

УДК 616-002.5

А.С. РАКИШЕВА, Ю.В. РЕПИНА, Г.Э. ТУЛЕПОВА, Г.А. ШОПАЕВА, Т.К. УТАГАНОВА, М. ХАЙТОВА

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

## ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГИТА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ



Ракишева А.С.

*Цель – разработка алгоритма диагностики туберкулезного менингита на основе изучения особенностей клинического течения в современных условиях.*

*Материал и методы:* проанализированы результаты обследования и лечения 37 больных туберкулезным менингитом (менингоэнцефалитом), находившихся на стационарном лечении в Межрайонном противотуберкулезном диспансере.

*Результаты:* разработан и рекомендуется к использованию в практическом здравоохранении алгоритм диагностики туберкулезного менингита с целью оптимизации своевременного подтверждения туберкулезной этиологии заболевания.

*Область применения результатов:* туберкулезные диспансеры/отделения.

*Выводы:* трудность диагностики туберкулезного менингита в современных условиях приводит к позднему его выявлению. Факторами, повышающими риск летального исхода, при туберкулезном менингите являются: множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, наличие ВИЧ-инфекции, позднее выявление, генерализация процесса. Высокой диагностической ценностью при постановке диагноза туберкулезного менингита обладает современный молекулярно-генетический метод обнаружения МБТ в ликворе – G-хpert.

*Ключевые слова:* туберкулез, туберкулезный менингит, микобактерии туберкулеза, спинномозговая жидкость, G-хpert.

Одной из самых тяжелых форм туберкулеза является туберкулезный менингит, летальность при котором составляет от 16 до 55%, что определяет социальную значимость заболевания [1, 2, 3, 4].

Первые сведения о туберкулезном менингите появились еще 2000 лет назад, однако, и на сегодняшний день это заболевание представляет серьезную проблему для врачей, как ПМСП, так фтизиатров и инфекционистов. Даже при наличии достаточно мощного арсенала лекарственных препаратов и диагностических технологий справиться с каждым случаем туберкулезного менингита удается не всегда, поскольку, являясь самым тяжелым осложнением туберкулезного процесса, он быстро приводит к инвалидизации (снижение интеллекта, слепота, глухота, гидроцефалия, параличи) и даже смерти пациента. Согласно статистическим сведениям, даже в экономически развитых странах каждый 5 случай туберкулезного менингита заканчивается гибелью пациента. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы остается до настоящего времени одной из наиболее тяжелых форм туберкулеза. Поиск путей оптимизации своевременной диагностики, разработки и внедрения оптимальных методов раннего выявления туберкулезного менингита определяет актуальность данного исследования.

Цель проведенной работы – разработка алгоритма диагностики туберкулезного менингита на основе изучения особенностей клинического течения в современных условиях.

### Материал и методы

Проанализированы результаты обследования и лечения 37 больных туберкулезным менингитом (менингоэнцефалитом), находившихся на стационарном лечении в Межрайонном противотуберкулезном диспансере. Первоначально часть из них поступала в городскую инфекционную больницу, другие – в больницы города. Лабораторные исследования

включали бактериологические (бактериоскопия ликвора, мазка мокроты, молекулярно-генетические исследования – G-хpert), исследования крови (общий анализ, биохимический), рентгенологическое обследование.

### Результаты и обсуждение

Изучение медико-социальной и клинической характеристик туберкулезного менингита в современных эпидемиологических условиях показало, что чаще болеют лица в возрасте 31–40 лет (55,5%), от 20 до 30 лет было 35,0% больных, от 41 до 50 лет – 10,0%,  $P < 0,001$ , т.е. все лица трудоспособного возраста. При гендерном распределении среди заболевших туберкулезным менингитом преобладали мужчины (55,0%,  $P < 0,05$ ). Следует отметить, что среди женщин 10% были беременными. У всех пациентов заболевание было выявлено при обращении к врачу, при этом в 75,0% – за 1-1,5 месяца до смерти, что свидетельствует о поздней диагностике туберкулезного процесса. У 40,0% больных туберкулез был выявлен впервые, в 20,0% установлен рецидив заболевания, в 40,0% – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. Изолированное поражение ЦНС имели только 10,0% больных. В большинстве случаев туберкулезный менингит был вторичным заболеванием (90,0%,  $P < 0,001$ ) и развился на фоне активного туберкулеза легких. Большая часть больных (80,0%,  $P < 0,001$ ) была бактериовыделителями, при этом туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью определен у каждого второго из них (40,0%).

