



I. M. ПОЯСНИК

Івано-Франківський національний медичний університет

Глюкокортикоїди у лікуванні хворих із туберкульозним менінгітом — два боки однієї медалі (сучасні тенденції, клінічний випадок)

Кортикостероїди давно використовують як додаток до лікування туберкульозного менінгіту. Крім того, терапія глюкокортикоїдами є невід'ємною складовою ведення пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини, що зумовлено високою ефективністю цих препаратів щодо зниження активності захворювання. Імунологічні дефекти при системних захворюваннях сполучної тканини і висока сумарна доза кортикостероїдів призводять до активації латентної туберкульозної інфекції та швидкого розвитку захворювання при інфікуванні мікобактеріями туберкульозу.

Наведений клінічний випадок свідчить, що лікарі різних спеціальностей мають пам'ятати про ймовірність виникнення туберкульозного менінгіту у хворих з імуносупресією навіть за відсутності менінгальних симптомів (ригідність потиличних м'язів, симптом Керніга) на тлі глюкокортикоїдної терапії інших захворювань. Кортикостероїди слід призначати пацієнтам як ад'ювант до протитуберкульозної терапії (незважаючи на імуносупресивний вплив), але режим розробляють індивідуально залежно від тяжкості захворювання. Високу діагностичну цінність для встановлення діагнозу туберкульозного менінгіту має молекулярно-генетичний метод G-Хреп, який дає змогу не лише виявити *Mycobacterium tuberculosis* у лікворі протягом 2 год, а і визначити наявність множинної лікарської стійкості, що сприяє швидкому призначенню адекватної етіотропної терапії та запобігає розвитку тяжких неврологічних розладів і смерті. Нейровізуалізація має важливе значення для діагностики та спостереження ТБМ.

У випадках диференційної діагностики туберкульозного менінгіту слід утриматися від застосування препаратів широкого спектра дії з груп фторхінолонів та аміноглікозидів, оскільки це може призвести до несвоєчасного встановлення правильного діагнозу.

Ключові слова: туберкульозний менінгіт, змішане захворювання сполучної тканини, глюкокортикоїди.

Туберкульозний менінгіт (ТБМ) — це найчастіша форма туберкульозу центральної нервової системи. На неї припадає 5 % усіх випадків позалегенового туберкульозу [2]. Останніми роками збільшилася кількість дорослих із ТБМ внаслідок епідемії вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ) [10].

Установлення діагнозу ТБМ є проблемою. Пацієнти зазвичай мають незрозумілі симптоми менінгіту або менінгоенцефаліту, такі як субфебрильна температура, ригідність м'язів потилиці, звуко- та

світлобоязнь, зміни психічного стану. Часто виникають судоми, парези/паралегії, паралічі черепних нервів, кома [14]. Труднощі своєчасної діагностики специфічної етіології менінгіту полягають і в стертості характерних змін у лікворі, яка є найважливішим критерієм для діагностики ТБМ, оскільки хворі до встановлення етіології менінгіту отримують протизапальне лікування, зокрема антибактеріальні препарати, котрі мають туберкулостатичну активність (фторхінолони, аміноглікозиди), що ускладнює своєчасне встановлення діагнозу. Нерідко в лікворі визначають нормальні показники білка і глюкози.

© I. M. Поясник, 2019

Точний діагноз може підтвердити наявність бактерій (мікроскопія мазка ліквору, позитивна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) до туберкульозу або позитивна культура для *Mycobacterium tuberculosis*). Хоча діагностичне значення прямої мікроскопії може бути поліпшене більшою кількістю ліквору (рекомендовано 10 мл) і повторенням люмбальної пункції, успіх тесту залежить від багатьох чинників, зокрема досвіду лабораторії [17]. Для ТБМ характерні такі зміни ліквору: підвищення вмісту білка (від 0,6 до 2,0 г/л і вище), цитоз від 100 до 600 клітин. Плеоцитоз на початку хвороби буває змішаним — нейтрофільно-лімфоцитарним, у подальшому — з переважанням лімфоцитів, знижений порівняно з нормою рівень глюкози (норма — 2,50—3,89 ммоль/л) і хлоридів (норма — 120—130 ммоль/л), позитивні осадкові реакції Панді та Нонне—Апельта. У лікворі через 12—24 год у 30% пацієнтів утворюється ніжна павутиноподібна фібринова плівка [3].

