

Туберкулезный менингит

- ▶ Туберкулёз мозговых оболочек, или туберкулёзный менингит, является наиболее тяжёлой формой туберкулёза. Замечательным достижением медицины XX в. стало успешное лечение туберкулёзного менингита, до применения стрептомицина бывшего абсолютно смертельным заболеванием.
- ▶ Туберкулёзный менингит сегодня, как и в прошлые времена, является одним из наиболее труднодиагностируемых заболеваний. Своевременное выявление его (в срок до 10 дней) наблюдается лишь у 25 - 30% больных. Нередко туберкулёзный менингит представляет большие трудности в диагностике, особенно у лиц с невыясненной локализацией туберкулёза в других органах. Кроме того, позднее обращение к врачу, атипичное течение менингита, сочетание его с прогрессирующими формами лёгочного и внелёгочного туберкулёза, наличие лекарственной устойчивости микобактерий приводит к снижению эффективности лечения. Поэтому совершенствование методов диагностики и лечения туберкулёзного менингита, улучшение противотуберкулёзной работы в целом остаются актуальными задачами фтизиатрии.

Патогенез

- ▶ Туберкулёзный менингит — преимущественно вторичное туберкулёзное поражение (воспаление) оболочек (мягкой, паутинной и меньше твёрдой), возникающее у больных с различными, чаще активными и распространёнными, формами туберкулёза. Туберкулёз этой локализации протекает наиболее тяжело. У взрослых туберкулёзный менингит часто служит проявлением обострения туберкулёза и может быть его единственной установленной локализацией.
- ▶ Локализация и характер основного туберкулёзного процесса влияют на патогенез туберкулёзного менингита. При первичном, диссеминированном туберкулёзе лёгких микобактерии туберкулёза проникают в центральную нервную систему лимфогематогенным путём, так как лимфатическая система связана с кровяным руслом. Туберкулёзное воспаление мозговых оболочек возникает при непосредственном проникновении микобактерий в нервную систему вследствие нарушения сосудистого барьера. Это происходит при гиперергическом состоянии сосудов мозга, оболочек, сосудистых сплетений, вызванном неспецифической и специфической (микобактериальной) сенсibilизацией. Морфологически это выражается фибриноидным некрозом стенки сосудов, а также их повышенной проницаемостью. Разрешающим фактором являются туберкулёзные микобактерии, которые, существуя в очаге поражения, обуславливают повышенную чувствительность организма к туберкулёзной инфекции и, проникая через изменённые сосуды сосудистых сплетений желудочков мозга, приводят к их специфическому поражению. Инфицируются главным образом мягкие мозговые оболочки основания мозга, где развивается туберкулёзное воспаление. Отсюда процесс по Сильвиевой цистерне распространяется на оболочки полушарий мозга, оболочки продолговатого и спинного мозга.
- ▶ При локализации туберкулёзного процесса в позвоночнике, костях черепа, внутреннем ухе перенос инфекции на мозговые оболочки происходит ликворогенным и контактным путём. Мозговые оболочки могут инфицироваться также из ранее существовавших туберкулёзных очагов (туберкулём) в мозге вследствие активации в них туберкулёза.
- ▶ Лимфогенный путь инфицирования мозговых оболочек встречаются у 17,4% больных. При этом микобактерии туберкулёза из поражённого туберкулёзом верхнешейного фрагмента яремной цепочки лимфатических узлов по периваскулярным и периневральным лимфатическим сосудам попадают на мозговые оболочки.
- ▶ В патогенезе туберкулёзного менингита имеют значение климатические, метеорологические факторы, время года, перенесённые инфекции, физическая и психическая травмы, инсоляция, тесный и длительный контакт с больным туберкулёзом. Эти факторы вызывают сенсibilизацию организма и снижение иммунитета.

