

## ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ МЕНИНГИТ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Г. А. ХАРЧЕНКО, О. Г. КИМИРИЛОВА, О. Н. ЧАБАНОВА

ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Астрахань

В статье представлены клинико-эпидемиологические данные по туберкулезному менингиту у детей в Астраханской области. Установлено, что среди заболевших 77,8% приходится на детей дошкольного возраста из семейных очагов туберкулеза, менингит развился на фоне активного туберкулеза органов дыхания, наличие поствакцинального рубчика отмечено только у 17,4 из 85,2% вакцинированных БЦЖ. Туберкулезный менингит протекал в двух клинических формах: базиллярной у 59,2% и менингоэнцефалитической у 40,8% больных. Поздняя диагностика и несвоевременное начало лечения имели место у 88,9% пациентов.

*Ключевые слова:* туберкулезный менингит, эпидемиология, клиника, дети.

### TUBERCULOSIS MENINGITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

G. A. KHARCHENKO, O. G. KIMIRILOVA, O. N. CHABANOVA

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

The article presents the clinical and epidemiological data on tuberculosis meningitis among children in Astrakhan Region. It was found out that among those cases 77.8% were children under 7 years old exposed to tuberculosis in their families, meningitis developed against the background of active respiratory tuberculosis and only 17.4% had post-vaccinal scar out of 85.2% who had BCG vaccination. There were two clinical forms of tuberculosis meningitis: basilar form in 59.2% and meningoencephalitis in 40.8% of patients. Late diagnostics and untimely start of treatment were observed in 88.9% of patients.

*Key words:* tuberculosis meningitis, epidemiology, symptoms, children.

Несвоевременная диагностика туберкулеза у взрослых способствует массивному выделению микобактерий туберкулеза (МБТ) в окружающую среду, что, в свою очередь, увеличивает риск инфицирования, в том числе лекарственно-устойчивыми МБТ, детей [9]. Инфицированность детей, проживающих совместно с больными туберкулезом, в 2 раза выше, чем у детей из здорового окружения [1, 7]. У детей раннего возраста заболевание характеризуется генерализацией процесса, распространяется лимфогенным путем с образованием внелегочных форм и поражением лимфатического аппарата, а преобладающими формами являются туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, иногда с осложненным течением, менингит, милиарный туберкулез [1, 2]. Туберкулезный менингит (ТМ) является одним из самых тяжелых осложнений как первичного, так и вторичного туберкулеза [5]. Поздняя диагностика ТМ, несвоевременное начало лечения (позднее 10-го дня заболевания) могут приводить к летальному исходу [3, 4, 6, 8].

Клинически выделяют 3 основных формы ТМ: базиллярный менингит и менингоэнцефалит, спинальный менингит. В течение заболевания выделяют 3 периода: продромальный, период раздражения и период парезов и параличей [8, 10]. Спорадическая заболеваемость ТМ у детей в последние годы, возросшие трудности диагностики в связи с многообразием клинической симптоматики, отсутствие настороженности врачей общей лечебной сети к данной патологии приводят к позднему выявлению больных ТМ и существенно влияют на его исход [1].

Цель исследования: выявить особенности клинической картины ТМ у детей и подростков при спо-

радической заболеваемости, определить алгоритм действий для педиатров детских поликлиник и стационаров по своевременной диагностике ТМ у детей.

#### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ за 40-летний период (с 1975 по 2015 г.) 27 историй болезни детей и подростков, больных ТМ, находившихся на лечении в ГБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани. Всем больным проводилось общеклиническое обследование согласно возможностям разных временных периодов: рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях либо компьютерная или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки и головного мозга, микроскопия и посев на МБТ мокроты и ликвора, ПЦР-диагностика МБТ в мокроте и ликворе, метод абсолютных концентраций, молекулярно-биологическая экспресс-диагностика определения лекарственной чувствительности возбудителя, проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и проба с диаскинтестом, общий и биохимический анализ ликвора, исследование глазного дна.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерных программ MS Excel-2003 (Microsoft, США) Statistica 7,0 (Stat Soft, США).

#### Результаты исследования

В анализируемый период наиболее высокая заболеваемость ТМ отмечалась с 1975 по 1987 г. – 21 (77,8%) больной. С 1988 г. регистрировались

лишь единичные случаи заболевания. В период с 2004 по 2015 г. зарегистрировано всего 3 случая ТМ: в 2004 г. – 1 случай (подросток 15 лет), в 2009 г. – 2 случая (дети в возрасте до 3 лет). С 2010 г. случаев ТМ у детей и подростков в Астраханской области в структуре заболеваемости нет.