Розроблено простий і швидкий діагностичний тест з використанням систем ампліфікації нуклеїнових кислот. G-Xpert MTB/RIF (Cepheid, США) — це автоматизована ПЛР з виявленням *M. tuberculosis* та її стійкості до рифампіцину протягом 2 год в одноразовому картридж-тесті. Цей тест схвалений ВООЗ і використовується в різних країнах. У декількох дослідженнях визначено точність G-Xpert щодо якості аналізу ліквору. Показано, що його специфічність постійно висока, а чутливість залежить від обсягу вибірки та поширеності туберкульозу. Нині цей тест є золотим стандартом [8, 9, 12, 20]. Однак чутливість аналізу G-Xpert нижча, оскільки основними вважають складові клінічної картини [8, 16]. Це підкреслює важливість початку лікування у хворих з типовою клінічною картиною та змінами в лікворі незалежно від результатів аналізу G-Xpert.

Комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку допомагають поліпшити оцінку, прогноз та менеджмент лікування ТБМ. Класичні знахідки включають: туберкульоми (які зазвичай рідко трапляються у дорослих), гідроцефалію, васкуліти та інфаркт мозку [15]. Старший вік, наявність інфаркту та гідроцефалії є предикторами незадовільного результату захворювання [13]. Парадоксальна еволюція визначається як погіршення існуючих уражень або поява нових уражень у пацієнтів з початковим поліпшенням після протитуберкульозної терапії. У більше ніж половини пацієнтів може виявитися парадоксальна нейровізуалізаційна реакція в різних формах: лептоменінгеальне накопичення, нові туберкульоми, збільшення існуючих туберкульом та нові інфаркти. Появу парадоксальних реакцій після початку лікування реєструють через 1—9 міс. Поява парадоксальних зображень часто пов'язана з парадоксальними клінічними виявами і вказує на потребу модифікації лікування. Незважаючи на те, що потрібно провести більше досліджень, ці дані свід-

чать, що початкова і подальша динаміка МРТ головного мозку є обов'язковою і дедалі частіше використовується під час лікування пацієнтів для оцінки його результату [21].

ТБМ класифікують за трьома ступенями тяжкості відповідно до сучасних клінічних критеріїв British Medical Research Council. Ступінь тяжкості I за шкалою коми Глазго (ШКГ) відповідає 15 балам (відсутність фокальної неврологічної симптоматики), ступінь II — 11—14 балам (фокальний неврологічний дефіцит), ступінь III — ≤ 10 балам. Важливе значення цієї класифікації полягає в тому, що вона дає змогу стратифікувати пацієнтів і прогнозувати наслідок захворювання [10].

Режим лікування, який триває 12 міс, у перші 2 міс передбачає призначення ізоніазиду, піразинаміду, рифампіцину та четвертого препарату (наприклад, етамбутолу) щоденно, у решту періоду — ізоніазиду та рифампіцину. Корекцію режиму лікування проводять залежно від результатів лікування та даних тесту медикаментозної чутливості [5].

Кортикостероїди давно використовують як додаток до протитуберкульозного лікування для зменшення запалення головного мозку і менінгеальних оболонок, смертності та залишкового неврологічного дефіциту в осіб, які вижили. Застосування цих препаратів є предметом дискусії. Однак нові дані свідчать про те, що кортикостероїди мають стати стандартом у лікуванні пацієнтів з ТБМ, принаймні ВІЛ-негативних осіб [17]. У нещодавно проведеному проспективному, рандомізованому, плацебоконтрольованому дослідженні показано, що додаткова кортикотерапія (з дексаметазоном) для лікування ТБМ знижує смертність серед пацієнтів віком понад 14 років, хоча не виявлено помітного впливу на комбіновану кінцеву точку смерті та інвалідність. Ефект кортикотерапії можна пояснити зменшенням запалення як системно, так і всередині центральної нервової системи. Зменшення продукування запального цитокіну в лікворі може погіршити діapedез нейтрофілів і моноклеарних клітин та запобігти смерті від васкуліт-індукованого інсульту та обструктивної гідроцефалії. Додатковим аргументом на користь вигоди для виживання, підтвердженим результатами дослідження, є зменшення тяжких побічних ефектів, зокрема потенційно смертельного клінічного гепатиту у пацієнтів, яких лікували дексаметазоном. Крім того, зменшення несприятливих подій зменшує кількість модифікацій схеми лікування і може бути додатковою причиною поліпшення загального виживання [15].

Кохранівський метааналіз семи досліджень, зокрема згаданого вище, показав подібні результати із загальним зменшенням ризику смерті (відносний ризик (ВР) 0,78; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,67—0,91; 1140 учасників). Дані про залишковий неврологічний дефіцит, отримані в трьох дослідженнях, свідчать про те, що кортикостероїди знижують ризик смерті або залишковий невроло-

гічний дефіцит (ВР 0,82; 95 % ДІ 0,70—0,97; 720 учасників). Схеми лікування кортикостероїдами відповідно до ступеня тяжкості захворювання наведено в таблиці [16].