Клиническая картина клинические проявления без лечения

- ▶ У большинства больных туберкулёзный менингит начинается постепенно, но в последние 15–20 лет участились случаи острого начала заболевания (у 40% больных), чаще наблюдающиеся у детей раннего возраста.
- ▶ Описано 7 атипичных вариантов острого начала развития менингеального синдрома:
 - ▶ 1. Тип «острого серозного менингита». Начало внезапное: сильная головная боль, повышение температуры тела до 38-39⁰С, поражение черепно-мозговых нервов уже на первой неделе заболевания. Оболочечные симптомы ярко выражены. Задержка мочи. На глазном дне часто застойные явления. В ликворе высокий лимфоцитарный плеоцитоз, белок повышен нерезко, снижение сахара ликвора очень кратковременное и небольшое. Все свидетельствует о ярком аллергическом компоненте воспаления.
 - ▶ 2. Острый «абортивный менингит» - тип гриппа (2-3%) наблюдается у больных гематогенным туберкулезом, заболевших менингитом на фоне туберкулоостатической терапии. Начало заболевания с подъема температуры на 1-3-й день недомогания при очень легком менингеальном синдроме. Ликвор при этом типичный для туберкулеза, нормализация его замедленная.
 - ▶ 3. Развитие острого психоза типа «делирия» на первой неделе заболевания возможно у мужчин, злоупотребляющих алкоголем(3%). Больные эти госпитализируются в психиатрические больницы. Диагноз ставится после пункции.
 - ▶ 4. Тип «острого гнойного менингита» (1,5%). Начало острое, менингеальный синдром ярко выражен, нейтрофильный плеоцитоз четырехзначный, в ликворе часто находят микробактерии туберкулеза (до 70%). Наблюдается при разлитом конвекситальном менингите.

- ▶ 5. Тип «черепно-мозговой травмы». У отдельных больных за 2-4 дня до развития менингельного синдрома наблюдались эпизоды потери сознания с падением на улице. Эти больные были госпитализированы в нейрохирургические отделения.
- ▶ 6. Тип «острого нарушения мозгового кровообращения». У 4% больных наступало внезапное резкое ухудшение состояния с появлением спутанности сознания и симптомами дислокации, обусловленными острым отеком мозга со сдавлением ствола. Механизм этого отека изучен недостаточно. Большое значение придается расстройству мозгового кровообращения, связанному с парезом мозговых сосудов, венозным застоем, нарушением проницаемости сосудистой стенки. Подчеркивается значение аллергии, гипоталамуса.
- ▶ 7. Тип летаргического энцефалита (1,5%) - состояние глубокого сна в течение нескольких дней при нормальном ритме сердечных сокращений и дыхания. Наблюдается при венитрикулите 3-го желудочка (центр сна).
- ▶ У отдельных больных туберкулезный менингит начинается с эпилептических припадков, грудной каузалгии, симулирующей острый инфаркт миокарда, болей в животе.

- ▶ Заболевание начинается с продромального периода, продолжительность которого составляет 1–4 недели. В этот период у больных отмечают общее недомогание, повышенную утомляемость, непостоянную умеренную головную боль, периодически возникающее повышение температуры тела до субфебрильной, ухудшение аппетита и настроения, уменьшение интереса к окружающему, раздражительность. В дальнейшем в течение первых 7–10 дней болезни (период раздражения мозговых оболочек) усиливаются все симптомы продромального периода. Температура тела повышается до 38–38,5°C, появляются вялость, сонливость, аппетит значительно снижен, головная боль усиливается и становится более постоянной, появляется рвота, часто возникающая внезапно, в виде фонтана, отмечается задержка стула. Нередко наблюдают светобоязнь, гиперестезию. Характерны вегетативные расстройства в виде стойкого яркого красного дермографизма, тахикардии, сменяющейся брадикардией, лабильности пульса при малейшем движении, подъема АД, нарушения сна. В этот период болезни появляются нерезко выраженные менингеальные симптомы — ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского и патологические рефлексы: Бабинского, Гордона, Шеффера, Оппенгейма; повышены сухожильные рефлексы.
- ▶ В последующем (8–14-й день болезни) периоде головная боль становится более интенсивной, учащается рвота, отмечают анорексию, усиливается вялость или появляются повышенная возбудимость, беспокойство, температура тела повышается до 39°C и выше, больные быстро худеют. Менингеальные симптомы и вегетативные расстройства усиливаются, патологические рефлексы более выражены, появляются расстройства черепно-мозговой иннервации, парезы лицевого, глазодвигательного и отводящего нервов (сглаженность носогубной складки, сужение глазной щели, ПТОЗ, косоглазие, анизокория). При исследовании глазного дна обнаруживают застойные соски или неврит зрительных нервов, иногда туберкулёзные бугорки на сосудистой оболочке. Может снижаться острота зрения.

