

**Методические рекомендации**

УДК 616-9/03

**ОПЫТ ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА МОЗГОВЫХ ОБОЛОЧЕК У ДЕТЕЙ**

Камаева Н.Г., Чугаев Ю.П.

*ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург**ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург***BRAIN TUNIC TUBERCULOSIS IN CHILDREN- EXPERIENCES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT**

Kamaeva N.G., Chugaev Yu.P.

*Ural State Medical University, Russian Ministry of Public Health, Ekaterinburg,**Ural Research Institute for Phthisiopulmonology, Russian Ministry of Public Health, Ekaterinburg*

**От редакции:** Представленные рекомендации являются результатом анализа авторами собственного опыта диагностики туберкулеза мозговых оболочек у детей и его лечения. Авторы являются ведущими отечественными фтизиатрами-педиатрами и имеют большой клинический опыт. В настоящее время туберкулезный менингит у детей в нашей стране встречается редко, однако он остается ведущей причиной смерти от туберкулеза у детей младшего возраста. Не смотря на то, что представленные рекомендации не могут оцениваться как основанные на исчерпывающих доказательствах, необходимо учитывать их высокую значимость для своевременного диагноза и эффективного лечения таких больных.

**Резюме**

Представлен опыт выявления, диагностики и ведения 38 детей, заболевших туберкулезом мозговых оболочек. Рассмотрены технологические различия в подходах к выявлению пациентов в общей лечебной сети, и к диагностике и лечению таких больных в специализированных учреждениях.

**Ключевые слова:** туберкулез, дети, мозговые оболочки, туберкулезный менингит, диагностика, лечение.

**Resume**

Recommendations in brain tunic tuberculosis in children diagnosis and treatment are presented. Technological differences in such cases diagnosis in non-specialized and TB medical facilities are discussed.

**Key words:** tuberculosis, children, brain tunic, TB meningitis, diagnosis, treatment.

**Введение**

На всех этапах развития отечественной фтизиопедиатрии туберкулез мозговых оболочек (ТМО) у детей, его частота расценивались как маркер эпидемического неблагополучия по туберкулезу, а частые неблагоприятные исходы – как поздняя диагностика заболевания и запоздалая, либо неадекватная терапия [1]. По данным Н.Ф. Филатова, блестяще описавшего клинику и течение ТМО у детей в доантибактериальный период, функция врача у постели заболевшего ТМО ребенка сводилась к

предсказанию «когда малютка перестанет мучиться» [7]. Сегодня при своевременно назначенной и адекватной полихимиотерапии возможно добиваться 100% и бездефектного выздоровления детей, но это, к сожалению, не наблюдается. По нашим данным из 52 изученных случаев аутопсий умерших от туберкулеза детей в 34 наблюдениях (63%) имело место поражение ЦНС. Сроки начала лечения детей были несвоевременными и длительность его – недостаточной, что определялось несвоевременной диагностикой [4].

Развитие ТМО у детей всегда происходило на фоне прогрессирующего и/или милиарного туберкулеза и поэтому профилактика этой тяжелейшей остротечущей формы первичного туберкулеза должно основываться на профилактике и ранней диагностике туберкулеза вообще [2,3]. На основании вышеизложенного, считаем, что своевременное выявление заболевших ТМО с последующими диагностическими мероприятиями и проведением адекватной терапии доступны при современном состоянии фтизиопедиатрической службы.

Клинико-эпидемиологический, а в ряде ситуаций и патологоанатомический анализ 38 случаев туберкулезного менингита у детей позволил выделить ряд особенностей, присущих ТМО в современных условиях.

Распространенность ТМО у детей в различных регионах Российской Федерации колеблется от 0,07 до 0,15 на 100000 детского населения [1]. Столь высокий

разброс показателей определяется различными подходами к диагностике: это и гипердиагностика и неудовлетворительное обеспечение фтизиопедиатрической службы патологоанатомами.

Своевременная диагностика характеризуется выявлением заболевших на первой неделе менингеального периода, когда специфические морфологические структуры локализуются только на оболочках мозга и еще не распространились на сосуды вещества мозга, а комплексная противотуберкулезная терапия приводит к полному клинико-неврологическому излечению без каких-либо осложнений и резидуальных явлений.