Глюкокортикоїдна терапія (ГКТ) є невід’ємною складовою ведення пацієнтів зі змішаним захворюванням сполучної тканини (ЗЗСТ (синдром Шарпа)), що зумовлено високою ефективністю цих препаратів щодо зниження активності захворювання. Терапію призначають на тривалий термін, здебільшого — довічно [6].

Змішане захворювання сполучної тканини — клініко-імунологічний синдром системного ураження сполучної тканини, який виявляється поєднанням ознак склеродермії, дерматомиозиту, системного червоного вовчака, появою високого титру антитіл до ядерного антигену (розчинного ядерного рибонуклепротеїну U1, багатого на уродин (U1-RNP)), який належить до антигенів за грудниної залози [2]. Останніми роками до захворювань, ознаки яких можуть спостерігатися при синдромі Шарпа, віднесено також ювенільний ревматоїдний артрит та синдром Шегрена [1].

Велика поширеність туберкульозної інфекції у хворих із ЗЗСТ пояснюється не лише імунними порушеннями, а і застосуванням імуносупресивної

терапії, особливо у високих дозах [11]. Чинниками розвитку туберкульозного процесу у цих хворих є наявність латентної туберкульозної інфекції, тривалість ЗЗСТ і ураження нирок. Незважаючи на добре вивчені особливості коморбідності двох захворювань, характерна пізня діагностика туберкульозу внаслідок атипової локалізації та стертої клінічної картини на тлі ГКТ [4, 19].

При ЗЗСТ застосовують метод внутрішньовенного введення надвисоких доз (пульс-терапії) глюкокортикостероїдів, який ефективний у найтяжчих хворих. Володіючи вираженими протизапальними та імунорегуляторними ефектами пульс-терапія глюкокортикостероїдами впливає на систему цитокінів і фактор некрозу пухлини, значною мірою пригнічує транскрипцію генів металопротеїназ і ліпокортину, знижуючи вираженість запальних реакцій. Однак високі дози глюкокортикостероїдів можуть значно знизити фагоцитарну здатність клітин, уповільнити проліферацію сполучнотканинних елементів, порушити продукцію антитіл, посилити розпад білка та уповільнити його синтез [6]. Унаслідок такого впливу ГКТ на організм різко знижується опірність його до інфекції, що є не лише основним чинником ризику розвитку туберкульозу у цих хворих, а і призводить до гіподіагностики туберкульозу [11]. Туберкульозний процес, який перебігає в умовах зміненої реактивності організму під впливом глюкокортикостероїдів і тяжкого нетуберкульозного захворювання, характеризується своєрідністю клініко-морфологічної картини [7, 19], зокрема схильністю до активації латентного туберкульозу у внутрішньогрудних лімфатичних вузлах, гематогенним розсіюванням інфекції, казеозним некрозом вогнищ, незначним вмістом епітеліоїдних і гігантських клітин у туберкульозних горбках, сповільненим утворенням грануляційної і фіброзної тканини у вогнищах ураження. Тому проведення обстеження на наявність туберкульозу у пацієнтів із ЗЗСТ, особливо перед призначенням імуносупресивної терапії, є обов’язковим [6, 18].

Наводимо власний клінічний випадок ТБМ, який розвинувся на тлі синдрому Шарпа.

Пацієнтка Н., 1975 року народження, госпіталізована 07.08.2017 р. у діагностичне відділення обласного фтизіопульмонологічного центру зі скаргами на сухий кашель, задишку при фізичному навантаженні, біль у грудній клітці зліва, підвищення температури тіла до 39,5—40,0 °С, втрату маси тіла до 2—3 кг, пітливість, загальну слабкість, серцебиття, біль у нижніх кінцівках, суглобах, попереку.