- ▶ В том случае если на 3-й неделе (15–21-й день) лечение не начато, болезнь прогрессирует и переходит в терминальный период менингоэнцефалита. Воспалительный процесс в этом периоде переходит с оболочек мозга на сосуды и вещество мозга. Температура тела повышается до 40°C, головная боль и менингеальные симптомы становятся резко выраженными; появляются вынужденная поза и децеребрационная ригидность — больные лежат на боку с запрокинутой головой, ноги подтянуты к животу, сознание спутано, а в конце 3-й недели отсутствует. Расстройства черепно-мозговой иннервации усиливаются.
- ▶ У некоторых больных (при поражении VIII черепного нерва) появляются расстройства вестибулярных функций в виде головокружения, снижения слуха, шума в ушах. При распространении процесса на область мозжечка или продолговатого мозга поражаются бульбарные нервы: IX, X, XII пары — языкоглоточный, блуждающий и подъязычный. Это проявляется в затруднении глотания, поперхивании во время еды, дизартрии, иногда икоте, расстройстве ритма дыхания и пульса, парезе языка. В этом периоде появляются очаговые симптомы — парезы или параличи конечностей спастического характера, гиперкинезы, судороги, автоматические движения, расстройства чувствительности. Усиливаются трофические и вегетативные расстройства: отмечают сухость кожи или обильную потливость, пятна Труссо, тахикардию, повышение артериального давления, развитие кахексии. Перед смертью, которая наступает через 3–5 нед от начала заболевания, температура тела достигает 41–42°C или снижается до 35°C, пульс учащается до 160–200 в минуту, дыхание становится аритмичным, типа дыхания Чейна–Стокса. Больные умирают в результате паралича дыхательного и сосудодвигательного центров. Такое течение туберкулёзного менингита в настоящее время отмечают в случаях поздней его диагностики и, как следствие, неэффективного лечения.

Клинические проявления на фоне химиотерапии

- ▶ В связи с внедрением в практику противотуберкулёзных препаратов резко изменились течение туберкулёзного менингита и его исход. Клиническая картина заболевания стала более многообразной, увеличилась длительность болезни и совершенно изменился прогноз. В настоящее время при своевременной диагностике заболевания удаётся добиться выздоровления всех больных. Результат лечения в наибольшей степени зависит от времени, прошедшего от начала болезни до лечения, а также от формы и распространённости туберкулёзного процесса в других органах. В зависимости от преимущественной локализации патологического процесса и его распространённости различают три наиболее типичные клинические формы туберкулёза оболочек мозга: базиллярный (базальный) туберкулёзный менингит, туберкулёзный менингоэнцефалит и туберкулёзный цереброспинальный лептопахименингит (туберкулёзный менингоэнцефаломиелит). При прогрессировании процесса возможен переход одной формы в другую — базиллярной в менингоэнцефалитическую или цереброспинальную. Некоторые авторы выделяют конвекситальную форму, при которой процесс локализуется преимущественно на оболочках выпуклой части мозга и наиболее выражен в области центральных извилин.
- ▶ Описаны более редкие атипичные формы туберкулёзного менингита. К ним относят хронический менингит, который может быть базальным и конвекситальным. Это тип опухоли мозга. На первый план выступает локальная неврологическая симптоматика, снижение зрения, малые оболочечные симптомы, температура тела нормальная или повышенная. Течение волнообразное с длительными ремиссиями. На глазном дне развиваются застойные соски зрительных нервов. Ликвор, как правило, оказывается типичным для туберкулеза.

