УДК 616.831.9-002.5-053.3-07-035.7

М.Б. Дашо, С.А. Лишенюк, У.Б. Чуловська, Г.О. Литвин
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Аналіз причин недіагностованого за життя туберкульозного менінгоенцефаліту у дитини раннього віку

Проаналізовано випадок туберкульозного менінгоенцефаліту у дитини першого року життя на всіх етапах його розвитку — від туберкульозу легень до генералізованої форми з ураженням центральної нервової системи та причини, що призвели до пізньої (постлетальної) діагностики згаданого захворювання.

Ключові слова

Діти, туберкульозний менінгоенцефаліт, епідеміологічний анамнез, клінічна і лабораторна діагностика.

На сьогодні епідемічна ситуація щодо туберкульозу у дітей в нашій країні залишається складною. У структурі захворювання спостерігається збільшення частоти тяжких поширених і гостро прогресуючих форм туберкульозу [1, 8]. Пізня діагностика хвороби і відповідно несвоєчасне призначення етіотропної терапії призводять до розвитку ускладнень. Генералізація туберкульозної інфекції з ураженням ЦНС і мозкових оболонок є частою причиною летального завершення захворювання у дітей [2, 7]. Так, згідно з даними обласного патологоанатомічного бюро, за період 2005—2015 рр. у Львівській області від туберкульозного менінгоенцефаліту померло 10 дітей.

Мета роботи — з'ясувати об'єктивні і суб'єктивні обставини, що призвели до летального завершення хвороби у дитини віком 6,5 міс, хворої на туберкульозний менінгоенцефаліт.

Матеріали та методи

На підставі даних карт амбулаторно-поліклінічного спостереження та стаціонарного хворого проаналізовано летальний випадок захворювання на генералізовану форму туберкульозу у дитини першого року життя.

© М.Б. Дашо, С.А. Лишенюк, У.Б. Чуловська, Г.О. Литвин, 2017

Опис клінічного спостереження

Дитина Г., 6,5 міс, перебувала на стаціонарному лікування в обласній інфекційній лікарні від 11.05.2014 р. до 22.05.2014 р. з діагнозом: «гострий менінгоенцефаліт, пухлина головного мозку?, церебральна кома III ступеня, поліорганна недостатність».

Зі слів матері, епідеміологічний та сімейний анамнез не обтяжені. Інші діти в сім'ї здорові.

З анамнезу життя відомо, що дитина народжена від третьої доношеної (40 тиж) вагітності, третіх пологів (форма 112). Оцінка за шкалою Апгар — 8 балів. Отримала вакцинацію БЦЖ та проти вірусного гепатиту. Через місяць на місці БЦЖ-вакцинації з'явилася папула, яка в динаміці перетворилася на пустулу і в такому стані утримувалася до початку захворювання. Інші щеплення з невідомих причин не проводили.

З анамнезу хвороби відомо, що дитина захворіла у віці 5 міс, коли на тлі нормальної температури тіла з'явився кашель. Дільничний лікар діагностував гостру респіраторну вірусну інфекцію і амбулаторно призначив лікування амброксолом. Однак мати з приводу постійного сухого кашлю продовжувала лікувати дитину відхаркувальними засобами. Через місяць від початку захворювання у дитини підвищилася температура тіла до гіпертермічного рівня і виникли генералізовані тоніко-клонічні конвульсії. Госпіта-

лізована у соматичне відділення. З діагностичною і лікувальною метою зроблено люмбальну пункцію. Ліквор, який витікав під дещо підвищеним тиском, виявився інтактним. Загальний аналіз крові вказував на анемію та помірний нейтрофільний лейкоцитоз. З огляду на тяжкість стану, виразні неврологічні зміни (розлади свідомості, лівобічний геміпарез, який залишився після конвульсій), а також результати параклінічних тестів з метою діагностики проведено МРТ головного мозку. Виявлені зміни трактували як запальний процес. Тому після консультації в дитячого інфекціоніста дитину переведено в обласну інфекційну клінічну лікарню (ОІКЛ) з діагнозом: «гострий енцефаліт нез'ясованої етіології, судомний синдром, лівобічний геміпарез».