Вважає себе хворою близько 1 року, коли з’явилося щоденне підвищення температури до 39,5 °С. Неодноразово обстежувалась у ревматолога в Інституті кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України. Проведено дообстеження (мультиспіральна комп’ютерна томографія органів грудної клітки, фібробронхоскопія, езофагогастроудоденоскопія, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, малого

Т а б л и ц я

Схеми кортикотерапії при туберкульозному менінгіті залежно від тяжкості захворювання за шкалою коми Глазго (внутрішньовенне призначення з переходом на пероральне)

	Термін, тиждень	Доза дексаметазону
I ступінь тяжкості	2 тижні	Внутрішньовенно
	1-й	0,3 мг/кг маси тіла на добу
	2-й	0,2 мг/кг маси тіла на добу
	4 тижні	<i>Per os</i>
	3-й	0,1 мг/кг маси тіла на добу
	4-й	3 мг/добу
II/III ступінь тяжкості	5-й	2 мг/добу
	6-й	1 мг/добу (потім зменшують)
	4 тижні	Внутрішньовенно
	1-й	0,4 мг/кг маси тіла на добу
	2-й	0,3 мг/кг маси тіла на добу
	3-й	0,2 мг/кг маси тіла на добу
	4-й	0,1 мг/кг маси тіла на добу
	4 тижні	<i>Per os</i>
	5-й	4 мг/добу
	6-й	3 мг/добу
	7-й	2 мг/добу
	8-й	1 мг/добу (потім зменшують)

таза, лімфатичних вузлів). Скерована для уточнення діагнозу в діагностичне відділення. В анамнезі (2005) — системна склеродермія. Приймає постійно медрол у дозі 16—32 мг. Із 2011 р. інвалід II групи з приводу зазначеного захворювання.

Хвора — нормостенік, шкірні покриви — блідо-рожеві, шкіра стягнута навколо рота. Язик обкладений білим налетом. Слизові блідо-рожеві, периферичні лімфовузли не пальпуються. Частота дихання — 15/хв. У легенях дихання везикулярне з жорстким відтінком. Тони серця — звучні, ритмічні. Пульс — 54 за 1 хв, артеріальний тиск — 90/60 мм рт.ст. Живіт при пальпації м'який, неболючий, симптом Пастернацького негативний з обох боків.

Установлено попередній діагноз «Дисемінований процес легень? Легенева недостатність I ступеня. Гіпертермічний синдром невідомої етіології».

Мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної клітки 31.07.2017 р.: дисеміноване ураження обох легень на ґрунті системного захворювання, медіастинальна лімфаденопатія. Комп'ютерно-томографічна динаміка негативна.

Рентгенографія органів грудної клітки 27.07.17 р.: двобічна інтерстиціальна пневмонія.

Електрокардіографія 07.08.17 р.: ритм синусовий, правильний, електрична вісь серця без відхилення. Переважання правого передсерця та шлуночка. Частота серцевих скорочень — 136 за 1 хв. Знижена біоелектрична активність міокарда.

УЗД плевральних синусів 07.08.17 р.: випоту в плевральних синусах не виявлено.

Ехокардіоскопія 07.08.17 р.: легенева гіпертензія (+). Перикард — норма. Фракція викиду — 55%.

УЗД лімфатичних вузлів 07.08.17 р.: зліва в надключичній ділянці лімфатичний вузол розміром 1,3×0,7 см, справа в аксиллярній ділянці лімфатичний вузол розміром 2,1×1,1 см, зліва в аксиллярній ділянці лімфатичний вузол розміром 1,7×0,7 см. Усі лімфатичні вузли зі збереженою кортико-медулярною диференціацією. Інші лімфатичні вузли не збільшені.

Реакція Вассермана (08.08.2017) негативна.

Група крові I, резус-фактор +.

Загальний аналіз крові 08.08.2017 р.: гемоглобін — 101 г/л, еритроцити — $3,1 \cdot 10^{12}$ /л, кольоровий показник — 0,97, лейкоцити — $12,6 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 50 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли — 14, сегментоядерні нейтрофіли — 77, еозинофіли — 0, лімфоцити — 7, моноцити — 2.

Біохімічний аналіз крові 08.08.2017 р.: сечовина — 7 ммоль/л, креатинін — 88,5 мкмоль/л, загальний білок — 71,4 г/л, аланінамінотрансфераза — 0,31 ммоль/(л·год), аспартатамінотрансфераза — 0,26 ммоль/(л·год).

Антитіла до ВІЛ 08.08.2017 р.: не виявлено.

Коагулограма 09.08.2017 р.: протромбіновий індекс — 82,35%, тромбіновий час — 15 с, міжнародне нормалізоване відношення — 1,26, гематокрит — 0,42.

ПЛР мокротиння на туберкульоз 01.08.2017 р. не виявлено.

Імунологічне обстеження 17.08.18 р.: імуноглобуліни (Ig) IgA — 9,04 г/л, IgM — 2,74 г/л, IgG — 33,3 г/л, циркулюючий імунний комплекс (ЦІК) 3% — 19 од., ЦІК 4% — 18 од., CD3 — 49%, CD4 — 30%, CD8 — 19%, CD16 — 15%, CD22 — 36%.