Поздним следует считать установление диагноза на третьей и позже неделях менингеального периода, когда выявляются стойкие признаки поражения ядер черепно-мозговых нервов и вещества головного мозга, не регрессирующие под влиянием специфической терапии и приводящие к развитию необратимых осложнений или летальному исходу.

Многолетние наблюдения за заболевшими ТМО детьми позволили выявить обстоятельства, сопровождающие развитие заболевания, которые мы условно назвали «группами риска», обязывающими врача своевременно в дифференциальный ряд включать туберкулез мозговых оболочек. Задержка с установлением этиологии заболевания приводит к несвоевременному назначению специфической терапии, не позволяющей сохранить жизнь ребенку. Принадлежность заболевшего к группам риска не позволяет верифицировать диагноз, но создает у врача ауру «фтизиатрической настороженности», обязывающую расширить диагностический ряд с включением эпидемиологических факторов, привлечению фтизиатрических, неврологических, офтальмологических, лучевых, клинико-лабораторных и бактериологических технологий диагностики [5, 6].

Из вышеизложенного следует, что диагноз туберкулеза мозговых оболочек и центральной нервной системы необходимо включать в дифференциально-диагностический ряд детям при любых проявлениях менингоэнцефалита, если:

- ребенок раннего возраста, причем наиболее уязвимы дети в возрасте от 6 месяцев до полутора лет;
- отсутствует поствакцинный кожный знак БЦЖ или он слабо выражен, имея размеры 1-2 мм;
- есть или был контакт с болеющим туберкулезом в активных фазах;
- имеются клиничко-рентгенологические

признаки туберкулеза, преимущественно туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов или первичного туберкулезного комплекса в активных фазах и особенно протекающих с осложнениями;

- в легочной ткани лучевыми технологиями выявлена милиарная диссеминация;
- заболевание началось относительно постепенно;
- лечебные мероприятия с применением антибактериальных препаратов широкого спектра действия не дали положительного клинического эффекта в течение 3-4 суток;
- в ликворе цитоз смешанного характера, повышено содержание белка и понижено содержание глюкозы и хлоридов.

При подозрении на туберкулезную этиологию на фоне неполного обследования, заболевшему необходимо немедленно назначить изониазид в суточной дозировке 20 мг/кг массы. Следует иметь в виду, что туберкулинодиагностика в подобных ситуациях ненадежна, и особого диагностического значения не имеет, так как 40-60% заболевших ТМО на туберкулин не реагируют.

Подозрение на туберкулезную этиологию менингита или менингоэнцефалита требует немедленно:

- дополнить анамнез сведениями о вакцинации БЦЖ, провести поиск возможных источников туберкулезной инфекции;
- проконсультировать пациента с невропатологом, тщательно изучив нейростатус, и окулистом, в функции которого входит, прежде всего, осмотр глазного дна с акцентом на наличии застойных сосков и/или милиарной диссеминации на сетчатке;
- провести рентгено-томографическое исследование органов грудной клетки;
- провести люмбальную пункцию и исследовать спинномозговую жидкость по нижеизложенной технологии;
- исследовать на наличие кислотоустойчивых бактерий имеющиеся биологические материалы: рвотные массы, мочу, ликвор [рис. 1].

В клиническом аспекте ТМО у детей достаточно цикличное заболевание, при котором не составляет большого труда выделить три периода: период общеинфекционных симптомов или продромальный, менингеальный период и менингоэнцефалитический. Каждый из них имеет достаточно характерную клинику и определенные временные рамки.

