

А.С. РАКИШЕВА, Г.Э. ТУЛЕПОВА, Г.А. ШОПАЕВА, Т.К. УТАГАНОВА, Д.А. ЖУМАХАНОВА  
Казахский национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова

### АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГИТА

В настоящее время наблюдается патоморфоз течения туберкулезного менингита, который проявляется в преобладании менингоэнцефалита, частой генерализацией процесса, стертости характерных изменений в ликворе у больных, получавших антибактериальные препараты, в том числе фторхинолоны и аминогликозиды, течения туберкулезного менингита на фоне ВИЧ-инфекции (66,7%), наличии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (40,0%) и высокой летальностью – 77,8%. Значительной диагностической ценностью при определении этиологии менингита обладает современный молекулярно-генетический метод - G-Xpert, позволяющий не только выявить МБТ в ликворе, но и определить наличие множественной лекарственной устойчивости в течение быстрого времени (2-х часов).

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

Туберкулез (ТБ) является одной из главных медицинских и социальных проблем во всем мире. По оценкам экспертов ВОЗ, в 2013 г. в мире было зарегистрировано 9 млн. новых случаев заболевания и 1,5 млн. смертей от туберкулеза (Global tuberculosis report 2014) [1].

Туберкулез мозговых оболочек относится к одной из наиболее тяжелых форм туберкулеза. Согласно статистическим сведениям, даже в экономически развитых странах каждый 5 случай туберкулезного менингита заканчивается гибелью пациента. Основой «профилактики» туберкулезного менингита и менингоэнцефалита является их раннее выявление и лечение [2]. Ранняя диагностика туберкулеза мозговых оболочек зависит от настороженности врачей общей лечебной сети, так как большинство больных (60 %) впервые госпитализируются в инфекционные и общесоматические стационары [2,3]. Даже при наличии достаточно мощного арсенала лекарственных препаратов и диагностических технологий, справиться с каждым случаем туберкулезного менингита удастся не всегда, поскольку, являясь самым тяжелым осложнением туберкулезного процесса, он быстро приводит к инвалидизации (снижение интеллекта, слепота, глухота, гидроцефалия, параличи) и даже смерти пациента [4-6]. Поиск путей оптимизации своевременной диагностики, разработки и внедрения оптимальных методов раннего выявления туберкулезного менингита определяет актуальность данного исследования.

**Целью** проведенной работы явилась разработка алгоритма диагностики туберкулезного менингита на основе изучения особенностей клинического течения в современных условиях.

**Материал и методы** исследования. Проанализированы результаты обследования и лечения 42 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. По результатам анкетирования оценена медико-социальная и клиническая характеристика. Лабораторные исследования включали бактериологические (бактериоскопия мазка мокроты, ликвора, молекулярно-генетические - G-xpert), исследование крови (общий анализ, биохимический), рентгенологическое обследование.

#### **Результаты исследования.**

Изучение медико-социальной и клинической характеристик больных туберкулезным менингитом в современных условиях показало, что чаще болеют мужчины в возрасте 31–40 лет (55,5%). У всех пациентов заболевание было выявлено при обращении к врачу, при этом у 40,0% - впервые, в 20,0% установлен рецидив заболевания, а в 40,0% - туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью.

У всех пациентов заболевание было выявлено при обращении к врачу, при этом, 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%). 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.

В структуре клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез легких - 50,03%, острый диссеминированный туберкулез (милиарный) встречался в 35,0%, фиброзно-кавернозный – в 5%.

Особенностью течения туберкулезного менингита явилось то, что 66,7% больных были ВИЧ-инфицированными.

Большая часть больных (80,0%,  $P < 0,001$ ) были бактериовыделителями, при этом настораживает высокий процент (40%) среди них лиц с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ).