Из общего числа больных ТМ детей 77,8% были дошкольного возраста, из которых 23,8% – в возрасте до 1 года. Дети старшего возраста составляли 22,2%.

У всех больных ТМ был контакт со взрослым больным активным туберкулезом, а ТМ развился на фоне активного туберкулеза органов дыхания: туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов – у 55,6%, диссеминированного туберкулеза – у 29,6%, первичного туберкулезного комплекса – у 14,8% больных.

Привиты вакциной БЦЖ были 85,2% заболевших, эффективная вакцинация определена только у 17,4% детей, 52,2% не имели поствакцинальных рубчиков, 30,4% имели рубчики малых размеров. У детей дошкольного возраста ТМ развился на фоне первичного инфицирования у 66,7%, у подростков – на фоне нарастания туберкулиновой чувствительности. У всех больных проба Манту с 2 ТЕ носила гиперергический характер. Поздняя диагностика ТМ и в связи с этим несвоевременное начало лечения отмечались у 88,9% больных.

ТМ протекал в двух формах: базилярной – у 59,2% и менингоэнцефалитической – у 40,8% пациентов. У всех больных развитию ТМ предшествовал продромальный период от 7 до 14 дней. Основными жалобами являлись: снижение аппетита, интереса к окружающему, повышенная утомляемость, умеренная головная боль, беспричинная рвота. Температура тела у 63% была субфебрильная, у 37% больных повышалась до 39-40°C. В туберкулезный диспансер больные поступали во втором периоде заболевания, характеризовавшемся усилением всех симптомов продромального периода. Температура тела у всех больных повышалась до 39,5-40°C, усиливалась головная боль, отмечались многократная рвота, выраженные ригидность мышц затылка, положительные симптомы Кернига и Брудзинского. Нарушение сознания зафиксировано у 40,7% больных.

Базилярная форма менингита развивалась постепенно. Продромальный период составлял  $8,6 \pm 2,3$  дня, характеризовался умеренно выраженными симптомами интоксикации, субфебрильной температурой у 75% больных, наличием слабовыраженных менингеальных симптомов, нарастающих в динамике заболевания. В период раздражения ЦНС у 87,5% пациентов отмечались симптомы поражения отводящего и лицевого нервов (VI, VII пары) с клиникой двухстороннего сходящегося косоглазия, асимметрией лица, сглаженностью носогубной складки и опущением угла рта на стороне поражения. У 75% больных развивался спастический гемипарез. У 62,5% отмечались изменения глазного дна: в виде застойного соска зрительного нерва – у 25%, расширения вен сетчатки – у 37,5% больных.

При исследовании спинномозговой жидкости средние показатели: давление ликвора  $300,0 \pm 32,6$  мм вод. ст., бесцветен, прозрачен, белок  $0,99 \pm 0,15$  г/л. Цитоз ликвора  $530,3 \pm 65,8$  кл/мкл, в начале заболевания нейтрофильно-лимфоцитарный, затем с преобладанием лимфоцитов. Уровень глюкозы и хлоридов в ликворе был снижен у всех больных. В 43,7% в ликворе выпадала пленка в виде паутинки. Бактериологически у 12,5% больных, все школьного возраста, выделены МБТ, устойчивые к изониазиду, стрептомицину, этамбутолу. Течение заболевания у больных с базилярной формой ТМ было благоприятным, санация ликвора наступила на 5-й мес. лечения у 68,7%, у 31,3% больных – на 7-8-й мес. лечения. Менингеальные симптомы исчезали через 1,5-2,0 мес., а поражение черепно-мозговых нервов – через 2-4 мес. от начала лечения.

Менингоэнцефалит отмечался у 40,8% детей в возрасте до 3 лет, из которых 54,5% были в возрасте до 1 года. Туберкулезный менингоэнцефалит протекал с выраженным менингеальным синдромом, нарушением сознания, судорогами тонико-клонического характера, очаговыми симптомами, изменением ликвора: цитоз  $756,5 \pm 67,4$  кл/мкл, нейтрофильно-лимфоцитарный характер, белок  $3,2 \pm 1,4$  г/л, снижением глюкозы и хлоридов. Фибриновая пленка в ликворе в виде паутинки выпала у 72,2% больных. Санация ликвора наступала на  $10,2 \pm 1,5$  мес. от начала лечения. У 81,8% больных имелись осложнения в виде атрофии зрительного нерва, параличей конечностей, нарушений интеллекта, децеребрационной ригидности. Бактериологически МБТ выделены у 45,5% больных. Умерли 54,5% детей (все в период 1975-1987 гг.). Туберкулезный менингоэнцефалит у умерших детей развивался на фоне активного туберкулеза органов дыхания: диссеминированного туберкулеза, туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов с осложненным течением. Среди умерших дети первого года жизни составляли 36,4%, а средние сроки летального исхода –  $14,5 \pm 11,2$  дня от начала терапии.