При поступлении все больные предъявляли жалобы на головную боль, слабость, субфебрильную температуру. Заболевание протекало под «маской» ОРВИ (45,0%), ПТИ, ОКИ (43,0%). В инфекционной больнице предварительно ставился диагноз менингококкового менингита, мигрени, пищевой токсикоинфекции. Менингеальные симптомы определялись у большинства (94%) больных: у всех – ригидность затылочных мышц, у 89% – положительный симптом

Кернига. Симптомы поражения черепно-мозговых нервов наблюдали у трети больных (32 %).

Признаки поражения вещества мозга (менингоэнцефалит) при поступлении были отмечены у каждого 2-го (50,0%), у всех было нарушение сознания.

Важнейшим критерием для диагностики туберкулезного менингита остается исследование спинномозговой жидкости (СМЖ), однако возникают трудности в интерпретации ликвора. Не всегда бывают классическими изменения СМЖ, так как больные до постановки диагноза получают противовоспалительное лечение, в том числе антибактериальные препараты, обладающие туберкулоста-

тической активностью (фторхинолоны, аминогликозиды). Нередко в ликворе определяются нормальные показатели белка и сахара. Снижение сахара отмечено только в 57% случаев, повышение белка – в 86% (от 0,66 до 1,32 г/л), низкий цитоз определялся в 15%, фибриновая пленка выпадала не всегда.

В гемограмме у больных отмечалась анемия 1-2 ст., умеренный лейкоцитоз (до  $12,0 \times 10^9$ ), лимфопения, ускорение СОЭ.

При поступлении в стационар состояние у каждого 2-го пациента оценивалось как тяжелое (50,8%), а у каждого 3-го – крайне тяжелое (35%).

**Таблица 1 – ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГИТА**

- Массивное и вирулентное инфицирование МБТ (контакт)	• Инфицирование МБТ с МЛУ ТБ
- резкое снижение иммунитета	• ВИЧ-инфекция;
- общая неспецифическая сенсibilизация организма и местная сенсibilизация мягких мозговых оболочек (гиперергическое состояние организма, в том числе сосудов, которые становятся проницаемыми)	• социально неблагоприятные условия проживания; • иммуносупрессивные состояния (в т.ч. длительный прием глюкокортикоидов); • интеркуррентные и ранее перенесенные заболевания (грипп, корь, коклюш, пневмония); • черепно-мозговые и психические травмы; • избыточная инсоляция, перегревание или переохлаждение; • женщины в послеродовом периоде; • сезонность – весна/осень

**ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

<b>Продромальный период 1-3 недели</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Размножение МБТ → интоксикация</li> <li>• ↑ выработка ликвора</li> <li>• ↑ внутричерепное давление</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Субфебрилитет, раздражительность</li> <li>• Отсутствие интереса к окружению, апатия, адинамия</li> <li>• Патологическая сонливость</li> <li>• Снижение аппетита, недомогание, быстрая утомляемость</li> <li>• Периодические головные боли, тошнота и рвота, не связанные с приемом пищи, на фоне задержки стула</li> </ul>
<b>Период базиллярного менингита</b>	
Множественные высыпания бугорков на мягкой мозговой оболочке основания мозга	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Больной в сознании, но заторможен</li> <li>• Положительные менингеальные симптомы</li> <li>• Гиперестезия, вегетативные расстройства (стойкий красный дермографизм, пятна Труссо)</li> <li>• Поражение ЧМН (III, VI, VII, реже – IX, X, XII)                         <ul style="list-style-type: none"> <li>III – расходящееся косоглазие, птоз, анизокория;</li> <li>VI – сходящееся косоглазие, диплопия;</li> <li>VII – асимметрия на стороне поражения;</li> <li>II – застойные диски зрительных нервов, хориоритинит, IX, X, XII – нарушение глотания, гнусавая речь, слюнотечение. Спутанность сознания, сопор</li> </ul> </li> </ul>
<b>Период менингоэнцефалита</b>	
Поражение вещества мозга – размягчение, кровоизлияния	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сопор → кома,</li> <li>• Кахексия,</li> <li>• Парезы, параличи, судороги, гиперкинезы,</li> </ul>
<b>Период цереброспинального лептопахименингита</b>	
Переход воспаления на спинной мозг	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дыхание Куссмауля, Чейн-Стокса</li> <li>• Нарушение функции тазовых органов</li> <li>• Блок ликворных путей → гидроцефалия</li> <li>• Корешковые боли</li> <li>• Неблагоприятный исход</li> </ul>

Туберкулезная этиология процесса была подтверждена обнаружением МБТ в ликворе, при этом высокой диагностической ценностью обладал современный молекулярно-генетический метод – G-xpert. У всех больных, находящихся на лечении в инфекционном стационаре, при исследовании ликвора были выявлены положительные результаты G-xpert, при этом бактериоскопическое исследование было отрицательным.

В зависимости от типа больные получали лечение в условиях противотуберкулезного стационара, при этом впервые выявленные – по I категории – 40%, с рецидивом – по II категории (20%) и пациенты с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью – по IV категории (40%).

Особую тревогу вызывает факт высокой летальности, которая составила 77,8%. Причинами летальных исходов

явились: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) – 77,8%, наличие ВИЧ-инфекции (66,7%), позднее выявление (менингоэнцефалит – у каждого второго больного).

В таблице 1 представлены предрасполагающие факторы развития туберкулезного менингита, патогенез и основные клинические проявления.

На основании полученных данных разработан алгоритм диагностики туберкулезного менингита (рис. 1).

**Выводы**

- Трудность диагностики туберкулезного менингита в современных условиях приводит к позднему выявлению, у каждого второго туберкулезный процесс определялся уже на стадии поражения вещества мозга (менингоэнцефалит);
- Отмечается стертость характерных изменений в СМЖ у больных, получавших АБП, при этом высокой