Продромальный или общеинфекционный период

длится обычно в течение 3-10 суток, сопровождаясь такими общеинфекционными проявлениями как нарастающая гипертермия, вялость, переходящую в заторможенность и сонливость, снижение аппетита до полного отказа от пищи, запоры. Общая воспалительная реакция характеризуется прогрессирующей гипертермией: температура из субфебрильной в начале продромального периода за 3-10 суток достигает 38,00-38,50. Врач первого контакта в подобных ситуациях чаще всего диагностирует острую респираторно-вирусную инфекцию, назначая в зависимости от тяжести состояния ребенка противовоспалительную, дезинтоксикационную, а нередко и антибактериальную терапию, которые клинического эффекта не дают. Нам неизвестны и в литературе не описаны случаи диагностирования ТМО в продромальном периоде, но его оценка и учет служат лишь предтечей верификации истинного диагноза. Менингеальный период, как правило, начинается с рвоты: рвота указывает на конец продромального периода и начало стадии менингеальных симптомов, являясь поводом к проведению целенаправленного неврологического обследования, начинать которое необходимо с выявления других менингеальных симптомов и ликвородиагностики. В раннем возрасте трудно установить, есть или нет головная боль, но детьми старшего возраста она отмечается с большим постоянством. Вынужденное положение с запрокинутой назад головой, общая гиперестезия, ригидность затылочных мышц, выявляемая при попытке наклонить голову ребенка к груди, возникающее при этом сгибание конечностей в тазобедренных и коленных суставах (затылочный или верхний симптом Брудзинского), рефлекторное сгибание противоположной ноги при прижатии одного из бедер к животу (контрлатеральный или нижний симптом Брудзинского) чрезвычайно информативны при диагностике туберкулезного менингита. Несколько позже – в течение до двух суток – может присоединиться симптом Кернига, заключающийся в болезненности и резком сопротивлении разгибанию голени в коленном суставе, предварительно установленной под прямым углом к бедру.

Неврологические расстройства со стороны ядер черепно-мозговых нервов у детей имеют некоторые особенности: дети раннего и дошкольного возраста не в состоянии выполнять указания и просьбы врача. Однако наблюдения свидетельствуют, что заболевшие ТМО дети редко мигают, веки глаз широко расширены,

а взгляд устремлен вдаль, ни на чем не фиксируется. Возможно, ребенок в остром периоде ТМО плохо видит. На этом этапе болезни имеет место нарушение кровообращения нервов, прободающих воспаленные мозговые оболочки. Об этом же свидетельствует отсутствие реакций на приближаемые к глазам предметы. Нередка осцилляция зрачков: под влиянием света зрачок резко суживается на короткое время, а затем быстро расширяется.

Довольно быстро при туберкулезном менингите развивается очаговая симптоматика со стороны черепно-мозговых нервов: сглаженность носогубной складки или асимметрия лица (VII пара), сходящееся косоглазие и птоз (III, IV, VI пары), нередко параличи и парезы мышц, гиперкинезы, расстройства чувствительности, менингеальная симптоматика, напряжение родничка, застойные соски зрительных нервов, расхождение швов черепа и пальцевидные вдавления на краниограмме указывают на раздражение мозговых оболочек и внутричерепную гипертензию, что является поводом и показанием к проведению люмбальной пункции с последующим исследованием ликвора.

По поведению ребенка не составляет труда определить резкую общую гиперестезию: громкие звуки, яркий свет и даже нежная пальпация вызывают недовольство, выражающееся соответствующей мимикой.

Объективное обследование выявляет яркие полосы гиперемии там, где кожа касалась со складками белья, так называемый спонтанный дермографизм, а вот характерной для менингитов взрослых брадикардия нет, видимо, она компенсируется увеличением размеров черепа из-за несросшихся его костей. Клинические изменения со стороны легких определяются в зависимости от исходной формы туберкулеза и они, как правило, достаточно скудные, а истинная картина выявляется лишь при лучевом исследовании: линейная или компьютерная томография. Часто данные лучевого исследования являются ключом к диагнозу и поэтому при менингитах у детей с неустановленной этиологией целесообразно проводить хотя бы рентгенографию органов грудной клетки. За время продромального периода, когда пациент практически не принимает пищу и мало пьет, достаточно быстро уменьшается толщина подкожной жировой клетчатки, что облегчает пальпацию органов брюшной полости. Как правило, бывает выражена гепатомегалия, особенно у детей с милиарным туберкулезом, пальпируется сигмовидная

кишка с плотными каловыми конгломерациями. Особенностью запоров при ТМО является отсутствие вздутия кишечника и живот достаточно быстро становится втянутым, ладьевидным. В моче каких-либо патологических примесей нет, но часто, как проявление параспецифической реакции обнаруживаются нити слизи.

