

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГИТА В СОВРЕМЕННЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

О. В. Игонина, Л. В. Поддубная, М. В. Федорова

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)*

С целью изучения причин развития и особенностей течения туберкулезного менингита в современных эпидемиологических условиях проведен анализ 65-ти случаев заболевания. Установлено, что чаще болеют неработающие мужчины в возрасте 20–40 лет. Туберкулезный менингит у большинства (95,4 %) больных сочетался с поражением органов дыхания, чаще — диссеминированными процессами. Заболевание характеризовалось классическими признаками туберкулезного менингита (менингеальные симптомы, синдром цереброспинальной жидкости), при этом туберкулезная этиология в 21,5 % случаев подтверждалась обнаружением микобактерий туберкулеза в ликворе. В большинстве случаев (84,6 %) развитие туберкулеза центральной нервной системы ассоциировано с поздней стадией ВИЧ-инфекции. Заболевание быстро прогрессировало с развитием отека головного мозга и высоким риском летального исхода (77 %).

Ключевые слова: туберкулезный менингит, ВИЧ-инфекция, микобактерии туберкулеза, диссеминированный туберкулез легких, менингеальные симптомы, синдром цереброспинальной жидкости.

Игонина Ольга Викторовна — ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон 8 (383) 343-68-60, e-mail: olga_102000@mail.ru

Поддубная Людмила Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон 8 (383) 343-68-60, e-mail: odd@ngs.ru

Федорова Марина Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон 8 (383) 343-68-60, e-mail: fema2009@rambler.ru

Актуальность. Туберкулез является одной из главных медицинских и социальных проблем мира. Несмотря на стабилизацию и снижение заболеваемости туберкулезом, ситуация остается сложной, что обусловлено регистрацией тяжелых полиорганных

специфических процессов, в том числе поражение центральной нервной системы (ЦНС) в сочетании с ВИЧ-инфекцией [1, 3, 4]. Туберкулезный менингит (ТМ) относится к остро прогрессирующим формам туберкулеза, летальность при котором составляет от 16 до 55 %, что определяет социальную значимость заболевания [2, 8]. По определению многих авторов, ТМ — это воспаление мягких оболочек головного мозга, развивающееся при бактериемии возбудителя туберкулеза в условиях общей и местной (оболочки мозга) сенсibilизации, создающей условия для проникновения микобактерий через гематоэнцефалический барьер и развития специфического воспаления [4, 6].

«Золотым стандартом» диагноза ТМ является выделение микобактерий туберкулеза (МБТ) из ликвора. По данным отечественных авторов, бактериологически диагноз подтверждается от 4–8 до 27 % случаев, однако этот метод, являясь в 100 % специфичным, обладает низкой чувствительностью [5, 6, 8,]. Поэтому диагноз чаще устанавливается на основании следующих признаков: наличия туберкулезного контакта или перенесенного в прошлом туберкулеза; постепенного циклического развития заболевания; характерной картины цереброспинальной жидкости. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что наличие у взрослых людей ВИЧ-инфекции является самым большим фактором риска развития туберкулеза. При этом развиваются генерализованные формы туберкулеза с милиарным поражением легких, ЦНС и других органов [9]. Увеличение числа больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией отразилось на своеобразии клинической картины, особенности которой остаются малоизученными, что затрудняет своевременное выявление больных [7, 9, 10].

В течение последних двух лет возросло почти в 5 раз количество больных ТМ, лечившихся в туберкулезной больнице, по сравнению с 2007 годом, при этом изменилось и соотношение между выздоровевшими и умершими больными от этого заболевания. Так, в 2007 году на один случай выздоровления приходился один случай летального исхода, а в 2012 году это соотношение составило 1 : 3, т. е. увеличилось в сторону летального исхода (рис. 1).



Рис. 1. Динамика количества случаев ТМ и их исходов с 2007 по 2012 год

Цель исследования: изучить причины развития и особенности течения ТМ в современных эпидемиологических условиях.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни 65-ти пациентов, проходивших лечение в Государственной областной Новосибирской клинической туберкулезной больнице в 2012 году по поводу ТМ. Изучены данные анамнеза, клинические проявления, результаты рентгенологического и лабораторных исследований, в том числе анализ мокроты и спинномозговой жидкости на МБТ микроскопически с окраской по Цилю-Нильсену и методом посева.