Бактеріоскопія та посіви ліквору, взятого під час першої люмбальної пункції у соматичному стаціонарі, виявилися безрезультатними. Зміни, виявлені у динаміці, а саме: низький плеоцитоз змішаного характеру (70 клітин: нейтрофільні гранулоцити — 53 %, лімфоцити — 47 %), підвищений рівень білка до 0,66 г/л за нормального рівня глюкози і хлоридів, на думку лікуючого лікаря, корелювали із результатом загального аналізу крові (Hb – 95 г/л;, L — $3{,}8 \cdot 10^9$ г/л, е — 2, п — 21, с — 41, л — 32, м –4; ШОЕ — 4 мм/год), і їх було трактовано як порушення вірусного походження. Також за даними об'єктивного обстеження у дитини запідозрено пневмонію, підтверджену рентгенологічно. З огляду на прогресування погіршення загального стану і неврологічного статусу, для подальшого обстеження і лікування дитину переведено в неврологічне відділення. Проведено електроенцефалографію, і типових осередків епілептичної активності не зареєстровано, діагностовано симптоматичну епілепсію на тлі вірусного енцефаліту. На цей час у хворої спостерігалася груба пірамідна недостатність у лівих кінцівках. Стан погіршувався: знову виникли фебрильна гарячка, конвульсії, додалися анізокорія, девіація язика вправо, непритомність та патологічне дихання за типом Чейна—Стокса з періодичними апное. Рентгенологічно виявлено негативну динаміку двобічної пневмонії.

У такому стані дитину повторно переведено у відділення реанімації та інтенсивної терапії ОІКЛ із діагнозом: «судомний синдром, набряк-набухання головного мозку, церебральна кома». На цей час у лікворі нормалізувався плеоцитоз ($11 \cdot 10^6$/л), зросла білково-клітинна дисоціація. Рівень білка у 10 разів перевищував верхню межу норми і становив 3,3 г/л. Як і під час попередніх досліджень, рівень глюкози в лікворі утримувався в межах норми. Призначені вірусологічні та серологічні дослідження дали негативні результати. Це дало змогу припустити пухлину мозку. В зв'язку з неможливістю через тяжкість загального стану провести контрольну МРТ головного мозку зроблено нейросонографію. Виявлено неоднорідність тканини головного мозку, розширення передніх рогів та III шлуночка.

Під час перебування у відділенні інтенсивної терапії і реанімації дитині проводили комплекс заходів патогенетичної і посиндромної терапії. Не раз консультовано окулістом, неврологом, нейрохірургом, пульмонологом, рекомендації яких виконували.

Через невизначеність етіології дитині призначено противірусну («Зовіракс»), а також антибактеріальну («Меронем») терапію. Проте стан прогресивно погіршувався, і на 11-ту добу перебування в ОІКЛ дитина померла. Клінічний діагноз: «гострий менінгоенцефаліт, пухлина головного мозку?, церебральна кома III ступеня, поліорганна недостатність». Діагнози клінічний і патологоанатомічний не збігаються. Під час патологоанатомічного дослідження діагностовано генералізований туберкульоз із ураженням обох легень (множинні міліарні туберкульозні вузлики), паратрахеальних, біфуркаційних та мезентеріальних лімфатичних вузлів, селезінки, головного мозку і мозкових оболонок. Природжений некласифікований імунодефіцит: гіпотрофія загруднинної залози (маса до 5 г).