- ▶ Базиллярный туберкулёзный менингит — наиболее часто встречающаяся доброкачественная форма туберкулёзного менингита при своевременной диагностике (составляет около 60%). Воспалительный процесс локализуется преимущественно на оболочках основания мозга. Заболевание начинается с вышеописанных симптомов продромального периода, после чего наступает период раздражения мозговых оболочек. Клиническая картина характеризуется выраженными мозговыми и менингеальными симптомами, нарушениями черепно-мозговой иннервации и сухожильных рефлексов, умеренно выраженными явлениями гидроцефалии и изменениями состава спинномозговой жидкости: она прозрачна, бесцветна, уровень белка повышен до 0,5–0,6 г/л, плеоцитоз 100–150 клеток лимфоцитарного характера в 1 мкл, содержание глюкозы, хлоридов незначительно уменьшено или нормальное. Микобактерии обнаруживают у 5–10% больных. Течение болезни (при адекватном лечении) преимущественно гладкое, без обострений, изредка затяжное; исход благоприятный — полное выздоровление без осложнений. Улучшение общего состояния и исчезновение мозговых симптомов, снижение температуры тела отмечают в течение 3–4 нед. Менингеальные симптомы исчезают через 2–3 мес, а санация спинномозговой жидкости происходит через 4–5 мес. Необходимо длительное лечение (10–12 мес), поскольку клиническое выздоровление значительно опережает анатомическое, а также вследствие того, что менингит обычно сочетается с активным туберкулёзом внутренних органов.
- ▶ Туберкулёзный менингоэнцефалит — наиболее тяжёлая форма туберкулёзного менингита, наблюдающаяся, как правило, при поздней диагностике заболевания. Специфическое воспаление локализуется на оболочках основания мозга, а также распространяется на его вещество и сосуды. При менингоэнцефалите значительно выраженные воспалительные изменения и высыпания бугорков отмечают в эпендиме желудочков мозга, на сосудистых сплетениях, в сосудах мозга и в подкорковых ганглиях.

- ▶ Для клинической картины, помимо выраженных мозговых и менингеальных симптомов, характерны очаговые симптомы: двигательные расстройства — парезы или параличи конечностей, гиперкинезы, судороги, — а также выраженные расстройства черепно-мозговой иннервации, сознания, вегетативные расстройства, гидроцефалия. Изменение состава спинномозговой жидкости более выраженное, чем при базилярной форме: содержание белка достигает 1,5–2 г/л и более, плеоцитоз 500–700 и более клеток в 1 мкл, имеет лимфоцитарно-нейтрофильный характер, иногда нейтрофильно-лимфоцитарный. При высоком плеоцитозе спинномозговая жидкость может быть мутноватой. Содержание глюкозы и хлоридов значительно уменьшено. Туберкулёзные микобактерии обнаруживают у 20–25% больных. Течение болезни более тяжёлое, иногда с обострениями и затяжное, несмотря на полноценное лечение. Улучшение общего состояния и исчезновение менингеальных симптомов отмечаются на 1,5–3 мес позже, чем при базилярной форме менингита. Санация спинномозговой жидкости также происходит в более поздние сроки — через 5–6 мес и позже. У небольшого числа больных могут отмечаться обострения менингеального процесса в период лечения. При этом после периода улучшения состояния усиливаются те или иные симптомы менингита и ухудшается состав спинномозговой жидкости. Выздоровление наступает в более поздние сроки. Причиной обострений является несвоевременная диагностика менингита, приводящая к значительным изменениям в ЦНС, которые с трудом поддаются лечению. Обострения удлиняют течение болезни, а иногда приводят к её неуклонному прогрессированию. При очень поздней диагностике менингита, несмотря на лечение, болезнь принимает затяжное прогрессирующее течение и заканчивается летально. После выздоровления при туберкулёзном менингоэнцефалите наблюдают остаточные явления, иногда выражены парезы черепных нервов, парезы или параличи конечностей, изменения психики в виде повышенной возбудимости, расторможенности, снижения памяти, а иногда и интеллекта, изредка отмечают частичную атрофию зрительных нервов и снижение зрения. Редко в отдалённом периоде развивается эпилепсия. Летальность достигает 30% и более. Необходимо более длительное лечение, чем при базилярной форме — 12–14 мес, а иногда и дольше.