Важнейшим критерием для диагностики туберкулезного менингита остается исследование спинномозговой жидкости (СМЖ), однако возникают трудности в интерпретации ликвора. Однако, не всегда бывают классическими изменения СМЖ, так как больные до постановки диагноза, получают противовоспалительное лечение, в том числе антибактериальные препараты, широко используемые в практике и обладающие туберкулостатической активностью, такие как фторхинолоны и 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 1,32г/л), низкий цитоз определялся в 15%, фибриновая пленка выпадала не всегда.

В гемограмме у больных отмечалась анемия 1-2 степени, умеренный лейкоцитоз (до  $12,0 \times 10^9$ ), чаще всего выраженная лимфопения и 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 %).

Туберкулезная этиология процесса была подтверждена обнаружением микобактерий туберкулеза (МБТ) в ликворе, при этом высокой диагностической ценностью обладал современный молекулярно-генетический метод - G-Xpert. У всех больных, находящихся на лечении в инфекционном стационаре туберкулезная этиология менингита была подтверждена обнаружением МБТ в ликворе методом G-Xpert, при этом бактериоскопическое исследование было отрицательным.

Все больные туберкулезным менингитом получали комплексное лечение в условиях противотуберкулезного стационара, при этом, впервые выявленные - по I категории, с рецидивом - по II категории и пациенты с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью – по IV категории.

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).

На основе изучения особенностей клинического течения в современных условиях, разработан «Алгоритм диагностики туберкулезного менингита» (Рисунок 1).