Бактеріоскопічне дослідження мокротиння 08.08.2017 р.: КСБ (–).

Рентгенографія органів грудної клітки 14.08.2017 р.: двобічна інтерстиціальна пневмонія (стадія розсмоктування).

УЗД плевральних синусів 14.08.2017 р.: випоту в плевральних синусах не виявлено. Інфільтрація легеневої тканини в нижніх частках обох легень.

У зв'язку зі скаргами на постійне підвищення температури тіла до 39,5 °С протягом останнього року, яке супроводжується головним болем, призначено консультацію невролога.

Невролог 14.08.2017 р.: скарги на підвищення температури тіла 38,0—39,5—40,0 °С протягом останнього року кожного дня. Зі слів медичного персоналу, протягом останніх 3 днів відзначено епізоди «непам'ятання», де хвора перебуває, періодично виникають слухові галюцинації, не впізнає родичів, періодично неправильно відповідає на запитання, погано орієнтується в просторі та часі. Неврологічний статус: очні щілини S < D, зіниці S = D, збережена пряма і зворотна реакція зіниць на світло, ослаблена конвергенція, рухи очних яблук у повному обсязі. Недостатність VII пари черепних нервів зліва за центральним типом, язик по середній лінії. Сухожилкові та періостальні рефлексії D > S з верхніх кінцівок, D і S з нижніх кінцівок — підсилені. Симптом Марінеску—Радовичі (+) з обох боків. Легкий правобічний геміпарез (з акцентом на праву верхню кінцівку). В позі Ромберга хиткість, пальце-носову пробу виконує з мимопопаданням справа і зліва. Симптом Штрюмпеля і Пуссеса (+) з обох боків. Менінгеальних симптомів на час огляду немає.

МРТ головного мозку з внутрішньовенним контрастуванням 15.08.2017 р.: відзначено накопичення контрастної речовини лептоменінгеально неоднорідно в обох півкулях головного мозку, більше виражене в базальних відділах справа. Ці зміни спостерігали в режимі T2-TIRM. Висновок: МР-картина може відповідати менінгіту. Лакунарні ішемічні інсульти в лівій лобній та правій тім'яній частках (підгострий період). Вогнищеві зміни білої речовини головного мозку (рисунк).

Проведено люмбальну пункцію.

Дослідження ліквору 17.08.2017 р.: рН 8,5, прозорий, білок — 2,64 г/л, реакція Панді ++++, глюкоза — 1,5 ммоль/л (глюкоза у крові — 4,3 ммоль/л), цитоз — 19 мкл, лімфоцити — 100%.

ПЛР ліквору 16.08.2017 р.: вірус Епштейна—Барр (EBV), мікобактерія туберкульозу (MT) — виявлено; токсоплазмоз, цитомегаловірус, герпес-вірус — не виявлено.

Імунологічне дослідження крові 17.08.2017 р.: IgA — 9,04 г/л, IgG — 33,3 г/л, IgM — 2,84 г/л, ЦІК 3% — 14 од., ЦІК 4% — 18 од., CD3 — 49%, CD4 — 30%, CD8 — 19%, CD16 — 15%, CD22 — 36%, імуно-регуляторний індекс — 1,9.

Консультація інфекціоніста 17.08.2017 р.: хронічна EBV-інфекція.

Консультація імунолога 17.08.2017 р.: вторинний імунодефіцит.

Рентгенографія органів грудної клітки 21.08.2017 р.: динаміку порівняно з 14.08.2017 р. не відзначено.

Результат бактеріологічного дослідження мокротиння від 08.08.2017 р.: культуральне дослідження (результат 30.08.2018 р.): 5 колоній, ВАСТЕС позитивний.

Стійкість до протитуберкульозних препаратів I ряду (E, S).

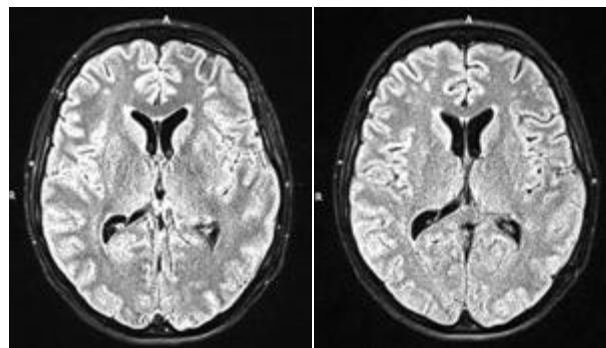


Рисунок. МРТ головного мозку з контрастуванням

G-Xpert MTB/RIF ліквору 08.08.2017 р.: молекулярно-генетичний тест — негативний.

