

Л. И. Кастюкевич¹, А. А. Астапов¹, Ж. И. Кривошеева², И. В. Бабченко²СЛУЧАЙ НЕТИПИЧНОГО ТЕЧЕНИЯ
ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТАУО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии²

В статье представлен клинический случай туберкулезного менингоэнцефалита у подростка, описаны клиника и особенности течения данной инфекции у детей. Обсуждаются вопросы, касающиеся сложностей ранней клинической и лабораторной диагностики туберкулеза центральной нервной системы.

Ключевые слова: туберкулез, дети, менингит, диагностика.

L. I. Kastyukevich, A. A. Astapov, J. I. Krivosheeva, I. V. Babchenok

CASE OF ATYPICAL COURSE OF TUBERCULOUS MENINGOENCEPHALITIS

The article presents a clinical case of tuberculous meningoencephalitis in teen clinic and describes features of the course of the infection in children. Discussed issues relating to the complexity of the early clinical and laboratory diagnosis of tuberculosis of the central nervous system.

Key words: tuberculosis, children, meningitis diagnosis.

Проблема раннего выявления туберкулеза (ТБ) у детей остается по-прежнему актуальной, потому что заболевание в детском возрасте имеет свои особенности клинических проявлений и течения [1, 4, 7]. Важнейшими из них являются малосимптомное начало, преобладание форм заболевания без бактериовыделения. Стандартное микробиологическое исследование мокроты на *M. tuberculosis* (МБТ) не столь информативно в этой возрастной группе. Более чувствительными и информативными являются современные «быстрые» молекулярно-генетические методы диагностики, которые позволяют определять ДНК *M. tuberculosis* в образцах мокроты, ликвора, экссудата и получить ответ в течение одного рабочего дня или даже нескольких часов [5].

Туберкулезный менингит у детей развивается чаще как осложнение первичного туберкулезного комплекса, у взрослых – диссеминированного (гематогенного) туберкулеза и может быть единственным проявлением активного туберкулезного процесса в организме [3]. Заболевание развивается постепенно, длительность продромального периода 1–3 недели. В это время возникают недостаточно типичные симптомы, которые не позволяют своевременно поставить диагноз: непостоянные головные боли, апатия, вялость, сонливость, ухудшение аппетита, субфебрильная температура тела, потливость. В конце продромального периода присоединяется рвота, не связанная с приемом пищи, наклонность к задержке стула, температура повышается до фебрильных цифр [2, 6]. В период разгара клинические симптомы не отличаются от проявлений менингита/менингоэнцефалита другой этиологии.

Для туберкулезного менингита характерны изменения ликвора: повышается содержание белка (от 0,6 до 1,5–2 г/л и выше), цитоз от 100 до 600 кл.×10⁶/л. Плеоцитоз в начале болезни бывает смешанным – нейтрофильно-лимфоцитарным, в дальнейшем – с преобладанием лимфоцитов. Снижен по сравнению с нормой уровень глюкозы (норма 2,50–3,89 ммоль/л) и хлоридов (норма 120–130 ммоль/л), определяются положительные осадочные реакции Панди и Нонне-Апельта. В ликворе, при стоянии, через 12–24 часа у 30% пациентов образуется нежная паутинообразная фибриновая пленка.

Описание клинического случая

Пациентка О. Н., 1997 г. р., поступила в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска (ГДИКБ) 22.03.2013 г. с жалобами на слабость, сонливость, ноющую, интенсивную головную боль, тошноту, неоднократную рвоту, жидкий стул до 6 раз в сутки без патологических примесей.

Из анамнеза жизни установлено, что в раннем детстве росла и развивалась соответственно возрасту. Прививки

проводились в срок. Перенесенные заболевания: частые ОРИ (острые респираторные инфекции), пневмония в 5 лет, острый тонзиллит. В 2002 г., когда девочке было 5 лет, от мультирезистентного туберкулеза легких умер ее отец. В 7 лет у нее был выявлен вираж туберкулиновой реакции, девочка получила лечение изониазидом.

Анамнез настоящего заболевания: заболела 08.03.2013 г., когда повысилась температура тела до 38 °С, появились слабость, сонливость. Клиническая картина соответствовала ОРИ. Проводилось симптоматическое лечение. Учитывая сохраняющийся субфебрилитет в течение 8 дней, с 16.03.2013 г. был назначен цефтриаксон внутримышечно. Однако, на фоне проводимого лечения температура тела повышалась до фебрильных цифр и 20.03.2013 г. в поликлинике по месту жительства была проведена рентгенография органов грудной клетки: рентгенологические данные были расценены в пользу интерстициальных изменений в легких, подобных ОРИ, острому бронхиту. На 14-й день болезни состояние ребенка значительно ухудшилось (усилилась слабость, сонливость, головная боль, появилась тошнота, неоднократная рвота, жидкий стул), в связи с чем, пациентка самостоятельно обратилась в приемное отделение ГДИКБ и была госпитализирована с диагнозом: острый гастроэнтерит, ОРИ (о. ринофарингит, о. бронхит).