Обговорення

З аналізу документації бачимо, що тривало захворювання у дитини 6 тиж. Протягом усього часу домінував сухий кашель. Попри стабільний кашель, на що вказувала мама, жодного додаткового дослідження на амбулаторному етапі не проводили. Препарати етіотропної дії не призначали. Причиною госпіталізації стало різке погіршення стану із розвитком тяжкої неврологічної симптоматики на тлі високої температури тіла. Клінічні вияви токсикозу зумовили припущення про інфекційну природу енцефалічної симптоматики, що, на думку медиків, підтверджувалося результатами дослідження ліквору та МРТ. Низький рівень змішаного плеоцитозу за помірного підвищення вмісту білка та стабільно нормального рівня глюкози на початковому етапі стаціонарного лікування трактували як ознаку вірусної нейроінфекції. Однак динаміка ліквороологічних досліджень (нормалізація плеоцитозу за значного підвищення рівня білка), результати МРТ і нейросонографії насторожили стосовно об'ємного процесу головного мозку. Зміни в легенях трактували як бактерійну пневмонію. На жаль, уже після смерті дитини під час розмови з матір'ю з'ясувалося, що батько хворіє на тубер-

кульоз легень. За інформацією фтизіатрів, у нього мультирезистентна форма захворювання, і він продовжує лікуватися. Дільничний лікар про це не знав, а мати дитини замовчувала дані про захворювання батька, не усвідомлюючи епідеміологічної важливості та цінності такої інформації для встановлення діагнозу. Попри двобічне ураження легень, на жодному з етапів стаціонарного лікування у лікарів не виникла думка про можливий туберкульоз. Імовірно, це пов'язано з тим, що дитина БЦЖ-вакцинована і в усіх дослідженнях ліквору рівень глюкози утримувався в межах норми.

Аналізуючи ситуацію із захворюваністю на туберкульоз, можна стверджувати, що тривалий проміжок часу (70—90-ті роки минулого століття) завдяки організованій специфічній профілактиці туберкульозу та ефективному його лікуванню випадків туберкульозного менінгіту не було [10]. Тому настороженість щодо можливості захворювання на цю небезпечну хворобу знизилася. Як відомо, за останніх два десятиліття загострилася проблема туберкульозу не тільки в Україні, зокрема і в Львівській області, а і в світі [9]. Підвищення захворюваності призвело до збільшення кількості хворих із тяжкими формами первинного туберкульозу і туберкульозного менінгіту у дітей. Брак у лікарів, навіть з великим стажем роботи, досвіду діагностики цього захворювання зумовлює гостру потребу в нагадуванні про цю проблему. Особливо важливі питання ранньої діагностики [4]. Найчастішою локалізацією туберкульозу ЦНС є туберкульозний менінгіт. Він виникає внаслідок дисемінації мікобактерії туберкульозу (МБТ) гематогенним шляхом за первинного локального осередку в легенях та прикореневих лімфовузлах, рідше — в кишечнику і мезентеріальних лімфовузлах. Саме такі первинні локалізації і виявлено у померлої дитини. Місцем реалізації інфекції внаслідок гематогенної дисемінації є відділи ЦНС з найряснішим кровопостачанням, де сповільнений кровообіг. Це сприяє осіданню МБТ. Такі капілярні мережі містяться передусім у м'якій і павутинній мозкових оболонках та внутрішньому каналі мозкового стовбура.

Розвиток туберкульозного процесу в ЦНС залежить насамперед від ступеня пошкодження гематоенцефалічного бар'єра. Цьому сприяють багато різних факторів, що спричинюють зниження неспецифічного імунного захисту (активність клітин сполучної тканини, фагоцитозу, захисної функції формених елементів крові). Також відомий вплив на організм соціально-побутових умов, харчування, частих захворювань, травм тощо.

