

Винахід стосується медицини, зокрема фтизіатрії і може бути використаний у діагностиці туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту).

Туберкульозний менингіт (менингоенцефаліт) сьогодні, як і в минулі роки, є одним із найбільш важко діагностованих захворювань, свідченням чого є те, що своєчасне виявлення його спостерігається лише у 25-30% хворих (див. Корнетова Н. В. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы/Внелегочный туберкулез (под ред. Васильева А. В.) - СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. - С. 156-157).

Відомо що, без застосування антимікобактеріальних лікарських препаратів туберкульозний менингіт (менингоенцефаліт) в 100% випадків закінчується смертельно з перебігом хвороби 2-4 тижні (див. Ярош А. А. и соавт. Нервные болезни (под ред. проф. Яроша А. А.) - К.: Вища шк. Головное изд-во, 1985. - С. 239; Фещенко Ю. І. і співавт. Туберкулез поза-легеневої локалізації (за ред. Фещенко Ю. І., Ільницького І. Г.) - Київ: Логос, 1998. - С. 215). Окрім того, при своєчасному (до 10-го дня) виявленні туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту) і рано розпочатій антимікобактеріальній терапії найчастіше настає одужання (див. Иванюта О. М. и соавт. Туберкулезный менингоэнцефалит. - К.: Здоров'я, 1987. - С. 67; Корнетова Н. В. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы/Внелегочный туберкулез (под ред. Васильева А. В.) - СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. - С. 156-157).

Відомий спосіб діагностики туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту), що полягає у виявленні мікобактерій туберкульозу (МБТ) у лікворі (див. Корнетова Н. В. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы/Внелегочный туберкулез (под ред. Васильева А. В.) - СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. - С. 151).

Недоліками зазначеного способу діагностики туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту) є наступні:

- МБТ виявляються в лікворі досить рідко (<15%), переважно мікробіологічним методом, бо для отримання позитивного результату бактеріоскопічним методом за Цілем-Нільсеном потрібно наявність понад 5000 мікробних тіл в 1мл біологічного матеріалу;

- пізня поява колоній МБТ при посіві (не раніше 2-3 тижнів), а негативний результат визначається тільки через 3 місяці;

- при застосуванні бактеріологічного методу негативний результат отримують навіть при наявності в біологічному матеріалі нежиттєздатних МБТ.

Враховуючи складність лабораторного підтвердження туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту), клінічне обґрунтування діагнозу набуває особливого значення.

Найближчим за суттю до способу, що заявляється, є спосіб діагностики туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту), що полягає у проведенні пробної терапії (ex juvantibus) із застосуванням антимікобактеріальних препаратів, а саме ізоніазиду в поєднанні з етамбутолом або тіоацетазоном, і якщо підвищена температура тіла починає знижуватись уже протягом тижня, - діагностують менингіт (менингоенцефаліт) туберкульозної етіології. При цьому в пробній терапії не рекомендується призначати стрептоміцин або рифампіцин (див. J. Crofton, N. Home, F. Miller. Clinical Tuberculosis. - London: Macmillan press LTD, 1992.- P. 112).

Однак цей спосіб діагностики туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту) має низку наступних недоліків.

1. Недостатня точність діагностики, що може спостерігатись у таких випадках:

- нечутливості популяції МБТ у даного конкретного хворого до призначених препаратів пробної терапії (ізоніазиду й етамбутолу або тіоацетазону) і, як наслідок, - відсутності очікуваного ефекту від застосування пробної терапії, що крім того може мати фатальні наслідки для хворого;

- пов'язана з неможливістю використання таблетованих форм зазначених препаратів при багаторазових блюваннях або порушенні свідомості у хворого так само, як і при супутній патології органів травлення;

- наявності поєданого неспецифічного запалення оболонок мозку, легень тощо;

2. Несвоєчасна діагностика туберкульозної етіології менингіту (менингоенцефаліту) пов'язана з недостатньою інформативністю обраного діагностичного критерію - зниження підвищеної температури тіла на тлі пробної терапії, а саме:

- чітко не визначений початок проведення пробної терапії;

- обраний діагностичний критерій - це симптом загальноінтоксикаційного синдрому, що не є ключовим для діагностики менингіту (менингоенцефаліту);

- в ряді випадків спостерігається спонтанне зниження температури тіла при менингітах (менингоенцефалітах) нетуберкульозної етіології;

- неможливо скористатись зазначеним діагностичним критерієм у випадках, коли захворювання перебігає без підвищення температури тіла.