На момент поступления в стационар состояние девочки было расценено как среднетяжелое. Объективно: температура тела 38 °С, сознание ясное, кожные покровы бледные, сыпи нет. Носовое дыхание затруднено, зев умеренно гиперемирован. В легких жесткое дыхание, хрипы не прослушиваются. Стул жидкий 3–4 раза в сутки без патологических примесей. Симптомы очагового поражения нервной системы не выявляются. Менингеальные симптомы отрицательные.

Данные лабораторных исследований: в общем анализе крови: от 23.03.2013 г.: выявлено повышение СОЭ до 26 мм/час; в биохимическом анализе крови от 25.03.2013 г. – СРБ 8,4 мг/л. Общий анализ мочи – без патологии; кал на патогенную кишечную флору – патогенная флора не выявлена; кал на ротавирусный антиген – отрицательно.

На 3-сутки от поступления в ГДИКБ 25.03.2013 г. состояние ребенка ухудшилось: усилилась головная боль, повторилась рвота, присоединились менингеальные симптомы. Была проведена люмбальная пункция: ликвор прозрачный, бесцветный, цитоз – 115 кл.×10⁶/л с преобладанием нейтрофилов – 62%, лимфоциты – 38%, белок – 0,68 г/л, глюкоза – 2,04 ммоль/л, хлориды – 113 ммоль/л.

На основании клинико-лабораторных данных ребенку был выставлен диагноз менингита, предположительно бакте-

риальной этиологии. Проведена коррекция терапии: назначен цефепим в дозе (2,0 гр.×2раза в сутки в/в), посиндромная терапия.

Данные магнитно-резонансной томографии головного мозга от 28.03.2013 г.: МР-картина воспалительного процесса в правом полушарии головного мозга.

Таблица 1. Результаты лабораторного исследования ликвора у пациентки О. Н.

Дата	Цвет	Прозрачность	Плеоцитоз, кл. ×10 ⁶ /л	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Хлориды, ммоль/л
25.03.13 г.	бесцветный	прозрачный	115	62	38	0,68	2,04	113
28.03.13 г.	бесцветный	прозрачный	132	84	16	0,8	3,7	117
04.04.13 г.	бесцветный	прозрачный	86	43	54	0,7	2,1	116

Как можно отметить, из данных исследований ликвора в динамике, у ребенка сохранялся цитоз с преобладанием нейтрофилов, стойкое повышение белка, незначительное снижение хлоридов и глюкозы от 25.03.2014г. и 04.04.2013 г.

Данные серологических и бактериологических методов исследования крови и ликвора на клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* были отрицательными.

30.03.2013 г. девочке была проведена коррекция терапии: отменен цефепим; назначен меропенем по 2,0 гр.×3 раза в сутки в/в, азитромицин по 500 мг.×1 раз в сутки в/в, флуконазол по 300 мг.×1 раз в сутки в/в (30.03–04.04.13 г.).

С 31.03.2013 г. улучшилось клиническое состояние ребенка: головная боль не беспокоит, рвоты нет, кашель редкий. Однако, на фоне проводимой терапии, пациентка продолжала лихорадить до субфебрильных цифр 4–5 раз в сутки. На контрольной рентгенограмме грудной клетки были выявлены признаки интерстициальной пневмонии, мелкоочаговой диссеминации (туберкулез?).

На основании клинико-лабораторных показателей и данных анамнеза девочки (в 2002г. ее отец умер от туберкулеза легких) были назначены: бактериологическое исследование ликвора, мокроты на МБТ и КТ органов грудной клетки.

Данные КТ-исследования грудной полости от 02.04.2013 г.: РКТ-признаки деструкции в S6 слева. Туберкулез левого легкого?

Показатели люмбальной пункции от 04.04.2013 г. не исключали вероятность туберкулезного процесса (см. таблица 1). При исследовании ликвора методом ПЦР была обнаружена ДНК МБТ.

04.04.2013 г. для дальнейшего лечения пациентка была переведена в детское отделение РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии (РНПЦ ПФ) с диагнозом: туберкулезный менингит. Инfiltrативный туберкулез легких?

Объективно при поступлении РНПЦ ПФ было выявлено: состояние тяжелое, менингеальные симптомы слабopоложительные. Движения глазных яблок синхронны, зрачки равновеликие. Температура тела 38,6 °С, кашель малопродуктивный нечастый. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются.