Загальний аналіз крові 27.09.2017 р.: гемоглобін — 94 г/л, еритроцити — $2,91 \cdot 10^{12}$ /л, кольоровий показник — 0,97, лейкоцити — $10,2 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 18 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли — 4, сегментоядерні нейтрофіли — 79, еозинофіли — 1, лімфоцити — 9, моноцити — 7.

Дослідження ліквору 10.10.2017 р.: рН 8,3, прозорий, білок — 0,41 г/л, глюкоза — 2,3 ммоль/л, цитоз — 55 мкл.

ПЛР ліквору 10.10.2017 р.: EBV — не виявлено, МТ — не виявлено.

З огляду на результати люмбальної пункції, дані МРТ головного мозку з контрастуванням, тривалий перебіг захворювання (постійне підвищення температури тіла до 38—40 °С протягом року, головний біль) на тлі ЗЗСТ та імунodefіцитного стану неуточненого змішаного генезу (автоімунного, інфекційного) неврологом встановлено діагноз: Змішаний (туберкульозний та EBV (ПЛР ліквору до туберкульозу та EBV 16.08.2017 р.) менінгоенцефаліт, легкий правобічний геміпарез, помірні когнітивні розлади.

Фтизіатром призначено лікування: амікацин, левофлоксацин, етамбутол, рифампіцин, піразинамід.

Консиліум у складі фтизіатрів, невролога, ревматолога, інфекціоніста, імунолога 30.08.2017 р.:

Вперше діагностований (21.08.2017) туберкульоз легень (дисемінований), ускладнений менінгоенцефалітом Д-МБТ- М- МГ- К (+5 кол) Р I (E S) ГО кат 1 ког 3 (17 р). ЗЗСТ (синдром Шарпа), хронічний прогресивний перебіг, активність II, з виявами системної склеродермії, вторинного системного васкуліту з дифузним ураженням шкіри (індурація, гіперпігментація, набряк, «кисет»), генералізована дилатація поверхневих периферичних вен, суглобів (поліартрит), легень (дифузний пневмофіброз), серця (міокардіофіброз, пролапс мітрального клапана I ст. з регургітацією (+), структурні зміни мітрального клапана), шлунково-кишкового тракту (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, еритематозно-ексудативна гастродуоденопатія з підвищеною кислотністю, асоційована з хелікобактерною інфекцією, ерозивний бульбіт, дискінезія жовчних шляхів за спастичним типом, реактивний панкреатит, хронічний атонічний коліт), ПЕС (залізодофіцитна анемія легкого ступеня тяжкості, лімфаденопатія), нирок (хронічна хвороба нирок I стадії). Ускладнений пієлонефрит в стадії нестійкої ремісії. Хронічна EBV-інфекція. Змішаний (туберкульозний та EBV) (ПЛР ліквору до туберкульозу та EBV 16.08.2017 р.) менінгоенцефаліт, легкий правобічний геміпарез, помірні когнітивні розлади.

Проведено коригування лікування інтенсивної фази — H-0,3 R-0,6 Z-2,0 S- Mfx-0,4; фази продовження: H- R- E-.

До лікування додано церебралізін, Нейроксон, Нейромідин, Цитофлавін, Елфунат, Медрол у дозі 16 мг/добу з наступною корекцією дози залежно від динаміки процесу.

Конфлікту інтересів немає.

На тлі проведеного лікування на момент виписування зі стаціонару стан хворої поліпшився: купіровано головні болі, галюцинації відсутні, орієнтується в часі, просторі, власній особі, виконує правильно інструкції. Правобічний геміпарез відсутній, залишаються легкі когнітивні розлади.

Рентгенографія органів грудної клітки 17.10.17 р.: у динаміці відзначено наростання вогнищево-інфільтративних тіней у лівій легені, права — без динаміки.

Продовжує лікування в амбулаторних умовах за місцем проживання за схемою HRZMfx на тлі гепатопротекторів і вітамінів групи В. Загальний курс терапії — не менше 12 міс.

Рекомендовано провести МРТ головного мозку з контрастуванням через 3 міс після виписування зі стаціонару.

Наведений клінічний випадок ТБМ, який розвивався на тлі ЗЗСТ (як наслідок імуносупресивної ГКТ) свідчить про важкість діагностики та лікування цього захворювання, хоча подальше лікування ТБМ потребує продовження ГКТ у дозі, яка відповідає ступеню тяжкості захворювання (відсутність клінічних симптомів ТБМ, що підтверджено повторною ПЛР ліквору, в якому не виявлено МБТ, свідчить про позитивний ефект ГКТ).