Достаточно типична гемограмма, характеризующаяся незначительным лейкоцитозом в пределах  $9 \times 10^9$ /л клеток, характерны анэозинофилия и значимая лимфоцитопения. Прочие параметры гемограммы, в том числе СОЭ, практически диагностического значения не имеют. Как уже указывалось выше, туберкулиодиагностика у детей с менингитом малоинформативна и подчас «мешает» выбрать правильный алгоритм рассуждений: в 40-60% случаев туберкулиновые пробы с 2ТЕ ППД-Л отрицательны.

При наличии менингеальных симптомов показана люмбальная пункция, выполняющая, как минимум, две функции – лечебную, заключающуюся в снижении внутричерепного давления и диагностическую – ликвор становится объектом многопозиционного исследования.

Перед проведением люмбальной пункции необходимо приготовить 3 пробирки. После соответствующей укладки и фиксации ребенка пунктируют, набирая в каждую из пробирок максимум по 2,5-3,0 мл ликвора.

Ликвор всегда вытекает под давлением, обычно струей, он бесцветен или слегка желтоват (ксантохромен), прозрачен, но слегка опалесцирует. Одна из пробирок помещается в холодильник при  $+40$ – $+60$ С на 4-6 часов, после чего в пробирке на поверхности жидкости, либо придонно обнаруживается пленка фибрина. При соответствующем навыке в выплеснутой на предметное стекло пленке после окраски по Цилю-Нильсену возможно обнаружение КУБ (МБТ), но в реальных условиях эта технология срабатывает не чаще, чем в 6-10% случаев. Необходимо проведение ПЦР-исследования ликвора, которое помогает в короткие сроки провести достоверную этиологическую диагностику с достаточно высокой вероятностью положительного результата. Содержимое другой

пробирки исследуется в клинической лаборатории, где определяется цитоз. В норме в ликворе детей раннего возраста в 1 мкл содержатся 8-12 лимфоцитов (у детей первого полугодия жизни – до 20 клеток). При ТМО цитоз чаще всего составляет 200-600 клеток в мкл, при этом соотношение лимфоцитов и нейтрофилов примерно одинаково – по 50%. Однако, чем младше ребенок, тем выше содержание нейтрофилов, достигающее 75-80%. В любом варианте такой цитоз следует называть смешанным. Содержание белка повышено в 3-5 раз: при максимальной норме 0,33 мг/л оно может достигать 1-2 г/л, при этом практически всегда реакцией Панди обнаруживаются грубодисперсные белки, которых в норме в ликворе нет. Содержимое третьей пробирки исследуется в биохимической лаборатории, где определяются концентрации глюкозы и хлоридов. У здоровых детей в ликворе содержание глюкозы 2,5-3,9 ммоль/л, а хлоридов – около 110 ммоль/л. При ТМО происходит резкое снижение концентрации глюкозы до 1,3-1,7 ммоль/л и хлоридов до 90 и менее ммоль/л.

Течение ТМО зависит от многих причин: преморбидного статуса или уровня исходного здоровья, состояния иммунной системы и т.д. Ведущим фактором, определяющим течение и исход болезни является назначение противотуберкулезных препаратов. В доантибактериальный период диагноз ТМО был, по сути, смертным приговором и при постановке диагноза «острой головной водянки» (синоним ТМО), функция врача сводилась к предсказанию времени «когда малютка перестанет мучиться».

Подобный пессимизм был объективной реальностью: ТМО у детей не самоизлечивается и не переходит в хронический вариант течения, происходит распространение специфического воспаления на сосуды ядер черепно-мозговых нервов и вещества мозга, что приводит к их инфаркту – менингоэнцефалитическая стадия процесса. При этом дети впадают в кому, высоко лихорадят и к синдрому «менинго» прибавляется стойкий синдром «энцефало». Нарушается акт глотания, в процесс, помимо ядер глазодвигательных нервов, вовлекается лицевой нерв, резко ослабевают сухожильные рефлексы и не позднее 36 суток наступает летальный исход.