В основу винаходу поставлено завдання удосконалити спосіб діагностики туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту), в якому шляхом додаткового застосування піразинаміду та щонайменше двох антибіотиків широкого спектру дії з встановленою антимікобактеріальною активністю у пробній терапії, яка починається не пізніше 10-го дня від появи менингеального симптому з підозрою на туберкульозну етіологію, досягається підвищення точності та своєчасності діагностики туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту).

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі діагностики туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту), що полягає у проведенні пробної терапії із застосуванням антимікобактеріальних препаратів, згідно з винаходом, до пробної терапії додають піразинамід та щонайменше два антибіотики широкого спектру дії зі встановленою антимікобактеріальною активністю і при отриманні позитивної клінічної і лікворологічної динаміки діагностують туберкульозний менингіт (менингоенцефаліт).

В результаті проведеного нами дослідження встановлено, що за рахунок оптимізації режиму початкової пробної терапії, тобто до ізоніазиду з високою антимікобактеріальною активністю додають препарати з високою (рифампіцин) і середньою (стрептоміцин, піразинамід, офлоксацин) антимікобактеріальною активністю, підвищується точність клінічної верифікації діагнозу туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту). Крім того, обраний нами діагностичний критерій — отримання позитивної клінічної та лікворологічної динаміки на тлі пробної терапії є максимально інформативним, бо знижує смертність від туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту) за рахунок своєчасної діагностики цієї життєво небезпечної недуги.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Кожному хворому з підозрою на туберкульозну етіологію захворювання з моменту діагностування менінгіту (менінгоенцефаліту) до пробної терапії ізоніазидом, яку починають не пізніше 10-го дня від появи менінгеального симптому, додають піразинамід та щонайменше два антибіотики широкого спектру дії з встановленою антимікобактеріальною активністю, а саме рифампіцин і стрептоміцин, і при отриманні позитивної клінічної і лікворологічної динаміки діагностують туберкульозний менінгіт (менінгоенцефаліт).

Наводимо приклади здійснення способу.

Приклад 1 (за способом-прототипом). Хворий А., 21 рік, госпіталізований до протитуберкульозного стаціонару з діагнозом менінгоенцефаліт найвірогідніше туберкульозної етіології. Початок захворювання був гострим, спостерігалось підвищення температури тіла до 39°C, головний біль, слабкість. Дільничим терапевтом був діагностований грип і призначено лікування антибіотиками широкого спектру дії. Стан хворого погіршився: головний біль посилювався і став постійним, з'явилась нудота, виникло одноразове блювання, температура тіла зросла до 40°C. Був запідозрений черевний тиф і хворого госпіталізовано до інфекційного відділення, де підозра не підтвердилась. У зв'язку з виникненням менінгеальних знаків хворий був переведений до неврологічного відділення, де проводилось лікування цефтрином, загальнозміцнюючими та симптоматичними засобами. Незважаючи на лікування, стан хворого прогресивно погіршувався: поглибився менінгеальний симптомокомплекс, температура тіла утримувалась в межах 39-40°C, з'явилась дезорієнтація в місці та часі. Результат дослідження ліквору: тиск підвищений, рідина ксантохромна, клітин - 428х10⁶/л, білок - 1,65г/л, випала плівка фібрину, патогенна флора не виявлена. З підозрою на туберкульозний менінгоенцефаліт переведений до протитуберкульозного стаціонару. Від початку захворювання на момент госпіталізації хворого минуло 19 днів, а від виявлення менінгеальних симптомів - 11.

На момент госпіталізації пацієнта до протитуберкульозного стаціонару його стан був вкрай тяжким. Температура тіла 39°C, свідомість порушена - оглушення, неакуратний в ліжку, виражений менінгеальний синдром, парез III і VI пари черепних нервів зліва. Здійснено люмбальну пункцію: тиск ліквору підвищений, ліквор ксантохромний, плеоцитоз - 479х10⁶/л, білок - 3,3г/л, глюкоза - 2,11ммоль/л, реакція Панді - «++++», випала плівка, МБТ методом Ціля-Нільсена скопічно не виявлені, здійснено посів матеріалу на середовище Левенштейна-Йенсена. На рентгенограмі легень патологічних тіней не виявлено. Гемограма: лейкоцитів - 11400, п. - 10%, е. - 0%, с. - 77%, лімф. - 9%, м. - 4%, швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ) — 21мм/год.

Призначено пробну протитуберкульозну терапію: ізоніазид 10% - 6мл внутрішньовенно, етамбутол - 1,6г внутрішньо на тлі дезінтоксикаційних, протинабрякових і симптоматичних препаратів. Стан хворого продовжував погіршуватись. Фебрильна температура тіла стійко утримувалась.