Результаты исследования. В группе больных ТМ ($n = 65$) наблюдались пациенты в возрасте от 25 до 59 лет, т. е. все — лица трудоспособного возраста. Обращает внимание, что среди пациентов значительно преобладали лица в возрасте до 40 лет (94 %), при этом с одинаковой частотой встречались больные в возрасте до 30 лет ($n = 31$) и 31–40 лет ($n = 30$), 40 лет и старше — 4 человека (6 %) (рис. 2). Средний возраст больных составил 32 года. Среди наблюдавшихся пациентов мужчины составили 75 %, женщины встречались в 3 раза реже ($n = 16$).

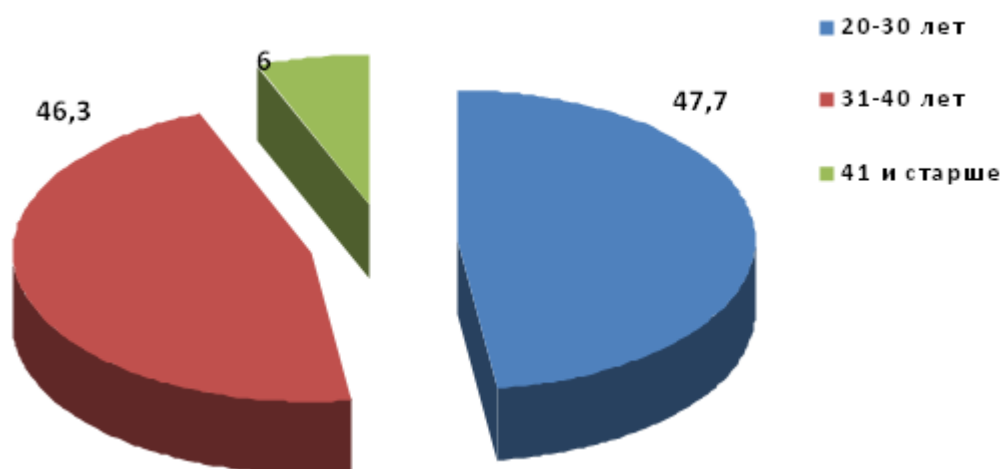


Рис. 2. Возрастная структура больных ТМ

У всех пациентов заболевание было выявлено при обращении к врачу, причем у каждого 2-го за месяц до его смерти, что свидетельствует о поздней диагностике туберкулезного процесса. У 49-ти больных (75,3 %) туберкулез был выявлен впервые, у 5-ти пациентов (7,7 %) установлен рецидив, а у 11-ти больных (17 %) — обострение туберкулеза.

Изолированное поражение ЦНС отмечали только у 3-х пациентов (4,6 %). ТМ у большинства больных (95,4 %) сочетался с поражением органов дыхания. У 45-ти больных (69 %) развился на фоне диссеминированного процесса, в том числе были больные с диссеминированным (43,5 %) и милиарным (29 %) туберкулезом легких. У 15-ти пациентов (23 %) — сочетался с другими формами туберкулеза: наиболее часто инфильтративной (9,7 %), очаговой (6,5 %), фиброзно-кавернозной (4,8 %), в единичных случаях источником прогрессирования были казеозная пневмония и туберкулез плевры (табл. 1). Туберкулезный процесс характеризовался у каждого третьего ($n = 23$) пациента распадом легочной ткани и более чем у половины ($n = 35$) — бактериовыделением. Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам определялась у каждого второго ($n = 17$) бактериовыделителя, у большинства (88 %) из них — множественная.

Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания у больных ТМ

№ п/п	Клинические формы туберкулеза органов дыхания	Количество больных	%
1	Милиарный	18	29
2	Диссеминированный	27	43,5
3	Очаговый	4	6,5
4	Инфильтративный	6	9,7
5	Казеозная пневмония	2	3,25
6	Фиброзно-кавернозный	3	4,8
7	Туберкулезный плеврит	2	3,25
Итого		62	100

Таким образом, развитие ТМ является остро прогрессирующим заболеванием, которое у 1/3 можно рассматривать как менингеальную форму милиарного туберкулеза, у 2/3 — как результат гематогенного распространения инфекции при прогрессирующем течении несвоевременно выявленных легочных форм туберкулеза.

У 55-ти больных (84,6 %) установлена сочетанная патология — туберкулез и ВИЧ-инфекция. У всех больных диагностирована 4-я стадия ВИЧ-инфекции.

При поступлении в стационар состояние у каждого 2-го пациента оценивалось как тяжелое (50,8 %), а у каждого 3-го — крайне тяжелое (35 %). Каждый 6-й (15 %) поступил в больницу в состоянии sopora, а каждый 5-й (21,5 %) — в состоянии комы. Менингеальные симптомы определялись у большинства (94 %) больных: у всех — ригидность затылочных мышц ($n = 61$), у 89 % — положительный симптом Кернига ($n = 58$). Симптомы поражения черепно-мозговых нервов наблюдали у трети больных (32 %). Признаки поражения вещества мозга (менингоэнцефалит) при поступлении были отмечены у 27-ми больных, у всех нарушение сознания, у каждого 2-го из них — парезы и параличи.