**Рисунок 1.** Алгоритм действий врача при подозрении на туберкулез мозговых оболочек у детей.

Опыт лечения больных ТМО детей показал, что при назначении противотуберкулезных специфических препаратов в течение первых 11-12 дней от начала менингеального периода все дети выздоравливают через 9-12 месяцев лечения. Терапия, начатая позже – на 12-17 сутки от начала менингеального периода, проводит примерно в половине случаев к излечению, как правило, с резидуальными явлениями, или гибели заболевшего. Назначение лечения позже 17 суток практически шанса выжить не оставляет. Из вышесказанного следует, что вероятнее всего первые 12 суток болезни ограничиваются только поражением мозговых оболочек и воспалением сосудистых сплетений боковых желудочков мозга, позже по клиническим данным, развивается васкулит ядер черепно-мозговых нервов и вещества мозга, что приводит к необратимым изменениям.

Течение и исход ТМО у детей на фоне своевременной начатой адекватной специфической и симптоматической терапии совершенно иные, что определяется терапевтически обусловленным патоморфозом. Как правило, в течение первых двух

недель лечения нормализуется и снижается до субфебрильных значений температура тела, появляется аппетит, улучшается самочувствие. На 6-8 недель лечения перерастают определяться менингеальные симптомы в той же последовательности, как они появились: исчезают рвота, ригидность мышц затылка, перестают определяться симптомы Брудзинского и Кернига. К концу второго месяца лечения дети становятся подвижными, имеют хороший аппетит, набирают массу тела, то есть самочувствие может быть определено как вполне удовлетворительное или даже лучше. Подобная ситуация не должна расцениваться как излечение, так как воспалительный процесс в мозговых оболочках еще долго, до 4-6 месяцев, остается активным. Об этом свидетельствуют повышенный цитоз и содержание белка выше физиологической нормы в ликворе, хотя уже через 3 месяца грубодисперсных белков в ликворограмме нет, а содержание глюкозы и хлоридов приходит к норме. О клиническом излечении можно судить по завершению основного курса лечения продолжительностью не менее 9-12 месяцев при санированном ликворе,

отсутствии менингеальных симптомов и общем хорошем состоянии. Как правило, к этому же сроку регрессируют проявления внутригрудного туберкулеза.

В остром периоде болезни в течение 2-3 месяцев необходим строгий постельный режим. Расширять режим целесообразно в случае улучшения общего состояния, нормализации температуры тела, уменьшения выраженности менингеальных симптомов и положительной динамики состава спинномозговой жидкости, при этом постельный режим заменяется полупостельным, с последующим переходом на общий режим. Ограничение двигательного режима необходимо в течение первых 4-6 месяцев терапии. Лечение проводится в изолированной палате или в палате интенсивной терапии противотуберкулезных учреждений. Лечащим врачом является фтизиатр с регулярным привлечением невролога и офтальмолога для консультирования больного.

Основным компонентом комплексной терапии туберкулезного менингита у детей является химиотерапия с индивидуальным подходом к каждому конкретному больному с разработкой индивидуального режима лечения противотуберкулезными препаратами с учетом возраста ребенка, переносимости, наличия сопутствующей патологии, данных клинико-лабораторного и рентгенологического обследования, лекарственной устойчивости МБТ.

Специфическая терапия начинается сразу после установления диагноза, проводится длительно и непрерывно до клинического выздоровления от туберкулезного менингита. Введение препаратов в спинномозговой канал нецелесообразно, так как это никак не меняет течение даже тяжело протекающего менингита, чревато осложнениями и достаточно болезненно. Срок лечения специфическими химиопрепаратами не должен быть менее 9 месяцев и, как правило, не более 12 месяцев, то есть к тому времени, когда исчезают все менингеальные симптомы и санивируется ликвор.