Приводим клинический пример туберкулезного менингоэнцефалита с несвоевременной диагностикой и лекарственной устойчивостью возбудителя.

Больной К., возраст 15 лет, проживает в городе. Из анамнеза: периодический контакт с родственником, больным туберкулезом. Вакцинирован БЦЖ в родильном доме, рубчика нет. По данным туберкулинодиагностики, первичное инфицирование МБТ в 6 лет, не обследовался. В 14 лет проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л гиперергическая, получил курс превентивного лечения амбулаторно. Заболел остро, появился кашель, к врачам не обращался, не лечился. Через месяц стала повышаться температура до 38,5°C, появились головная боль, боль в горле при глотании, госпитализирован в Областную инфекционную клиническую больницу с диагнозом ОРВИ. На 3-й день госпитализации появились менингеальные симптомы, ухудшилось общее состояние, усили-

лась головная боль, появилась рвота, сделана люмбальная пункция: жидкость прозрачная, поступает частыми каплями, цитоз – 88 клеток в  $1 \text{ мм}^3$ , нейтрофилы – 18%, лимфоциты – 68%, белок – 0,1 г/л, реакция Панди +. С диагнозом вирусного менингита получал противовирусную терапию (иммуноглобулин по схеме, циклоферон), антибактериальную и дезинтоксикационную терапию. На фоне проводимого лечения состояние без улучшения: усилились головная боль, тошнота, рвота, лихорадка – на фебрильных и субфебрильных цифрах. Повторная люмбальная пункция (7-й день госпитализации): увеличился цитоз – 181 кл в  $1 \text{ мм}^3$ , лимфоцитов – 60%, нейтрофилов – 40%, белок – 0,5 г/л, реакция Панди +. На М-ЭХО: смещения не выявлено, умеренная внутричерепная гипертензия. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – папула 20 мм. На обзорной рентгенограмме грудной клетки справа плеврокостальные и плевродиафрагмальные наслоения. На 10-й день госпитализации появились симптомы поражения черепно-мозговых нервов: птоз, сглаженность носогубной складки, косоглазие, диплопия, ребенок переведен в Областную детскую туберкулезную больницу (14-й день заболевания), где был выставлен клинический диагноз: ТМ; остаточные изменения после плеврита туберкулезной этиологии справа; МБТ(+) в ликворе (методом посева). При поступлении в туберкулезный стационар состояние тяжелое, жалобы на головную боль, тошноту, рвоту, повышение температуры тела до фебрильных цифр, выражены менингеальные симптомы, интоксикация, за период болезни похудел на 10 кг. Кожные покровы бледные, периферические лимфатические узлы не увеличены, в легких дыхание справа несколько ослаблено, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги. Гемограмма: эритроциты –  $4,31 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 128 г/л, лейкоциты –  $6,0 \times 10^9/\text{л}$ , эозинофилы – 1%, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 73%, лимфоциты – 22%, моноциты – 2%. СОЭ – 4 мм/ч. Биохимические показатели крови в пределах нормы: общий белок – 73,2 г/л, СРБ (+). В анализе ликвора (19-й день болезни): цитоз – 312 кл в  $1 \text{ мм}^3$ , нейтрофилы – 28%, лимфоциты – 72%. На компьютерной томограмме головного мозга данных за объемный процесс нет. Консультирован окулистом: данные за умеренное повышение внутричерепного давления. Санация ликвора замедлена: через один месяц от начала лечения: цитоз – 202 в  $1 \text{ мм}^3$ , белок – 0,66г/л, наличие симптома «паутинка»; на втором месяце: цитоз – 210 в  $1 \text{ мм}^3$ , белок – 1,33 г/л, сохраняется симптом «паутинка»; на третьем месяце лечения: цитоз – 120 в  $1 \text{ мм}^3$ , белок – 0,66г/л, «паутинка».