Результат останнього дослідження ліквору: тиск підвищений, ліквор ксантохромний, плеоцитоз - 460х10⁶/л, білок - 3,0г/л, глюкоза - 1,98ммоль/л, реакція Панді - «++++», випала плівка, МБТ методом Ціля-Нільсена скопічно не виявлені. Здійснено повторний посів матеріалу на середовище Левенштейна-Йенсена.

Смерть хворого настала на 10 день перебування в протитуберкульозному стаціонарі, тобто на 21 день від появи менінгеальних знаків. Патологоанатомічний діагноз: базиллярний туберкульозний менінгоенцефаліт, набряк головного мозку, гіпостатична пневмонія і геморагічний інфаркт нижньої долі правої легені.

Через 6 тижнів з моменту першого посіву отримано позитивний результат - виявлено МБТ, а ще пізніше виявлена їх стійкість до ізоніазиду.

Приклад 2 (за способом-прототипом). Хворий С., 47 років, госпіталізований до інфекційної реанімації на 2-й день захворювання з діагнозом «серозний менінгіт на тлі хронічної ниркової недостатності II ст.».

На момент госпіталізації та протягом всього періоду перебування хворого в стаціонарі його стан був тяжким, сечовина в крові коливалась в межах 16,6-46,0ммоль/л, креатинін - 270-426мкмоль/л, але температура тіла зберігалась в межах норми.

При першій люмбальній пункції отримано безбарвну слабо мутну спинномозкову рідину (СМР). Позитивними були реакція Панді і Нонне-Аппельта, концентрація білка становила 0,71г/л, плеоцитоз - 188х10⁶/л, глюкоза - 2,4ммоль/л, хлор - 116,5ммоль/л. Патологічна флора, в тому числі МБТ, в СМР не виявлена.

У зв'язку з наростанням плеоцитозу (до 456 і 634х10⁶/л) і зниженням концентрації глюкози в СМР до 1,7 і 0,9ммоль/л та відсутністю клінічного ефекту від цефтріаксонотерапії було запідозрено туберкульозну етіологію менінгіту.

На 12 день від початку менінгеального синдрому було застосовано пробну терапію ізоніазидом і етамбутолом, проте вона виявилась неефективною. Хворий помер на 20-й день від початку туберкульозного менінгіту. Діагноз підтвердився патоморфологічно.

Приклад 3 (за способом, що заявляється). Хвора Г., 62 роки, госпіталізована на реанімаційне ліжко інфекційного стаціонару на 7-й день захворювання з порушенням свідомості з діагнозом менінгоенцефаліт. Захворювання розпочалось з підвищення температури тіла до 38-39°C, головного болю, інтенсивність якого наростала. На момент госпіталізації стан хворої важкий, пульс - 116 ударів на хвилину. Артеріальний кров'яний тиск (АКТ) - 140/80мм. рт. ст. Менінгеальний і енцефалітний синдроми виражені. Проведено люмбальну пункцію. Біохімічний та цитологічний аналіз ліквора показав відхилення від норми: реакція Панді - 2+, білок - 2,25г/л, плеоцитоз - 285х10⁶/л клітин, з них 85% лімфоцитів, глюкоза - 1,7ммоль/л. Було призначено інтенсивну пеніциліно- та дезінтоксикаційну й протинабрякову терапію. Повторні аналізи ліквору (двічі протягом 5 днів) вказували на туберкульозний характер процесу: білок - 1,67 і 1,8г/л, плеоцитоз - 300 і 141х10⁶/л, глюкоза - 1,6 і 0,8ммоль/л. Мікроскопія ліквору методом Ціля-Нільсена збудника туберкульозу не виявила, мікробіологічне дослідження також не виявило бактеріальної флори. У зв'язку з підозрою на туберкульозну етіологію захворювання на 10-й день від початку менінгеального синдрому розпочата пробна терапія (ex juvantibus), а саме: ізоніазид 0,6 + рифампіцин 0,6 + стрептоміцин 1,0 + піразинамід 1,5.

Після проведеної пробної терапії підвищена температура тіла знизилась до субфебрильної протягом тижня, стан хворої покращився на 17 день лікування, симптоми енцефалітного синдрому зникли і хвора в задовільному стані була переведена до інфекційного відділення, де продовжила призначене лікування.

Повторні дослідження ліквора на 22 і 35 день від появи менінгеального синдрому показали позитивну динаміку: плеоцитоз - відповідно 90 і 70х10⁶/л, білок - 1,5 і 1,2г/л і глюкоза - 1,0 і 1,6ммоль/л. Також відмічена

суттєва регресія менінгеального синдрому.