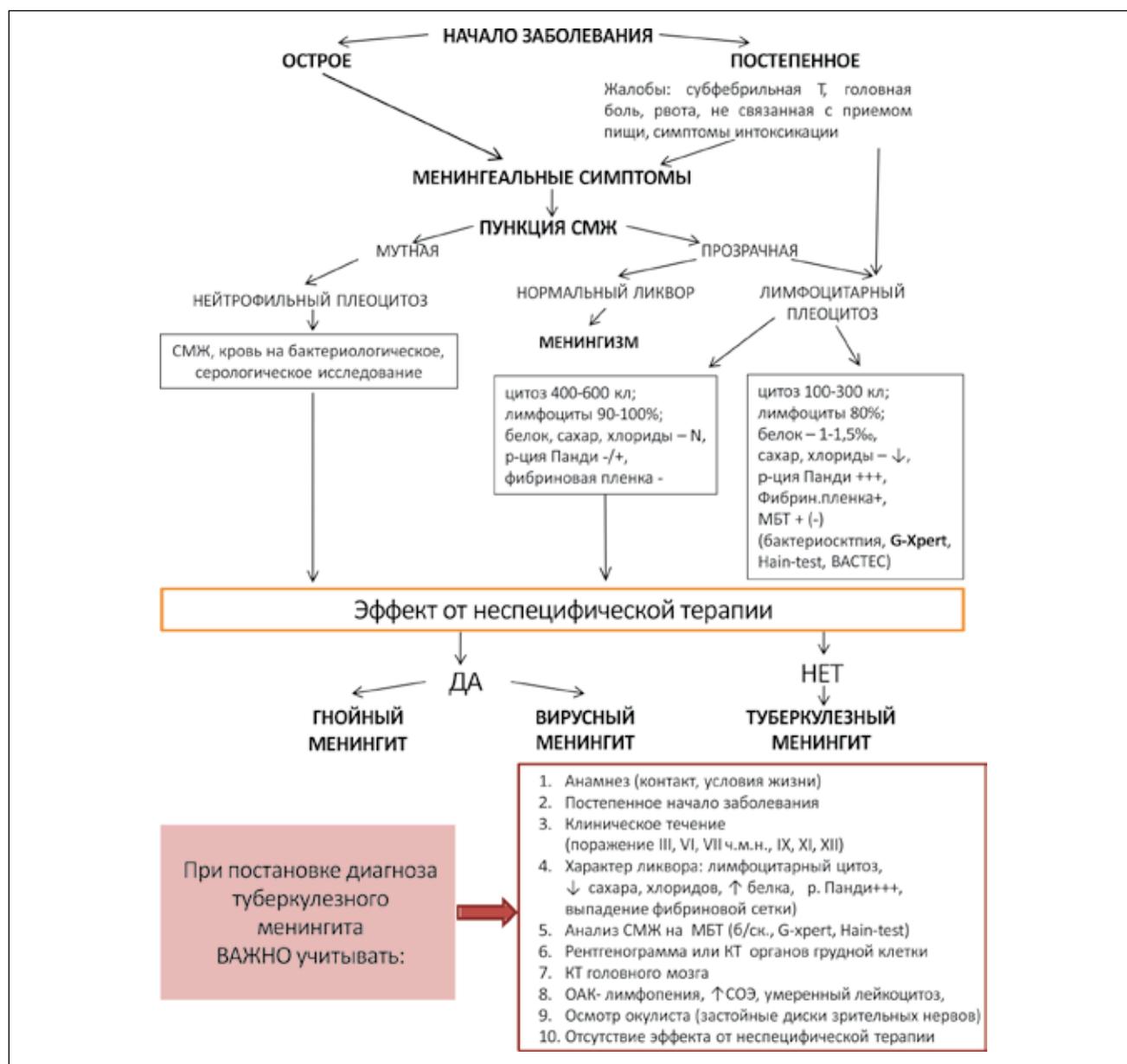


Рисунок 1 – Алгоритм диагностики туберкулезного менингита

диагностической ценностью при постановке диагноза туберкулезного менингита обладает современный молекулярно-генетический метод обнаружения МБТ в ликворе – G-xpert, его преимуществом является быстрое определение лекарственной устойчивости к рифампицину, что обуславливает МЛУ ТБ, которая определена у 40% больных;

- В большинстве случаев (66,7%) развитие туберкулеза ЦНС ассоциировано с ВИЧ-инфекцией, поздней стадией ее течения. В результате сочетанной инфекции заболевание быстро прогрессирует с развитием отека головного мозга и высоким риском летального исхода;

- Отмечена высокая летальность больных туберкулезным менингитом – 77,8%;

- Факторами, повышающими риск летального исхода, при туберкулезном менингите являются: множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, наличие ВИЧ-инфекции, позднее выявление, генерализация процесса.

- С целью своевременного подтверждения туберкулезной этиологии менингита и менингоэнцефалита врачам в своей работе рекомендовано руководствоваться алгоритмом диагностики туберкулезного менингита.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Киселева Е.Л. Туберкулезный менингит у взрослых в современных условиях: эпидемиология, клиника, диагностика: автореф. ... к.м.н.: 14.00.26. – Москва, 2005

2 Бугакова С.Л. Туберкулезный менингит. Вопросы патогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и исходов / Учебное пособие. – Астана, – 2008. – 95 с.