Получал лечение в стандартных дозировках: изониазид внутривенно, затем перорально, рифампицин внутривенно, стрептомицин внутримышечно, пиразинамид перорально, через 2 мес. от начала химиотерапии в схему лечения добавлен этамбутол. Проведен курс дексаметазона внутримышечно.

Назначена дегидратационная, дезинтоксикационная десенсибилизирующая терапия. На фоне проводимого лечения заболевание приняло волнообразный характер. Некоторое улучшение в клинической картине и ликворограмме сменилось ухудшением самочувствия и неврологического статуса, снизилось зрение, нарастал цитоз в ликворе. Торпидное течение связали с лекарственной устойчивостью МБТ, выделенных из ликвора методом посева (анализ получен на четвертом месяце лечения), к изониазиду, стрептомицину и этамбутолу. В связи с этим в лечение добавлен амикацин внутримышечно, в течение последующих 4 мес. получал изозид, рифабутин, пиразинамид, а затем изозид и пиразинамид. В результате коррекции специфического лечения и назначения второго курса гормонотерапии состояние подростка значительно улучшилось, восстановилось зрение, прекратилась рвота, уменьшилась головная боль, стала увеличиваться масса тела. На пятом месяце лечения нормализовалась температура, в ликворе: цитоз – 62 в  $1 \text{ мм}^3$ , реакция Панди (+++), МБТ не обнаружены. На девятом месяце лечения лор-врачом выставлен диагноз: кохлеарный неврит D/S III степени, неврологом – выраженный цереброастенический синдром; гастроэнтерологом – поверхностный гастродуоденит, дуоденогастральный рефлюкс.

Приведенный случай иллюстрирует некачественное наблюдение в группе риска (неэффективная вакцинация БЦЖ, не проведены обследования при выраже туберкулиновой пробы) и по контакту. У врачей инфекционного стационара не было настороженности в отношении туберкулеза, не был выяснен эпидемический контакт. Результатом несвоевременной диагностики явились длительное лечение в условиях стационара и инвалидизация подростка.

ТМ при спорадической заболеваемости представляет определенные трудности для своевременной диагностики, но при первичном обращении за медицинской помощью к врачам общей лечебной сети поликлиник и детских стационаров необходимо придавать значение следующим данным: некачественная вакцинация БЦЖ, наличие контакта с больными туберкулезом, последовательность развития периодов заболевания: продромальный, период раздражения и развития параличей. ТМ и менингоэнцефалит при поздней диагностике и лечении протекают неблагоприятно с высокой вероятностью летального исхода и стойкими последствиями перенесенного заболевания.

## Выводы

1. ТМ у 100% больных развился на фоне активного туберкулеза органов дыхания. У всех детей и подростков был контакт с больным активным туберкулезом.
2. Заболевшие дети и подростки в 82,6% случаев были неэффективно привиты вакциной БЦЖ. В пе-

риод первичного инфицирования МБТ заболело 66,7% детей.

3. Для своевременной диагностики ТМ необходимо повысить фтизиатрическую настороженность в учреждениях общей лечебной сети, особенно в отношении детей и подростков из групп риска.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барканова О. Н., Гагарина С. Г., Калуженина А. А. Туберкулез мозговых оболочек: диагностика, клиническое течение, реабилитация // Лечение и профилактика. – 2015. – № 4. – С. 73-76.
2. Барышникова Л. А. Туберкулез у детей младшего возраста в Самарской области // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 15-16.
3. Борзенко А. С., Гагарина С. Г., Шмелев Э. Н., Калуженина А. А. Особенности клинического течения и диагностики туберкулезного менингита у детей в Волгоградской области // Вестн. ВолГМУ. – 2012. – № 2. – С. 101-104.
4. Внегочный туберкулез: руководство для врачей / Под ред. Н. А. Браженко. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 395 с.
5. Галимзянов Х. М., Стрельцова Е. Н., Черенова Л. П., Курятникова Г. К. Течение туберкулезного менингита в современных условиях среди взрослого населения // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 66-67.
6. Клочкова Л. В., Лозовская М. Э., Васильева Е. Б., Захарова О. П. Течение и исходы туберкулезного менингита у детей на современном этапе // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 68-69.
7. Маслова О. В., Киселевич О. К., Власова Е. Е. и др. Первичный туберкулез у детей раннего возраста из семейного контакта // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 67-68.
8. Покровский В. И., Литвинов В. И., Ловачева О. В., Лазарева О. Л. Туберкулезный менингит. – М., 2005. – 244 с.
9. Тарасова Л. Г., Стрельцова Е. Н., Мещерякова Н. В. Впервые выявленный туберкулез легких у подростков и взрослых // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 88-89.
10. Туберкулез у детей и подростков: Руководство для врачей / Под ред. Е. Н. Янченко, М. С. Геймер. – Л.: Медицина, 1987. – С. 150-162.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.