На підставі позитивної клінічної і лікворологічної динаміки від застосування пробної терапії з використанням ізоніазиду і піразинаміду та двох антибіотиків - рифампіцину і стрептоміцину протягом від 10-го до 35-го дня від появи менінгеального синдрому верифікована туберкульозна етіологія менінгоенцефаліту і хвора переведена до протитуберкульозного стаціонару для продовження лікування.

Приклад 4 (за способом, що заявляється). Хвора Д., 40 років, госпіталізована до інфекційного стаціонару на 4-й день захворювання з діагнозом «гострий менінгіт». Захворювання розпочалось головним болем, нудотою, блюванням. При об'єктивному обстеженні виявлена ригідність потиличних м'язів. Температура тіла - 37,1°C. Зроблено люмбальну пункцію. Під підвищеним тиском отримано прозору спинномозкову рідину. Осадові реакції Панді +, Нонне-Аппельта +,-. Концентрація білка - 0,66г/л, плеоцитоз - 64×10^6 /л, переважають лімфоцити. Бактеріоскопічно МБТ не виявлені.

Результати перших клінічних та лабораторних даних дослідження давали підстави думати про вірусне ураження м'яких оболонок мозку. Але зафіксоване в подальшому прогресування хвороби (на 6-й день з'явився позитивний симптом Керніга, порушилась функція III і IV пари черепних нервів, в СМР плеоцитоз зріс до 182×10^6 /л, випала ніжна плівка фібрину) могло свідчити і про туберкульозну етіологію запального процесу. Це було підставою на 9-й день від початку захворювання для застосування пробної терапії (ізоніазид + рифампіцин + стрептоміцин + піразинамід), що сприяло отриманню протягом одного місяця позитивної клінічної і лікворологічної динаміки. Хвора з діагнозом «туберкульозний менінгіт» переведена для подальшого лікування в туберкульозний стаціонар, звідки на 115-й день перебування виписана з позитивним клінічним ефектом.

Заявлений спосіб використаний у 26 (основна група) та у 26 хворих (контрольна група) на менінгіт і менінгоенцефаліт, які лікувались за способом - прототипом. Розподіл хворих в залежності від клінічної форми туберкульозу та інших показників наведені в табл.1.

Таблиця 1

Розподіл хворих в залежності від клінічної форми туберкульозу нервової системи з ураженням і без ураження легень та інших показників: заявлений спосіб (основна група) і прототип (контрольна група)

Клінічні форми туберкульозу нервової системи і легень та поєднаної патології	Групи хворих									
	основна, n=26					контрольна, n=26				
	всього хворих	з них				всього хворих	з них			
		1	2	3	4		1	2	3	4
Туберкульозний менінгоенцефаліт МБТ-, в поєднанні з туберкульозом легень, МБТ+	8*	3		3	1	9	4		4	
Туберкульозний менінгоенцефаліт, МБТ-	7*		1	3		6		1	2	1
Туберкульозний менінгоенцефаліт, МБТ-, в поєднанні з туберкульозом легень, МБТ-	3*			2		4		1	2	
Туберкульозний менінгіт, МБТ-	3*				1	2				1
Туберкульозний менінгіт, МБТ+	1*	1				1	1			
Туберкульозний менінгоенцефаліт, МБТ-, в поєднанні з туберкульозом легень, МБТ+	1*	1		1		1	1		1	
Туберкульозний менінгоенцефаліт, МБТ+, в поєднанні з позагоспітальною пневмонією	1*	1		1		1		1	1	
Туберкульозний менінгоенцефаліт, МБТ-, в поєднанні з нозокоміальною пневмонією	1*			1		1			1	
Менінгоенцефаліт туберкульозної, МБТ+ і бактеріальної (S. Pneumoniae, H. Influenzae, S. Haemolyticus) етіології в поєднанні з туберкульозом легень, МБТ+	1*	1		1		1	1		1	

Примітка.

*- різниця між аналогічним показником контрольної групи хворих недостовірною ($P > 0,05$).

1 - стійкість МБТ до ізоніазиду (Н) і (або) етамбутолу (Е).

2 - багаторазове блювання.

3 - сопор або кома.

4 - виразкова хвороба шлунка або 12-палої кишки, хронічний гастрит.

Зазначені основна і контрольна групи хворих не відрізнялись між собою за клінічними формами туберкульозу оболонок і речовини мозку, віково-статевими ознаками, що дозволяє коректно порівнювати основні результати дослідження.

Порівняльні результати розробленого способу і прототипу наведені в табл.2.

