являются в известной мере консервативными, сохраняя свою силу и по сие время. Согласно нашим представлениям развитие гематогенного туберкулеза, осложненного милиаризацией, при подостром или хроническом течении не зависит от источника генерализации, будь то внутригрудные лимфоузлы, легкие, кости или же мочеполовой туберкулез.

Наклонность к генерализации при остро прогрессирующем туберкулезе у больных 2-й группы связана не только с поражением внутригрудных

лимфоузлов, но и с ярчайшим генерализованным васкулитом, вовлекающим как мелкие и средние, так и крупные сосуды. С другой стороны, нельзя не иметь в виду массивный прорыв инфекции в кровяное русло и инфицирование мозговых оболочек гематогенным путем. Летальный исход наблюдается уже спустя 2 нед, а не через 3–4 нед. Можно согласиться с А.Г. Хоменко, В.Ю. Мишиным и В.И. Чукановым [14], что речь идет по сути дела о сепсисе с частым инфекционно-

токсическим шоком, инфарктами головного мозга и других органов, ДВС-синдромом, острым отеком головного мозга и т.п.

Таким образом, полувековое наблюдение ТМ в стационарах Санкт-Петербурга убедительно свидетельствует в пользу того, что в понимании сущности этой патологии не изжит еще целый ряд проблем, служащих известным препятствием на пути его ранней диагностики, а значит, и эффективной терапии.

Список литературы

1. Шилова М.В. Итоги оказания противотуберкулезной помощи населению России в 2003 г. Проблемы туберкулеза 2005; (6): 3–10. [Shilova M.V. The results of the TB care provision to the Russia population in 2003. Problems tuberculosis 2005; (6): 3–10 (In Russ.)].
2. Корнетова Н.В. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы у взрослых. Внегочный туберкулез. Руководство для врачей. под ред. Н.А. Браженко. СПб.: СпецЛит 2013: 96–126. [Kornetova N.V. Tuberculosis of the meninges and central nervous system in adults. Extrapulmonary Tuberculosis. A guide for doctors. Ed. N.A. Brazhenko. SPb.: SpecLit 2013: 96–126 (In Russ.)].
3. Wilkinson R.J., Rohlwinck U., Misra U.K. et al. Tuberculous meningitis. Nat. Rev. Neurol. 2017; 13 (10): 581–598. doi: 10.1038/nrneurol.2017.120.
4. Sutlas P.N., Unal A., Forta H. et al. Tuberculous meningitis in adults: review of 61 cases. Infection 2003; 31: 387–91. <https://doi.org/10.1007/s15010-003-3179-1>.
5. Thwaites G.E., Tran T.H. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. Lancet Neurol. 2005; 4: 160–170. doi: 10.1016/S1474-4422(05)01013-6.
6. Струков А.И. Формы легочного туберкулеза в морфологическом освещении. «Библиотека врача-патологоанатома» Научно-практический журнал им. Н.Н. Аничкова. СПб. 2014; (151): 87. [Strukov A.I. Forms of pulmonary tuberculosis in the morphological point of view. «Biblioteka vracha-patologo-anatoma» Nauchno-prakticheskij zhurnal im. N.N. Anichkova. SPb. 2014; (151): 87 (In Russ.)].
7. Трон Е.Ж. Заболевания зрительного пути. М.: Медицина, Ленингр. отд. 1968: 201–202. [Tron E.Zh. Diseases of the visual pathway. M.: Medicine. Leningrad Dep. 1968: 201–202 (In Russ.)].
8. Ерофеев П.П. Патологическая анатомия туберкулеза центральной нервной системы. Архангельск: Изд. Архангельского гос. мед. ин-та 1947: 329. [Erofeev P.P. Pathological anatomy of tuberculosis of the central nervous system. Arkhangelsk 1947: 329 (In Russ.)].
9. Лазарева О.Л. Особенности диагностики, течения и лечения туберкулезного менингита у взрослых. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2005. [Lazareva O.L. Features of the diagnosis, course and treatment of tuberculous meningitis in adults. Autoref. dis. ... cand. med. sciences. M. 2005 (In Russ.)].
10. Стукалина Е.Ю. Особенности туберкулеза центральной нервной системы в эпидемически неблагоприятном регионе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск 2004. [Stukalina E.Yu. Features of central nervous system tuberculosis in an epidemically disadvantaged region. Autoref. dis. ... cand. med. sciences. Novosibirsk 2004 (In Russ.)].
11. Швайцар В.Т. Первичный туберкулез у взрослых. Современные вопросы патологии анатомии туберкулеза легких. Л.: ОГИЗ 1936: 20–28. [Schweizer V.T. Primary tuberculosis in adults. Modern trends in pathology anatomy of pulmonary tuberculosis. L.: OGIZ 1936: 20–28 (In Russ.)].
12. Иванова М.Г. Патоморфология туберкулеза легких в юношеском возрасте. Проблема туберкулеза 1947; 5: 56–67. [Ivanova M.G. Pathomorphology of pulmonary tuberculosis in adolescence. Problema tuberkuleza 1947; 5: 56–67 (In Russ.)].
13. Ариэль М.Б., Клионский Е.Е. Туберкулез и нарушения питания. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. М.: Медгиз 1951: 206–237. [Ariel M.B., Klonsky E.E. Tuberculosis and malnutrition. The Experience of Soviet Medicine in the Great Patriotic War 1941–1945. M.: Medgiz 1951: 206–237 (In Russ.)].
14. Мишин В.Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009: 208. [Mishin V.Yu. Drug-resistant pulmonary tuberculosis: a training manual. M.: GEOTAR-Media 2009: 208. (In Russ.)].

Поступила в редакцию 07.06.2019 г.

Сведения об авторах:

Корнетова Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, фтизиатр Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; ORCID 0000-0001-7587-6160;

Крузе Алла Николаевна — фтизиатр Туберкулезной больницы № 8; 196620, г. Павловск, ул. Мичурина, д. 34; e-mail: btbc8@zdrav.spb.ru; ORCID 0000-0002-5918-6431;

Нестерова Анна Игоревна — невролог ЗАО «МЕДИ»; 191025, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 82; e-mail: anna151062@gmail.com; ORCID 0000-0001-7285-3895;

Ариэль Борис Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, патологоанатом, научный консультант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: arielboris@rambler.ru; ORCID 0000-0002-7243-8621.