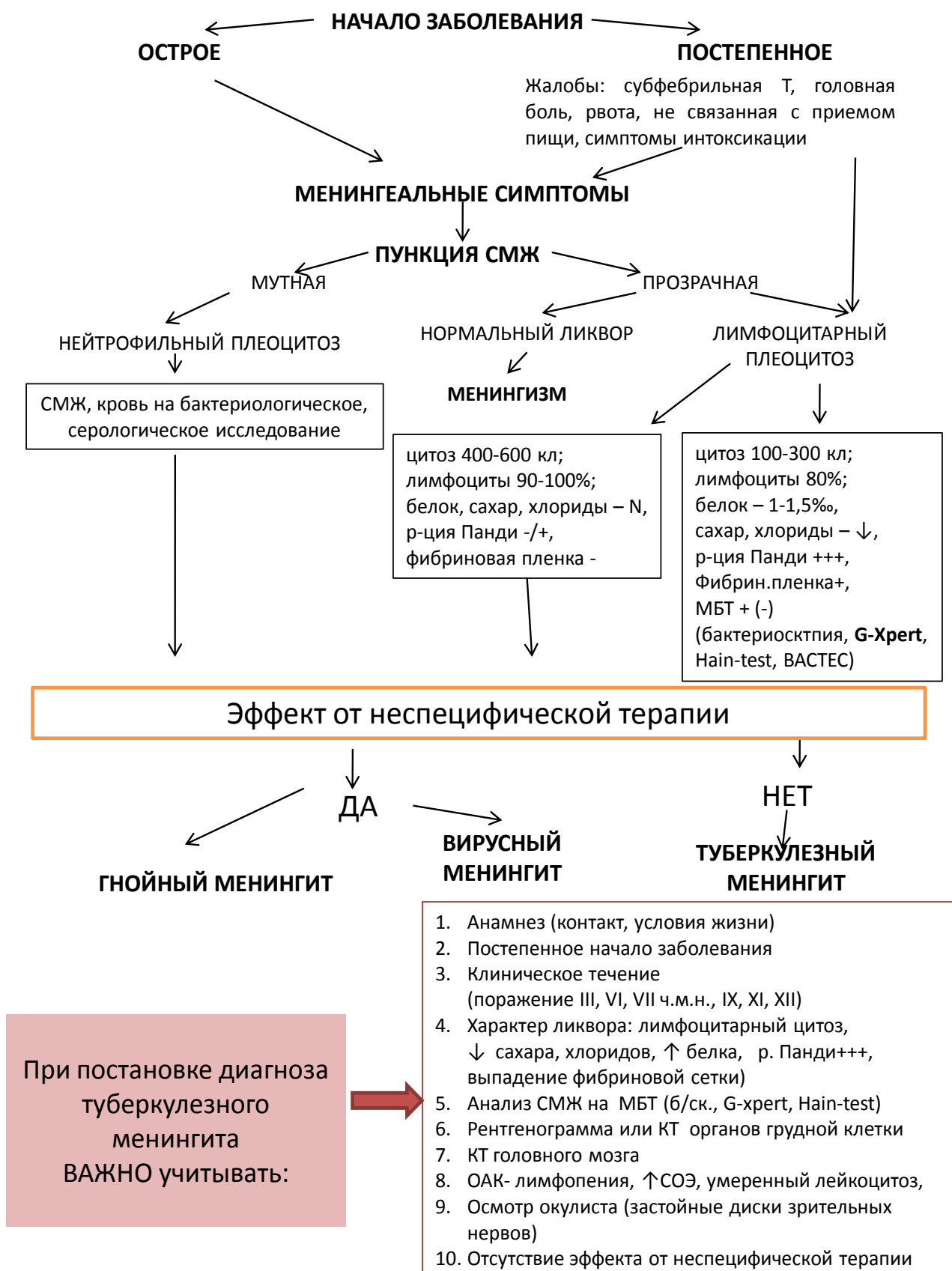


Рисунок 1 - Алгоритм диагностики туберкулезного менингита

При диагностике туберкулезного менингита врачам необходимо учитывать:

- Анамнез заболевания: наличие туберкулезного контакта, асоциальные условия жизни (БОМЖ, отсутствие работы, алкоголизм, наркомания), низкий материальный достаток, приезд, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция), у детей – данные о БЦЖ, пробе Манту 2 ТЕ, Диаскинтесте.
- Постепенное начало заболевания (продромальный период при туберкулезном менингите может длиться от 1 до 4-х недель);

- Клиническое течение туберкулезного менингита (базиллярная форма - чаще поражаются III, VI, VII пары ч.м.н. реже - IX, X, XI ⇒ менингоэнцефалит ⇒ цереброспинальный лептопахименингит);
- Характер ликвора – при туберкулезном менингите: лимфоцитарный цитоз, чаще - до 300, снижение сахара и хлоридов, увеличение белка, +++ реакция Панди, выпадение фибриновой сетки;
- Исследование ликвора на МБТ: бактериоскопия, G-expert, Hain-test, ВАКТЕК;
- Рентгенограмму легких (обнаружение патологии в легких или во внутригрудных лимфатических узлах);
- Гемограмму (умеренный лейкоцитоз, высоко ускоренная СОЭ, лимфопения, моноцитоз);
- Осмотр окулиста (на глазном дне - застойные диски зрительных нервов)%
- КТ/МРТ головного мозга
- Отсутствие эффекта от неспецифической терапии.

#### **Выводы.**

В современных условиях туберкулезный менингит:

- Наиболее часто встречается у лиц трудоспособного возраста, от 20 до 50 лет;
- У каждого второго туберкулезный процесс выявляется уже на стадии поражения вещества мозга (менингоэнцефалит);
- Отмечается стертость характерных изменений в ликворе у больных, получавших антибактериальные препараты, прежде всего фторхинолоны и аминогликозиды;
- 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;
- Наиболее часто туберкулезный менингит в современных условиях наблюдается у больных инфильтративным (50%), острым диссеминированным туберкулезом (35%), доля "изолированного" туберкулезного менингита составляет лишь 10%;
- Неблагоприятным фактом является наличие у 40,0% больных туберкулезным менингитом множественной лекарственной устойчивости МБТ (МЛУ ТБ);
- Отмечена высокая летальность больных с туберкулезным менингитом - 77,8%;
- Факторами, повышающими риск летального исхода, при туберкулезном менингите являются: позднее выявление, генерализация процесса, наличие ВИЧ-инфекции, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза;
- Высокой диагностической ценностью обладает современный молекулярно-генетический метод обнаружения МБТ в ликворе G-хрегт, позволяющий не только выявить МБТ, но и определить наличие множественной лекарственной устойчивости в течение быстрого времени (2-х часов).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Global tuberculosis report. WHO. – 2014. – 328 p.
- 2 Борзенко А.С., Гагарина С.Г., Шмелев Э.Н. Особенности течения и диагностики туберкулезного менингита в Волгоградской области /Вестник ВолгГМУ. – Волгоград: 2012. – Выпуск 2 (42). – С. 101-104
- 3 Бугакова С.Л. Туберкулезный менингит. Вопросы патогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и исходов /Учебное пособие. – Астана: 2008.- 95с.
- 4 Ракишев Г.Г. Абдукаримов Х.Х, Бочаров С.А. Интенсивная терапия туберкулеза мозговых оболочек и центральной нервной системы (пособие для врачей). МЗ РК, НЦПТ РК. – Алматы: 2006. – 217 с.
- 5 Новицкая О.Н. Особенности диагностики и лечения туберкулеза центральной нервной системы, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции: автореф. дис. ... канд. - М., 2014. - 56 с.
- 6 Sharifi-Mood B. Is there any difference between non-smoker and smoker tuberculous patients in clinical manifestations and radiographic findings? /B. Sharifi-Mood, M. Metunat, M. Parsi // J. Med Sci. — 2006. — Vol. 6 (4). — P. 674–677.

#### **А.С. РАКИШЕВА, Г.Э. ТУЛЕПОВА, Г.А. ШОПАЕВА, Т.К. УТАГАНОВА, Д.А. ЖУМАХАНОВА**

##### **ТУБЕРКУЛЕЗДІ МЕНИНГИТТІҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ АЛГОРИТМІ**

**Түйін:** Қазіргі кезде туберкулезді менингиттің ағымында патоморфоз бақылануда: менингоэнцефалиттің басымдылығымен өтеді, процесстің генерализациясы жиі болады, антибактериалды препараттарды, соның ішінде фторхинолондар мен аминогликозидтерді қабылдаған науқастардың ликворындағы тән болатын өзгерістер айқын болмайды, АИТВ-мен қосарланған туберкулезді менингит (66,7%), көп дәріге төзімді туберкулездің болуы (40,0 %), өлімділіктің жоғары болуы (77,8%). Менингиттің этиологиясын анықтауда маңызды диагностикалық рөлді молекулярлы-генетикалық әдіс - G-Хрегт атқарады, ол ликвордағы МБТ анықтап қана қоймай, қысқа уақыт аралығында (2 сағат) көп дәріге төзімділіктің бар – жоқтығын анықтайды.

#### **A.S. RAKISHEVA, G.E. TULEPOVA, G.A. SHOPAYEVA, T.K. UTAGANOVA, D.A. ZHUMAKHANOVA**

##### **DIAGNOSTIC ALGORITHM OF TUBERCULOUS MENINGITIS**

**Resume:** Pathomorphosis of course of tuberculous meningitis is happening at present time. Meningoencephalitis are dominated, frequent generalization of pathological process is registered, there is effacement characteristic changes in the cerebrospinal fluid in patients receiving antibacterial agents, including fluoroquinolones and aminoglycosides. Often HIV-infection is a premorbid background in case of tuberculous meningitis (66.7%). Also multidrug resistant tuberculosis (40.0%) and high mortality rate (77.8%) are associated factors of tuberculous meningitis. The modern molecular genetic methods - G-Xpert has considerable diagnostic value in the determining the etiology of meningitis. It allows not only to identify the MT in the cerebrospinal fluid, but also to determine the presence of multidrug resistance during short time (2 hours).