Диагноз выставлялся на основании исследования ликвора. Плеоцитоз определялся в широких пределах (6–1320 кл/мкл), в среднем составил $155,1 \pm 64,4$ кл/мкл. Количество лимфоцитов составило $70,8 \pm 8,1$ %. Уровень белка был от 0,132 до 2,64 г/л, и только у одного пациента он составил 16,5 г/л. Содержание белка менее 0,33 г/л определялось у 15-ти (27 %) пациентов, от 0,33 до 1,0 г/л — у 25-ти (45 %), выше 1,0 г/л — у 15-ти (27 %), среднее значение — $1,2 \pm 0,63$ г/л. Определение уровня сахара в ликворе было проведено в 30-ти случаях, он находился в пределах от 0,21 до 4 ммоль/л, причем в большинстве (80 %) случаев ($n = 24$) был менее 2,2 ммоль/л. Средний уровень сахара в ликворе составил — $1,6 \pm 0,25$ ммоль/л. Содержание хлоридов в спинномозговой жидкости определяли у 19-ти пациентов, средний уровень составил $121,6 \pm 3,2$ ммоль/л при колебаниях от 101 до 143,3 ммоль/л.

Таким образом, синдром цереброспинальной жидкости характеризовался плеоцитозом $155,1 \pm 64,4$ кл/мкл, уровнем белка $1,2 \pm 0,63$ г/л. Информативным показателем остается уровень сахара в ликворе ($1,6 \pm 0,25$ ммоль/л).

Туберкулезная этиология процесса была подтверждена обнаружением МБТ в ликворе у 14-ти (21,5 %) пациентов, причем в 6-ти (42,8 %) случаях — методом бактериоскопии, в 7-ми (50 %) — методом посева и в одном (7,1 %) случае — с помощью ПЦР-диагностики. У 5-ти пациентов определялась множественная лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам.

На фоне проводимого комплексного лечения у 23 % (n = 15) больных наблюдали положительную клинико-рентгенологическую динамику, которые были выписаны с улучшением в среднем через 7 месяцев (средний койко-день составил 218) для дальнейшего наблюдения и лечения в амбулаторных условиях. У 77 % пациентов констатировали летальный исход (n = 50), из них в течение месяца умерло 27 больных (54 %), в течение недели — 16 человек (32 %), в течение суток с момента госпитализации 2 (4 %). Средний срок от начала лечения до летального исхода составил 44 койко-дня.

Выводы. В современных условиях развитие ТМ наиболее часто встречается у социально дезадаптированных мужчин в возрасте 25–40 лет.

ТМ у взрослых может протекать как менингеальная форма милиарного туберкулеза, но наиболее часто он является результатом гематогенного распространения инфекции при диссеминированном туберкулезе и других прогрессирующих форм легочного туберкулеза. Изолированное поражение мозговых оболочек встречается достаточно редко. Синдром цереброспинальной жидкости имел характеристики туберкулезной этиологии менингитов. В большинстве случаев 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.

Список литературы

1. Вигриянов В. Ю. Туберкулезный менингоэнцефалит на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / В. Ю. Вигриянов, З. Х. Корнилова, Л. П. Алексеева, А. Н. Поляков // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 83–84.
2. Гаспарян А. А. Течение и исходы туберкулезного менингоэнцефаломиелита / А. А. Гаспарян, Е. Ф. Маркова // Журн. невропатологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 1990. — Т. 90, вып. 2. — С. 100–104.
3. Ерохин В. В. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / В. В. Ерохин, З. Х. Корнилова, Л. П. Алексеева // Проблемы туберкулеза. — 2005. — № 10. — С. 20–27.
4. Корнетова Н. В. Туберкулез мозговых оболочек у лиц молодого возраста / Н. В. Корнетова // Проблемы туберкулеза. — 1984. — № 4. — С. 50–53.
5. Панкратова Л. Э. Течение туберкулезного менингита в современных условиях / Л. Э. Панкратова, Н. Е. Казимирова, И. Л. Волчкова // Рос. мед. журн. — 2009. — № 1. — С. 49–52.
6. Тарасова Е. Ф. Туберкулез мозговых оболочек в последние годы / Е. Ф. Тарасова // Проблемы туберкулеза. — 1990. — № 1. — С. 71–73.
7. Туберкулез : национальное руководство / Под ред. М. И. Перельмана. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 752 с.
8. Федорова М. В. Эффективность лечения туберкулезного менингоэнцефалита в современных условиях / М. В. Федорова, О. Г. Никитина // Химиотерапия туберкулеза : сб. научн. трудов. — М., 2000. — С. 58.