Лабораторные исследования:

▶ Изменения в ликворограмме:

- ▶ □□повышение внутричерепного давления в пределах от 300 до 500 мм вод.ст., а иногда и выше (в норме 100-200 мм вод. ст.);
- ▶ - повышение содержания белка (от 0,6 до 1,5-2‰; в норме 0,3‰); цитоз от 100 до 600 клеток в 1 мм³, преимущественно лимфоцитарный (в норме до 3-5 лимфоцитов в 1 мм³);
- ▶ -снижение уровня сахара и хлоридов, из этих показателей особое значение имеет уровень сахара (в норме 40-60 мг% сахара, 600-700 мг% хлоридов).
- ▶ □ при отстаивании жидкости в ней выпадает характерная нежная паутинообразная пленка; положительные белковые реакции Панди и Нонне-Апельта.
- ▶ *Синдром белково-клеточной диссоциации*– застойные явления выступают на первый план по сравнению с воспалительными. Они характеризуются высоким содержанием белка в спинномозговой жидкости, достигающим 30%, и сравнительно низким цитозом, близким к норме или незначительно ее превышающим.
- ▶ Наличие МБТ в спинномозговой жидкости или пленке жидкости: в 90-80% случаев бесспорного туберкулезного менингита не находят микобактерий туберкулеза при исследовании специфичными и чувствительными методами, включая метод посева.
- ▶ **ОАК:** увеличение СОЭ до 30-50 мм/час при незначительном лейкоцитозе или его отсутствии, лимфопения, моноцитоз, умеренный нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, анемия.
- ▶ **ОАМ:** небольшая протеинурия, единичные лейкоциты и эритроциты
- ▶ Инструментальные исследования: КТ головного мозга; КТ органов грудной клетки.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Критерии	Туберкулезный менингит	Серозный менингит	Гнойный менингит
Возраст	Преимущественно детский	Преимущественно молодой	Любой
Продромальный период	Длительный	Отсутствует	Отсутствует
Развитие	Подострое	Острое	Острое
Температура	37-38°C, только к концу повышается резко	37 - 38°C	39 - 40°C
Менингеальный симптомокомплекс	Выражен нерезко	Выражен ясно	Выражен резко
ЦСЖ	Прозрачная, опалесцирует	Прозрачная	Мутная, «гнойная»
Давление ЦСЖ	Повышено или норма	Чаще нормальное	Резко повышено
Белковые реакции	Положительные	Слабоположительные	Резко положительные

Белок ЦСЖ	Повышен, иногда более 3 г/л	Умеренно повышен	Повышен, как правило более 1 г/л
Плеоцитоз	Умеренный, исчисляющийся сотнями	Небольшой, десятки-сотни	Очень большой, до тысяч клеток в 1 мкл
Характер плеоцитоза	Преобладают лимфоциты	Лимфоциты	Нейтрофильный
Воспалительная диссоциация ЦСЖ	Белково-клеточная	Редко	Чаще клеточно-белковая
Содержание глюкозы в ЦСЖ	Понижено значительно	Норма	Понижение
Содержание хлоридов	Понижено	Норма	Понижение
Пленка фибрина	Имеется	Может быть	Отсутствует
Бактериоскопия мазка ЦСЖ	В пленке не всегда удается обнаружить МБТ	Возбудителей не обнаруживают	Присутствуют гноеродные бактерии

Посев мазка ЦСЖ	МБТ	Стерильный	Гноеродные бактерии
ОАК	Небольшой лимфоцитарный лейкоцитоз или лимфопения	Чаще не изменена	Полинуклеарный лейкоцитоз, ускорение СОЭ
Изменения вне нервной системы	Туберкулез других органов, милиарный туберкулез	Нет	Гнойный процесс в других органах (отит, общая инфекция и др.)
Продолжительность заболевания	6 - 8 месяцев	5 - 20 дней	Индивидуально различна
Исход	Выздоровление 75-95%	Обычно выздоровление	Часто выздоровление