Ребенку была назначена интенсивная противотуберкулезная химиотерапия.

С 06.04. по 13.04.2013 г. состояние девочки сохранялось без динамики: беспокоили головные боли, слабость, вялость, периодическая тошнота и рвота. Менингеальные знаки были слабopоложительными. 14.04.2013 г. было отмечено ухудшение: возник генерализованный судорожный припадок, после которого пациентка стала заторможенной: на вопросы отвечала замедленно; не знала, где находится, путалась в словах. Зрачки были расширены, реакция зрачков на свет хорошая. Неврологический статус: отрицательная динамика и признаки энцефалита: мелкоразмашистый горизонтальный и вертикальный нистагм, рефлексы орального автоматизма (хоботковый, рефлекс Маринеску – Радовичи справа), мышечный тонус физиологический, парезов нет, брюшные рефлексы резко снижены, рефлекс Бабинского положительный с обеих сторон. Менингеальные симптомы отрицательные.

При бактериологическом исследовании ликвора от 28.03.2013 г. была выделена культура *M. tuberculosis*, а

на фоне лечения изменения в ликворе у пациентки сохранялись, но не были характерны для туберкулезного менингита: отмечалось незначительное снижение уровня глюкозы (2,04 ммоль/л) в ликворе от 25.03.2013 г., которое сменилось ее повышением до нормы (3,7 ммоль/л) при повторной люмбальной пункции от 28.03.2013 г. (табл. 1).

также была обнаружена ДНК МБТ в ликворе методом ПЦР (GeneXpert), устойчивая к рифампицину. Причем по данным исследований мокроты на МБТ от 08.04.2013 г. кислотоустойчивые бактерии не были обнаружены.

Дополнительно в РНПЦ ПФ были уточнены результаты исследований и спектр лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ отца пациентки. Полученные в дальнейшем результаты ТЛЧ МБТ у девочки практически совпали с результатами ТЛЧ у отца.

С учетом этих результатов была проведена коррекция лечения девочки: начата интенсивная химиотерапия 5 противотуберкулезными препаратами резерва.

В настоящее время пациентка находится в удовлетворительном состоянии и переведена на фазу продолжения химиотерапии в амбулаторных условиях.

Таким образом, приведенный выше клинический случай свидетельствует о сохраняющейся в течение многих лет угрозе развития тяжелых форм туберкулеза у детей, имевших в анамнезе контакт с пациентом с мультирезистентным ТБ. К тому же, врачам-педиатрам, необходимо помнить о трудностях ранней диагностики туберкулезной инфекции: у данного ребенка заболевание протекало в первые недели без существенно значимых клинических проявлений на фоне катаральных симптомов ОРВИ и диареи, а при исследовании ликвора не были выявлены характерные для туберкулезного менингита изменения, что и затруднило диагностику и верификацию диагноза.

Клинический диагноз туберкулезного менингоэнцефалита девочке был выставлен на основании анамнестических данных (ее отец умер от мультирезистентного ТБ); клинических симптомов менингита и отсутствии положительной динамики на фоне интенсивной антибактериальной терапии; данных инструментальных (КТ-исследования органов грудной клетки в динамике) и лабораторных (обнаружение в ликворе ДНК *M. tuberculosis* молекулярно-генетическим методом (GeneXpert)) методов исследований, а также на основании выявления МБТ при культуральном исследовании ликвора.

Литература

1. Миропольская, Н. Ю. Особенности течения туберкулезного менингита у детей / Н. Ю. Миропольская, В. П. Молочный, О. Н. Солодовникова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2012. – № 21. – С.147–150.
2. Туберкулез у детей и подростков: Руководство под ред. О. И. Король О. М. Э. Лозовский. – СПб: Питер. – 2005. – 432 с.
3. Игонина, О. В. Особенности течения туберкулезного менингита в современных эпидемиологических условиях / О. В. Игонина, Л. В. Поддубная, М. В. Федорова // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 3. – С. 19.
4. Диагностика, лечение и профилактика туберкулеза у детей: пособие для врачей / П. С. Кривонос [и др.]. – Минск: Белсанс. – 2012. – 157 с.
5. Руководство по лабораторной диагностике туберкулеза / О. М. Залуцкая, Е. Р. Сагальчик, Л. К. Суркова / Минск. – 2013. – 135 с.
6. Дробот, Н. Н. Туберкулез центральной нервной системы у детей и подростков / Н. Н. Дробот // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 7. – С. 107.
7. Кривошеева, Ж. И. Лекарственно-устойчивый туберкулез у подростков в Республике Беларусь, причины его развития и особенности течения / Ж. И. Кривошеева // Медицинская панорама. – 2004. – № 10. – С. 61 – 62.

Поступила 22.07.2014 г.