**Харченко Геннадий Андреевич**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой детских инфекций.  
Тел.: 8 (512) 48-12-71.  
E-mail: Xarchenkoga@mail.ru

**Кимирилова Ольга Геннадьевна**  
кандидат медицинских наук,  
ассистент кафедры детских инфекций.  
Тел.: 8 (512) 48-53-26.  
E-mail: Olgakim@mail.ru

**Чабанова Ольга Николаевна**  
кандидат медицинских наук,  
ассистент кафедры фтизиатрии.  
Тел.: 8 (512) 49-71-28.  
E-mail: astrkhromov@mail.ru

#### REFERENCES

4. При менингите неуточненной этиологии показаны проведение пробы с диаскинтестом, прямой микроскопии ликвора и других биоматериалов на МБТ и компьютерная томография легких и головного мозга, исследование глазного дна, экспресс-диагностика биоматериалов с помощью методов ПЦР и Bactec.

1. Barkanova O.N., Gagarina S.G., Kaluzhenina A.A. Tuberculosis meningitis: diagnostics, clinical course, rehabilitation. *Lecheniye i Profilaktika*, 2015, no. 4. pp. 73-76. (In Russ.)
2. Baryshnikova L.A. Tuberculosis in children of the tender age in Samara Region. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, no. 6. pp. 15-16. (In Russ.)
3. Borzenko A.S., Gagarina S.G., Shmelev E.N., Kaluzhenina A.A. Specific clinical course and diagnostics of tuberculosis meningitis in children in Volgograd Region. *Vestn. VolgGMU*, 2012, no. 2. pp. 101-104. (In Russ.)
4. *Vnelegochny tuberkulez. Rukovodstvo dlya vrachey*. [Extrapulmonary tuberculosis. Doctors' guidelines]. Ed. by N.A. Brazhenko, St. Peterburg, SpetsLit. Publ., 2013, 395 p.
5. Galimzyanov Kh.M., Streltsova E.N., Cherenova L.P., Kuryatnikova G.K. Course of tuberculosis meningitis in adults under current conditions. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2015, no. 5. pp. 66-67. (In Russ.)
6. Klochkova L.V., Lozovskaya M.E., Vasilieva E.B., Zakharova O.P. Course of the disease and outcomes of tuberculous meningitis in children under current stage. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2015, no. 7. pp. 68-69. (In Russ.)
7. Maslova O.V., Kiselevich O.K., Vlasova E.E. et al. Primary tuberculosis in children of the tender age exposed to tuberculosis in their families. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 8. pp. 67-68. (In Russ.)
8. Pokrovskiy V.I., Litvinov V.I., Lovacheva O.V., Lazareva O.L. *Tuberkulezny meningit*. [Tuberculous meningitis]. Moscow, 2005, 244 p.
9. Tarasova L.G., Streltsova E.N., Mescheryakova N.V. New pulmonary tuberculosis in adolescents and adults. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, no. 6. pp. 88-89. (In Russ.)
10. *Tuberkulez u detei i podrostkov. Rukovodstvo dlya vrachey*. [Tuberculosis in children and adolescents. Guidelines for doctors]. Ed. by E.N. Yanchenko, M.S. Geymer, Leningrad, Meditsina Publ., 1987, pp. 150-162.

#### FOR CORRESPONDENCE:

Astrakhan State Medical University,  
121, Bakinskaya St.,  
Astrakhan, 414000

**Gennady A. Kharchenko**  
Doctor of Medical Sciences,  
Professor, Head of Children Infections Department.  
Phone: +7 (512) 48-12-71.  
E-mail: Xarchenkoga@mail.ru

**Olga G. Kimirilova**  
Candidate of Medical Sciences,  
Assistant of Children Infections Department.  
Phone: +7 (512) 48-53-26.  
E-mail: Olgakim@mail.ru

**Olga N. Chabanova**  
Candidate of Medical Sciences,  
Assistant of Phthisiology Department.  
Phone: +7 (512) 49-71-28.  
E-mail: astrkhromov@mail.ru