Висновки

Лікарі різних спеціальностей мають пам'ятати про ймовірність виникнення ТБМ у хворих з імуносупресією навіть за відсутності менінгальних симптомів (ригідність потиличних м'язів, симптом Керніга) на тлі ГКТ інших захворювань.

Високу діагностичну цінність для встановлення діагнозу туберкульозного менінгіту має молекулярно-генетичний метод G-Xpert, який дає змогу не лише виявити *M. tuberculosis* у лікворі протягом 2 год, а і визначити наявність множинної лікарської стійкості, що сприяє швидкому призначенню адекватної етіотропної терапії та запобігає розвитку тяжких неврологічних розладів і смерті. Нейровізуалізація має важливе значення для діагностики та спостереження ТБМ.

Системні кортикостероїди слід призначати пацієнтам як ад'ювант до протитуберкульозної терапії. Режим розробляють індивідуально залежно від тяжкості захворювання. У випадках диференційної діагностики ТБМ при проведенні терапії слід утриматися від застосування препаратів широкого спектра дії з груп фторхінолонів та аміноглікозидів.

Перспективи подальших досліджень полягають у детальнішому вивченні особливостей перебігу ТБМ на тлі системних захворювань сполучної тканини на більших вибірках пацієнтів, які отримують ГКТ, та виділенні їх в окрему підгрупу, що потребує комбінованого підходу до лікування.

Література

1. Баранова А. А. Детская ревматология: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2002. — 336 с.
2. Белов Б. С., Соловьев С. К., Ключкина Н. Г. и др. Коморбидные инфекции у больных системной красной волчанкой: современное состояние проблемы // Научно-практическая ревматология. — 2016. — № 4. — С. 469—477.
3. Кастюкевич Л. И., Астапов А. А. Случай нетипичного течения туберкулезного менингоэнцефалита // Военная медицина. — 2014. — № 4. — С. 141—142.
4. Ключкина Н. Г. Проблема коморбидности при системной красной волчанке // РМЖ. — 2015. — № 7. — С. 370—374.
5. Наказ МОЗ України «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз» від 31.12.2014 р. № 620. — 171 с. <https://www.slideshare.net/ssuser3330b2/620-4092014>.
6. Филинюк О. В. Генерализованный туберкулез при системной красной волчанке на фоне пульс-терапии // Бюл. сибирской медицины. — 2017. — № 16. — С. 187—194.
7. Andrey D. O. Xpert W MTB / RIF assay sensitivity with different methods of CSF processing for the diagnosis of TB meningitis // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. — 2015. — N 19. — P. 1555—1556. doi.org/10.5588/ijtld.15.0556.
8. Denking C. M., Schumacher S. G., Boehme C. C. et al. Xpert MTB / RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Eur. Respir. J. — 2014. — N 44 (2). — P. 435—446.
9. Erdem H., Ozturk-Engin D., Elaldi N. et al. The microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: results of Haydarpaş a-1 study // Clin. Microbiol. Infect. — 2014. — N 20. — P. 600—608.
10. Jick S. S., Lieberman E. S., Rahman M. U., Choi H. K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis // Arthritis. Rheum. — 2006. — N 55 (1). — P. 19—26.
11. Morteza S. T., Karimi M. A. Central nervous system tuberculosis: an imaging-focused review of a reemerging disease // Hindawi Publishing Corporation Radiology Research and Practice. — 2015. — N 1—8. doi.org/10.1155/2015/202806.
12. Nhu N. T., Heemskerck D., Thu do D. A. et al. Evaluation of Gene Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis // J. Clin. Microbiol. — 2014. — N 52. — P. 226—233.
13. Patel V. B., Theron G., Lenders L. et al. Diagnostic accuracy of quantitative PCR (Xpert MTB / RIF) for tuberculous meningitis in a high burden setting: A prospective study // PLoS Med. — 2013. — N 10. — P. 1—13.
14. Peng T., Zhou Y., Li J. et al. Detection of Delta-like 1 ligand for the diagnosis of tuberculous meningitis: An effective and rapid diagnostic method // J. Int. Med. Res. — 2014. — N 42. — P. 728—736.
15. Prasad K., Singh M. B., Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2016. — N 28. — P. 1—64. doi.org/10.1002/14651858.
16. Sanaz L., Janssens J. P., Adler D. Tuberculous meningitis, What's new? // J. Neuroinfect. Dis. — 2017. — N 8. — P. 2—6.
17. Shekhawat S. D., Purohit H. J., Taori G. M. et al. Evaluation of host Hsp (s) as potential biomarkers for the diagnosis of tuberculous meningitis // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2016. — N 140. — P. 47—51.
18. Suchin R. Tuberculous meningitis in an immunocompetent host: A case report // Am. J. Case Rep. — 2016. — N 17. — P. 977—981.
19. Tan J. L., Sudzilla N., Alwi M. B. Rare clinical presentation of Tuberculous meningitis: a case report // Malays J. Med. Sci. — 2017. — N 24 (5). — P. 119—123. doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.14.
20. Török M. E. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment // Br. Med. Bull. — N 113 (1). — P. 117—131.
21. Wasay M., Farooq S., Khawaja Z. A. et al. Cerebral infarction and tuberculoma in central nervous system tuberculosis: frequency and prognostic implications // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2014. — N 85. — P. 1260—1264.