Показатели ликвора в норме и при менингитах различной этиологии

Показатель	Норма	Туберкулёзный менингит	Вирусные менингиты	Бактериальные менингиты
Давление	100-150 мм вод.ст., 60 капель в мин	Повышено	Повышено	Повышено
Прозрачность	Прозрачная	Прозрачная или слегка опалесцирующая	Прозрачная	Мутная
Цитоз, кл/мкл	1 -3 (до 10)	До 100-600	400-1000 и более	Сотни, тысячи
Клеточный состав	Лимфоциты, моноциты	Лимфоциты (60-80%), нейтрофилы, санация через 4-7 мес	Лимфоциты (70-98%), санация через 16-28 дней	Нейтрофилы (70-95%), санация через 10-30 дней
Содержание глюкозы	2,2-3,9 ммоль/л	Резко понижено	Норма	Понижено
Содержание хлоридов	122-135 ммоль/л	Понижено	Норма	Понижено
Содержание белка	До 0,2-0,5 г/л	Повышено в 3-7 раз и более	Норма или незначительно повышено	Повышено в 2-3 раза
Реакция Панди	0	+++	0/+	+++
Фибриновая плёнка	Нет	Часто	Редко	Редко
Микобактерии	Нет	"+" в 50% случаев	Нет	Нет

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- ▶ Главным в лечении является полноценная туберкулостатическая терапия начатая в возможно ранние сроки. Лечение проводят сочетанием противотуберкулезных препаратов. Основным препаратом является изониазид, который проникает в ликвор в достаточных бактериостатических концентрациях. Назначается в дозе 10 мг/кг массы тела больного, преимущественно парентеральным методом введения. Вторым препаратом назначается стрептомицин по 1г внутримышечно, превышение дозы нецелесообразно, так как препарат плохо проникают через ГЭБ или канамицин по 1г внутримышечно (через ГЭБ проникает хорошо при воспалении), ототоксическое действие их резко усиливается на фоне дегидратационной терапии. Этамбутол применяют в дозе 20-25 мг/кг массы тела в один прием, он хорошо проникает через ГЭБ и его назначают третьим препаратом. Четвертым препаратом может быть рифампицин, он также хорошо проникает через ГЭБ (лучше внутривенно в дозе 10 мг/кг массы тела) или пиразинамид (30 мг/кг массы тела). Амикацин и офлоксацин через ГЭБ проникают хорошо при воспалении и могут быть препаратами выбора.



- ▶ При правильном подборе препаратов улучшение состояния отмечается уже в первые дни. При отсутствии эффекта от лечения через 2-3 дня терапия должна быть изменена в сторону изменения метода или режима введения лекарств, назначения нового препарата.
- ▶ ЭндOLUMбальное введение препаратов показано при крайней тяжести состояния больного, отсутствии улучшения при стандартной терапии, при спинальных формах менингита, при угрозе формирования ликворного блока.
- ▶ Наряду с туберкулостатическими препаратами с первых дней назначаются глюкокортикостероидные гормоны, обладающие выраженным противоотечным и противовоспалительным действием. Первоначальная доза 20 мг/сут в 2 приема по 10 мг, в дальнейшем снижение дозы на 5 мг 1 раз в неделю. При спинальных формах и блоке ликворных путей курс лечения гормонами удлиняется до 2 месяцев и более. При высоком содержании белка в ликворе вводят эндOLUMбально гидрокортизон в дозе 12,5-25 мг, иногда вместе с противотуберкулезными препаратами, но в отдельных шприцах, первым вводят гидрокортизон. Всего от 2 до 5 введений с интервалом через день. При отсутствии улучшения гидрокортизон далее не применяют.

- ▶ Дегидратационную терапию сочетают с дезинтоксикационной, сердечной, симптоматической и витаминотерапией. Метаболическая и нейровегетативная защита мозга направлена на купирование оксидантного стресса и восполнение энергодефицита мозговой ткани. С этой целью показано раннее назначение антиоксидантной схемы: унитиол + Витамин Е+ витамин С, витаминов группы В. Учитывая наличие васкулита с первых дней назначают сосудистые средства (курантил, кавинтон, трентал, актовегин), спазмолитики. Необходимо назначение нейропротекторных и ноотропных препаратов. Седативные, снотворные, антигистаминные препараты назначают осторожно, так как они могут спутать картину, увеличив сонливость. При сильных головных болях обязательно назначение анальгетиков.
- ▶ Кроме этого показано использование литических и противосудорожных препаратов (диазепам) препаратов. В комплекс лечебных мероприятий входит и иммунокорректирующая терапия.