9. Филипова Т. П. ВИЧ-ассоциированный туберкулез центральной нервной системы в регионе с высоким уровнем распространения туберкулеза и ВИЧ-инфекции / Т. П. Филипова, О. Н. Новицкая, Ю. Н. Быков, З. Х. Корнилова. — М., 2012. — 131 с.
10. 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.

FEATURES OF THE PROGRESS OF TUBERCULOSIS MENINGITIS IN MODERN EPIDEMIOLOGICAL CONDITIONS

O. V. Igonina, L. V. Poddubnaya, M. V. Fedorova

SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk c.)

The analysis of 65 cases is carried out for the purpose of studying the reasons of progress and features of tubercular meningitis in modern epidemiological conditions. It is established that unemployed men at the age of 20–40 years are ill more often. Tuberculosis meningitis was combined with lesion of respiratory organs, and more often with disseminate processes at the majority of patients (95,4 %). The disease was characterized by classical symptoms of tuberculosis meningitis (meningeal symptoms, syndrome of cerebrospinal liquid), herewith tuberculosis etiology in 21,5% of cases was confirmed by detection of mycobacteria of tuberculosis in liquor. In most cases (84,6 %) the progress of tuberculosis of the central nervous system is associated with a late stage of HIV infection. The disease quickly progressed with cephalodema and high risk of lethal outcome (77 %).

Keywords: tubercular meningitis, HIV infection, tuberculosis mycobacteria, disseminated pulmonary tuberculosis, meningeal symptoms, syndrome of cerebrospinal liquid.

About authors:

Igonina Olga Viktorovna — assistant of phthisiopulmonology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Helath», office phone: 8 (383) 343-68-60, e-mail: olga_102000@mail.ru

Poddubnaya Lyudmila Vladimirovna — doctor of medical sciences, assistant professor, head of phthisiopulmonology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Helath», office phone: 8 (383) 343-68-60, an e-mail: odd@ngs.ru

Fedorova Marina Valentinovna — candidate of medical sciences, assistant professor of phthisiopulmonology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Helath», office phone: 8 (383) 343-68-60, e-mail: fema2009@rambler.ru

List of the Literature:

1. Vigriyanov V. Y. Tubercular meningocephalitis at late stages of HIV infection / V. Y. Vigriyanov, Z. H. Kornilova, L. P. Alekseev, A. N. Polyakov // Tuberculosis and illnesses of lungs. — 2011. — № 4. — P. 83-84.
2. Gasparyan A. A. Course and outcomes tubercular meningoencephalomyelitis / A. A. Gasparyan, E. F. Markova // Journ. neuropathology and psychiatry n.a. S. S. Korsakov. — 1990. — V. 90, iss. 2. — P. 100-104.
3. Yerokhin V. V. Features of identification, clinical development and tuberculosis treatment at HIV-infected persons / V. V. Yerokhin, Z. H. Kornilova, L. P. Alekseev // tuberculosis Problems. — 2005. — № 10. — P. 20-27.
4. Kornetova N. V. Meningeal tuberculosis at young persons / N. V. Kornetov // tuberculosis Problems. — 1984. — № 4. — P. 50-53.
5. Pankratov L. E. The course of tubercular meningitis in modern conditions / L. E. Pankratov, N. E. Kazimirova, I. L. Volchkov // Rus. medical журн. — 2009. — № 1. — P. 49-52.
6. Tarasova E. F. Meningeal tuberculosis in recent years / E. F. Tarasova // tuberculosis Problems. — 1990. — № 1. — P. 71-73.
7. Tuberculosis: national guidance / Under the editorship of M. I. Perelman. — M: GEOTAR-media, 2007. — 752 P.
8. Fedorov M. V. Efficiency of treatment of tubercular meningocephalitis in modern conditions / M. V. Fedorov, O. G. Nikitina // Tuberculosis chemotherapy: coll. scient. works. — M, 2000. — P. 58.
9. Filipova T. P. HIV-associated tuberculosis of the central nervous system in the region with high level of diffusion of tuberculosis and HIV infection / T. P. Filipova, O. N. Novitskaya, Y. N. Bykov, Z. H. Kornilova. — M, 2012. — 131 P.
10. 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.