Безсумнівну роль у порушенні гематоенцефалічного бар'єра у дітей раннього віку відіграють його вікова незрілість і ступінь тяжкості первинного туберкульозу. Однак судинний бар'єр сплетінь усе ж таки дуже стійкий і здебільшого зберігає свої функції, особливо якщо дисемінація невелика. Цим пояснюється той факт, що у хворих на туберкульоз дітей відносно рідко виникає туберкульозний менінгіт [10]. Та навіть за незначного пошкодження бар'єра в ліквор потрапляють МБТ і в разі переходу їх у субарахноїдальний простір уражаються оболонки, переважно м'яка, з первинною локалізацією на основі мозку [5]. У м'якій мозковій оболонці виникає інфільтрація з утворенням специфічних для туберкульозу епітеліоїдних і гігантських клітин, у яких містяться МБТ. Одночасно з'являється ексудат різного типу: серозний, фібринозний або змішаний. Буває й продуктивний процес з утворенням туберкульозних горбиків із казеозним розпадом. У разі туберкульозного процесу інфільтрується мозкова речовина навколо судин. У самій судині можуть формуватися тромби, тому мозкова речовина потерпає також від розладів живлення, що зумовлює розм'якшення відповідних ділянок мозку. Цим можна пояснити неоднорідність тканин, виявлену у хворого під час НСГ обстеження. У разі пізнього лікування або за його відсутності процес гостріше й раніше переходить із оболонок на ділянки речовини основи мозку, що виступають. Очевидно, саме такий патогенез розвитку захворювання спостерігався у померлої дитини. Зміни у цереброспінальній рідині набули характерних для об'ємного процесу ознак саме через розм'якшення ділянок речовини головного мозку, що було встановлено під час нейросонографії та МРТ.

Залишається відкритим питання про брак найважливішого диференціально-діагностичного критерію лабораторної діагностики при туберкульозі ЦНС, на який опираються практикуючі лікарі — зниження вмісту глюкози в спинномозковій рідині. За даними літератури, зниження згаданого параметра характерне для всіх бактерійних менінгітів [3, 12—14]. Проте нормальні показники глюкози в лікворі абсолютно не заперечують подібних діагнозів. У 50 % хворих на бактерійний, зокрема туберкульозний, при менінгіті може бути нормальний його рівень [6, 12, 13]. Тому цей параметр не може слугувати абсолютним критерієм вірогідності діагностики.

Зміни у лікворі при туберкульозному менінгіті мають доволі строкатий характер і можуть бути позбавлені класичних особливостей [11]. У більшості хворих плеоцитоз має змішаний лімфоцитарно-нейтрофільний характер. Це ха-

рактерно для міліарного туберкульозу з обсіменінням мозкових оболонок. Характерною особливістю клітинного складу ліквору є наявність, поряд із великою кількістю лімфоцитів, нейтрофільних гранулоцитів, моноцитів, макрофагів та гігантських лімфоцитів. Трактування показників ліквору нерідко залежить від досвіду персоналу лабораторій. За даними окремих авторів, 10 % мазків ліквору тлумачать неправильно навіть у країнах з високим розвитком медицини [13]. Доцільно нагадати, що бактеріоскопічне дослідження ліквору проводять шляхом забарвлення мазків лікворного осаду за методом Грама. У зв'язку з кислотостійкістю мікобактерій туберкульозу виявити їх за допомогою такого методу неможливо. І тільки за підозри стосовно туберкульозної етіології процесу мазок забарвлюють за методом Ціля—Нільсона.

Рівень білка при туберкульозному менінгіті підвищується до 2—3 г/л ще до появи плеоцитозу. Але частіше такі зміни наводять на думку про об'ємний процес ЦНС. У разі окремих форм туберкульозного менінгіту, який має обмежений характер горбикового процесу в фазу фібринозної інволюції і найчастіше локалізується в ділянці м'якої мозкової оболонки випуклої частини мозку і спаяної із відповідною зоною мозкової речовини, ліквор зазвичай інтактний. Очевидно, саме в такій стадії розвитку патологічного процесу було проведено першу люмбальну пункцію нашій хворій. Треба зауважити, що для інших бактерійних уражень ЦНС, зокрема пневмококового, також характерна виразна білково-клітинна дисоціація, за якої в лікворі випадає груба фібринозна плівка. Процес утворення її залежить від зміни альбуміново/глобулінового коефіцієнта на користь глобулінів (у нормі він становить 2 : 3, і вираховують його за виразністю реакцій Панді і Нонне — Аппельта). За даними деяких авторів, при туберкульозному менінгіті фібринозна плівка утворюється лише у 65 % хворих і має вигляд перевернутої ялинки [9, 11]. Отже, її наявність або відсутність також не може бути критерієм абсолютного підтвердження чи заперечення захворювання на туберкульоз ЦНС.