Основными препаратами в комплексной терапии больных туберкулезным менингитом являются производные гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК): изониазид, метаизид или фтивазид, которые проходят гематоэнцефалический барьер и проникают в спинномозговую жидкость в бактериостатических концентрациях. Суточная доза основного из этих препаратов – изониазида (Н) составляет 15-20 мг из расчета на килограмм массы тела больного, доза 20 мг на килограмм показана детям раннего возраста.

В интенсивную фазу лечения изониазид вводят парентерально: внутривенно капельно в виде 0,2% свежеприготовленного раствора или внутримышечно в виде 10% раствора (препарат в ампулах).

Длительность парентерального введения изониазида зависит от динамики воспалительного процесса в мозговых оболочках и легких, составляя в среднем от 2 до 4 месяцев (первые 1-1,5 месяца в/в, а затем в/м). В дальнейшем изониазид назначают внутрь до конца основного курса лечения. Полихимиотерапия сочетается с патогенетическими и симптоматическими пособиями. В течение первых полутора месяцев лечения необходимо назначение кортикостероидов в дозе 0,5-0,7 мг/кг массы тела больного (в пересчете на преднизолон), дегидратационных и дезинтоксикационных растворов внутривенно капельно, по показаниям – мочегонных средств. Лечение изониазидом и рифампицином, особенно при парентеральном их введении, требует назначения гепатопротекторной терапии, и по нашим данным, в подобных случаях наиболее эффективен эссенциале. Сбалансированное витаминизированное питание, уход за кожным покровом и слизистыми, а также за функцией прямой кишки (профилактика запоров), являются необходимыми компонентами всегда индивидуализированного ведения больных с ТМО.

### Заключение

При появлении каких-либо жалоб и симптомов патологического состояния у ребенка, родители в первую очередь обращаются к специалистам первичной медико-санитарной службы. От того, насколько своевременно у пациента с менингитом педиатр введет в дифференциально-диагностический ряд туберкулез, зависит своевременность этиологической диагностики и начала специфического лечения заболевшего ребенка в условиях специализированного противотуберкулезного учреждения. Действия в соответствии с представленным алгоритмом позволяют педиатра по совокупности имеющихся данных заподозрить туберкулез, а фтизиатру – верифицировать диагноз и назначить адекватную терапию, приводящую, в случае назначения с первой декады, к полному клинико-неврологическому излечению.

**Список литературы**

1. Аксенова, В.А. Туберкулез у детей и подростков. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. / В.А. Аксенова, С.А. Стерликов, Е.М. Белиловский, А.Ю. Мушкин, И.Д. Данилова. – Москва : ООО «Издательство «Триада», 2011. – С. 94-110.
2. Гринберг, Л.М. Актуальные вопросы патологии и патоморфоза микобактериальных инфекций / Л.М. Гринберг, Д.А. Баранова, Д.Л. Кондрашов // Уральский медицинский журнал. Спец. Выпуск. – 2005. – С. 44-48.
3. Гринберг, Л.М. Актуальные вопросы патологии во фтизиатрии / Гринберг Л.М. // Актуальные вопросы лечения туберкулеза различных локализаций : сб. науч. трудов Всероссийской науч.-прак. конференции. – Санкт-Петербург, 2008. – С. 224-227.
4. Кобелева, Я.М. Летальные случаи туберкулеза у детей. Клинико-эпидемиологические данные / Я.М. Кобелева, Л.М. Гринберг, Ю.П. Чугаев, Н.Г. Камаева // Уральский медицинский журнал. –2011. -№1. – С. 72-76.
5. Киселева, Е.Л. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза мозговых оболочек / Е.Л. Киселева, Д.Н. Голубев // Пульмонология. Приложение. Сборник резюме XII национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2002. – С. 287.
6. Киселева, Е.Л. Особенности туберкулеза мозговых оболочек и центральной нервной системы у взрослых в современных условиях / Е.Л. Киселева, Ю.П. Чугаев // Материалы международного симпозиума «Медицина и охрана здоровья 2002». – Тюмень, 2002. – С. 30.
7. Филатов Н.Ф. Семиотика и диагностика детских болезней с приложением терапевтического указателя / Н.Ф. Филатов. – Б.м.: Б.и., 1905. -7-е изд. – 649 с.