3 Быков Ю.Н., Филиппова Т.П., Новицкая О.Н., Корнилова З.Х. ВИЧ-ассоциированный туберкулез центральной нервной системы в регионе с высоким уровнем распространения туберкулеза и ВИЧ-инфекции. – М.: Валеант, 2012. – 132 с.

4 Игонина О.В., Поддубная Л.В., Федорова М.В. Особенности течения туберкулезного менингита в современных эпидемиологических условиях // «Медицина и образование в Сибири». – 2013. – №3

#### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**А.С. РАКИШЕВА, Ю.В. РЕПИНА, Г.Э. ТУЛЕПОВА,**

**Г.А. ШОПАЕВА, Т.К. УТАГАНОВА, М. ХАЙИТОВА**

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ.*

#### ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙДА ТУБЕРКУЛЕЗДІ МЕНИНГИТТІ АНЫҚТАУ ТӘСІЛДЕРІ

**Мақсаты:** Туберкулез менингитінің қазіргі уақыттағы клиникалық ерекшеліктерін зерттеу негізінде аурудың диагностикалық алгоритімін әзірлеу.

**Материалдар және әдістер:** Ауданаралық туберкулезге қарсы диспансерінде стационарлық түрде туберкулез менингитімен (менингоэнцефалитімен) емделген 37 аурудың зерттелу және емделу нәтижелері талданылды.

**Нәтижелер және талқылауы:** Туберкулез менингитінің себебінің туберкулезге байланыстылығын уақытылы анықтау мақсатында аурудың диагностикалық алгоритімі әзірленіп, денсаулық сақтау тәжірибесіне ұсынылды.

**Нәтижелерді қолдану аймақ:** Туберкулез диспансері.

**Қорытынды:** Туберкулез менингиттің диагностикалық қиындығы аурудың кеш анықталуына себеп болады. Туберкулез микобактериясының көптеген дәрілерге қарсы тұруы, АИВ-жұқпалы аурудың қабаттасуы, аурудың кеш анықталуы, тез асқынып таралуы – туберкулез менингитінің өлімге әкелуін күшейтеді. Қазіргі уақытта молекулярды-генетикалық әдіспен жұлын миындағы МБТ-G-xpert-ін анықтаудың туберкулез менингиті үшін диагностикалық маңызы зор.

**Негізгі сөздер:** туберкулез, туберкулезді менингит, туберкулезді микобактерия, ми жұлын сұйығы, G-xpert.

#### S U M M A R Y

**A.S. RAKISHEVA, Yu.V. REPINA, G.E. TULEPOVA,**

**G.A. SHOPAYEVA, T.K. UTAGANOVA, M. HAYITOVA**

*Kazakh National Medical University*

*n.a. S.D.Asfendiyarov, Almaty c.*

#### DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS MENINGITIS IN THE PRESENT TIME

**The purpose of research:** The elaboration of the diagnostic algorithm of tuberculous meningitis on the base of examining clinical course in modern conditions.

**Material and methods:** The results of examination and treatment of 37 patients with tuberculous meningitis (meningoencephalitis) hospitalized in the inter-district TB dispensary were analyzed.

**Results and discussion:** The diagnostic algorithm of tuberculous meningitis was designed and recommended for use in practical public health in order to optimize the timely confirmation of tuberculous etiology of the disease.

**Scope of use:** tuberculous hospitals/departments.

**Conclusions:** The difficulty of the diagnosis of tuberculous meningitis today leads to the late detection of the disease. Multi-drug resistant of Mycobacterium tuberculosis, HIV-infection, late detection, the generalization of process are the factors increasing the risk of death with tuberculous meningitis. Modern molecular genetic method for the detection of MBT in the cerebrospinal fluid – G-xpert has high diagnostic value in the diagnosis of tuberculous meningitis.

**Key words:** tuberculosis, tuberculous meningitis, Mycobacterium tuberculosis, cerebrospinal fluid, G-xpert.