И. М. ПОЯСНЫК

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Глюкокортикоиды в лечении больных с туберкулезным менингитом — две стороны одной медали (современные тенденции, клинический случай)

Кортикостероиды давно используют как дополнение к лечению туберкулезного менингита. Кроме того, терапия глюкокортикоидами является неотъемлемой составляющей ведения пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, что обусловлено высокой эффективностью этих препаратов в отношении снижения активности заболевания. Иммунологические дефекты при системных заболеваниях соединительной ткани и высокая суммарная доза кортикостероидов приводят к активации латентной туберкулезной инфекции и быстрому развитию заболевания при инфицировании микобактериями туберкулеза.

Приведенный клинический случай свидетельствует, что врачи разных специальностей должны помнить о вероятности возникновения туберкулезного менингита у больных с иммуносупрессией даже при отсутствии менингеальных симптомов (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига) на фоне употребления глюкокортикоидов для лечения других заболеваний. Кортикостероиды следует назначать пациентам как адьювант к противотуберкулезной терапии (несмотря на иммуносупрессивное влияние), но режим разрабатывают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания. Высокую диагностическую ценность для установления диагноза туберкулезного менингита имеет молекулярно-генетический метод G-Xpert, который позволяет не только выявить *Mycobacterium tuberculosis* в ликворе в течение 2 ч, но и определить наличие множественной лекарственной устойчивости, способствует быстрому назначению адекватной этиотропной терапии и предотвращает развитие тяжелых неврологических расстройств и смерти. Нейровизуализация имеет важное значение для диагностики и наблюдения туберкулезного менингита.

В случаях дифференциальной диагностики туберкулезного менингита следует воздержаться от применения препаратов широкого спектра действия из групп фторхинолонов и аминогликозидов, поскольку это может привести к несвоевременному установлению правильного диагноза.

Ключевые слова: туберкулезный менингит, смешанное заболевание соединительной ткани, глюкокортикоиды.

I. M. POIASNYK

Ivano-Frankivsk National Medical University

Glucocorticoids in the treatment of patients with tuberculous meningitis — two sides of one medal (current trends, clinical case)

Corticosteroids have long been used as an adjunct to the treatment of tuberculous meningitis. In addition, glucocorticoid therapy is an integral aspect of the management of patients with systemic connective tissue diseases, which is due to the high effectiveness of these drugs in reducing disease activity. Immunological defects in systemic connective tissue diseases, a high total dose of corticosteroids in therapy cause the activation of latent *tuberculosis* infection and the rapid development of the disease when infected with mycobacterium *tuberculosis*.

The results of presented clinical case have shown that doctors of different specialties should be tuned to the probability of developing tuberculous meningitis in patients with immunosuppression, even in the absence of meningeal symptoms (rigidity of the occipital muscles, the symptom of Kernig) against the background of the use of glucocorticoids in the treatment of other diseases. At the same time, corticosteroids should be prescribed to patients as an adjuvant for anti-TB therapy (despite immunosuppressive effects), but the regimen should be developed for each patient according to the individual severity of the disease. A molecular genetic method G-Xpert demonstrated considerable molecular diagnostic value for the diagnosis of tuberculous meningitis. The method allows not only detect *Mycobacterium tuberculosis* in the cerebrospinal fluid in 2 hours but also determine the presence of multiple drug resistance, which contributes to the immediate administration of adequate etiotropic therapy which prevents the development of severe neurological disorders and death. Neuroimaging is essential for the diagnosis and monitoring of tuberculous meningitis.

In cases of differential diagnosis of tuberculous meningitis, physicians should refrain from using broad-spectrum drugs from fluoroquinolones and aminoglycosides, as this may cause untimely detection of a correct diagnosis.

Key words: tuberculous meningitis, mixed connective tissue disease, glucocorticoids.