Таким чином, після аналізу ймовірних патогенетичних процесів ураження ЦНС став зрозумілим механізм патоморфологічних змін у згаданої дитини. З огляду на ураження лімфатичних вузлів грудної клітки і черевної порожнини, можна дійти висновку, що хвороба дебютувала типово для туберкульозу. Характерний клінічний вияв первинного туберкульозу — тривалий сухий кашель ігнорували як ознаку, за якої потрібне рентгенологічне дослідження органів грудної клітки. Недостатня настороженість щодо цієї небезпечної хвороби була однією з причин хибного трактування виявленого згодом двобічного ураження легень. Важливу роль при цьому відіграла відсутність інформації про хворобу батька. Очевидно, що ніхто глибинно про сімейний анамнез із матір'ю не розмовляв і на туберкульозі не акцентував. Інфікування туберкульозом відбулося у перші дні після народження, коли активні й пасивні антитіла проти туберкульозу, попри БЦЖ-вакцинацію, ще не утворилися. Тому інфікування реалізувалося в розвиток генералізованої форми хвороби з ураженням ЦНС. У хворої дитини не було найхарактерніших ознак туберкульозного ураження ЦНС: низького рівня глюкози, виразного лімфоцитарного плеолімфоцитозу. Тому динаміка лікворологічних змін із нормалізацією рівня плеоцитозу та значним підвищенням рівня білка призвели до хибної підозри на об'ємний процес головного мозку. Однак, попри сказане вище, за наявності відомостей про туберкульоз у сім'ї питання туберкульозу у дитини розглядали б значно швидше як найбільш ймовірне.

Висновки

1. Несвоєчасна діагностика туберкульозу у дітей раннього віку та брак специфічного лікування призводять до генералізації патологічного процесу і летального завершення хвороби.

2. Дані епідеміологічного анамнезу про контакт мають важливе значення для діагностики туберкульозу. Тому лікарі незалежно від клінічного профілю повинні цілеспрямовано опитувати пацієнтів про контакт із хворим на туберкульоз.

3. Особливістю перебігу туберкульозного менінгоенцефаліту у дітей є відсутність повного комплексу клінічних та параклінічних критеріїв, на які традиційно орієнтуються під час діагностики цього захворювання.

4. Повна або часткова відсутність комплексу основних критеріїв диктує потребу в популяризації відомих методів, зокрема ПЛР, і пошуку нових критеріїв діагностики туберкульозного менінгоенцефаліту у дітей.

5. Вкрай потрібно поліпшити координацію між протитуберкульозною службою та загальною медичною мережею для негайної поінформованості дільничних лікарів про хворих на туберкульоз і проведення протиепідемічних заходів з метою зменшення ризику інфікування інших членів сім'ї, зокрема дітей.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — М.Б. Дашо; збір і обробка матеріалу — С.А. Лишенюк, Г.О. Литвин; написання і редагування тексту — У.Б. Чуловська, М.Б. Дашо.