Таблиця 2

Порівняльна оцінка ефективності клінічної верифікації діагнозу туберкульозного менінгіту (менінгоенцефаліту) за заявленим способом (основна група хворих) і способом-прототипом (контрольна група хворих)

Фактори, які впливають на точність і своєчасність діагностики	Динаміка діагностичного критерію	
	Група хворих	
	основна, n=26	контрольна, n=26

	позитивна		негативна		позитивна		негативна	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Діагноз туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту):								
виявлений < 10 днів	16*	62,0±10,0	-	-	8	30,0±9,0	9	35,0±10,0
виявлений > 10 днів	6	23,0±8,0	4	15,0±7,0	2	8,0±5,0	7	27,0±9,0
Всього:	22*	85,0±7,0	4*	15,0±7,0	10	38,0±10,0	16	62,0±10,0
з них при наявності у хворих:								
- стійких МБТ до Н і (або) Е	7*	27,0±9,0	-	-	-	-	7	27,0±9,0
- станів, коли неможливо застосовувати таблетовані ліки	10*	38,0±10,0	2	8,0±5,0	2	8,0±5,0	6	23,0±9,0
- поєднаного неспецифічного менингіту або пневмонії	3	12,0±6,0	-	-	-	-	3	12,0±6,0
- нормальної температури тіла	2	8,0±5,0	2	8,0±5,0	-	-	-	-

Примітка.

*- різниця між аналогічним показником контрольної групи хворих достовірна ($P < 0,05$).

Н - ізоніазид.

Е - етамбутол.

Як видно з табл.2, діагноз туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту) за даними позитивної динаміки діагностичного критерію прижиттєве виявляється у 22 (85,0±7,0)% із 26 хворих основної групи і у 10 (38,0±10,0)% також із 26 - контрольної групи. Різниця між зазначеним показником основної групи та показником контрольної групи достовірна ($P < 0,05$). Аналогічна закономірність спостерігається і щодо частоти виявлення до 10 днів від початку цієї недуги. Так, туберкульозний менингіт (менингоенцефаліт) в зазначений термін прижиттєве виявляється у 16 (62,0±10,0)% хворих основної групи і у 8 (30,0±9,0)% - контрольної групи ($P < 0,05$). Крім того, також частіше прижиттєве виявляється зазначена недуга і в більш пізні терміни часу, а саме, після 11-го дня туберкульозний менингіт (менингоенцефаліт) клінічно вдається верифікувати у 6 (23,0±8,0)% хворих основної групи і у 2 (8,0±5,0)% - контрольної групи ($P > 0,05$).

Разом з тим, за даними негативної динаміки діагностичного критерію клінічна верифікація діагнозу туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту) ускладнюється або стає неможливою у 4 (15,0±7,0)% хворих основної групи і у 16 (62,0±10,0)% - контрольної групи ($P < 0,05$). У зазначених 20 хворих етіологія захворювання підтверджена наявністю МБТ у харкотинні при туберкульозі легень або патогістологічно на секції. З них протягом трьох тижнів померло 2 (8,0±5,0)% хворих основної групи і 12 (46,0±10,0)% - контрольної групи ($P < 0,05$). Причинами негативної динаміки діагностичного критерію є наступні: несвоєчасне виявлення (пізніше 11 дня) діагнозу туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту) у 4 (15,0±7,0)% хворих основної групи і у 7 (27,0±9,0)% - контрольної групи; наявність станів, коли стає неможливим застосування таблетованої форми антимікобактеріальних препаратів у 2 (8,0±5,0)% і 6 (23,0±9,0)%, відповідно. Крім того, у 7 (27,0±9,0)% і 3 (12,0±6,0)% хворих контрольної групи причиною були відповідно наявність стійких МБТ до ізоніазиду і (або) етамбутолу і поєднаний неспецифічний менингіт або пневмонія.

Отже, порівняно з прототипом, спосіб, що заявляється, дозволяє:

- підвищити в 2 рази точність клінічної верифікації діагнозу туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту) за рахунок, переважно оптимізації режиму пробної терапії, а саме, до ізоніазиду з високою антимікобактеріальною активністю додають препарати з високою (рифампіцин) і середньою (стрептоміцин, піразинамід, офлоксацин) антимікобактеріальною активністю;

- своєчасно діагностувати менингіт (менингоенцефаліт) туберкульозної етіології за рахунок використання найбільш інформативного діагностичного критерію, тобто при отриманні позитивної клінічної та лікворологічної динаміки на тлі чітко визначеного початку проведення пробної терапії, що зменшує в 6 разів число летальних наслідків.

Таким чином, спосіб діагностики туберкульозного менингіту (менингоенцефаліту), що заявляється, може бути рекомендований для застосування в закладах практичної охорони здоров'я, насамперед, фтизіатричного профілю.