Список літератури

1. Білогорцева О.І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей в Україні та шляхи удосконалення надання протитуберкульозної допомоги дітям // Совр. педиатр. — 2014. — № 5 (61). — С. 22—26.
2. Дашо М.Б., Лишенюк С.А., Чуловська У.Б., Литвин Г.О. Труднощі і помилки диференційної діагностики при туберкульозному менінгоенцефаліті у дитини 6,5 місяців // Інфекційні хвороби. — 2016. — № 2 (84). — С. 87—91.
3. Джафарова К.А., Рашидова Ш.М., Раджабов Ф.М. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей и исходов бактериальных менингитов у детей разных возрастных групп // Совр. педиатр. — 2014. — № 4. — С. 31—34.
4. Миколишин Л.І., Піскур З.І. Організація виявлення та діагностики позагрудного туберкульозу у дітей: Навчальний посібник. — Львів: ЛНМУ, 2016. — 108 с.
5. Пиккель М.В. Влияние фазы и течения общего туберкулеза на развитие и клиническую симптоматику туберкулезного менингита // Пробл. борьбы с туберкулезом в Архангельской области. — Л., 1970. — С. 93—98.
6. Ракишева А.С., Репина Ю.В., Тулепова Г.Е. и др. Диагностика туберкулезного менингита в современных условиях // Medicine. — 2014 р. — № 12. — С. 93—96.
7. Речкіна О.О. Причини смертності від туберкульозу дітей в сучасних умовах // Укр. пульмонол. журн. — 2009. — № 3. — С. 10—13.
8. Речкіна О.О., Дебрецені К.Т., Крамарєв С.О., Горленко Ф.В. Туберкульоз у дітей в Україні. Проблеми і перспективи // Пробл. клін. педіатр. — 2013. — № 2 (20). — С. 56—59.
9. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Ільницький І.Г. Основи клінічної фтизіатрії: у 2 т. — Київ — Львів: Атлас, 2007. — 1168 с.
10. Янченко Е.Н., Греймер М.С. Туберкулез у детей и подростков: Руководство для врачей. — СПб: Гиппократ, 1999. — 336 с.
11. Bartzatt R. Tuberculosis infections of the central nervous system // Centr. Nerv. Syst. Agents Med. Chem. — 2011. — Vol. 11, N 4. — P. 321—327.
12. Nigrovic L.E., Kimia A.A., Shah S.S., Neuman M.I. Relationship between cerebrospinal fluid glucose and serum glucose // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 366, N 6. — P. 576—578.
13. Seehusen D.A., Reeves M.M., Fomin D.A. Analysis of cerebrospinal fluid // Am. Fam. Physician. — 2003. — Vol. 68. — P. 1103—1108.
14. Talan D.A. Bacterial cause of suspected meningitis cannot be safely excluded without cerebrospinal fluid analysis // Ann. Emerg. Med. — 2012. — Vol. 59, N 3. — P. 227—228.

М.Б. Дашо, С.А. Лышенюк, У.Б. Чуловская, Г.О. Лытвын
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Анализ причин недиагностированного при жизни туберкулезного менингоэнцефалита у ребенка раннего возвраста

Проанализировано случай туберкулезного менингоэнцефалита у ребенка первого года жизни на всех этапах его развития — от туберкулеза легких до генерализированной формы с поражением центральной нервной системы и причины, приведшие к поздней (постлетальной) диагностике данного заболевания.

Ключевые слова: дети, туберкулезный менингоэнцефалит, эпидемиологический анамнез, клиническая и лабораторная диагностика.

M.B. Dasho, S.A. Lyshenyuk, U.B. Chulovska, H.O. Lytvyn
Danylo Halytskiy Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Analysis of the causes of undiagnosed alive tuberculous meningoencephalitis in an infant

It was analyzed the case of tuberculous meningoencephalitis in the child's first year of life at all stages of its development — from the tuberculosis of lungs to a generalized form with a defeat of the central nervous system and cause, which led to the late (postletal) diagnosis of this disease.

Key words: children, tuberculous meningoencephalitis, epidemiological anamnesis, clinical and laboratory diagnosis.

Контактна інформація:

Дашо Марта Богданівна, к. мед. н., доц. кафедри дитячих інфекційних хвороб
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 54
Тел. (032) 236-84-81
E-mail: dashomarta@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 26 жовтня 2017 р.