

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И ИСХОДЫ ТУБЕРКУЛЁЗНОГО МЕНИНГИТА В АРМЕНИИ

Е. П. СТАМБОЛЦЯН, М. Д. САФАРЯН, А. К. УЛУМЯН

TUBERCULOUS MENINGITIS IN ARMENIA: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PATTERN, AND OUTCOMES

Ye. P. STAMBOLTSYAN, M. D. SAFARYAN, A. K. ULUMYAN

Республиканский противотуберкулёзный диспансер МЗ РА, Ереван

Изучены статистические данные по динамике туберкулёзного менингита (ТМ) в Республике Армения за 16 лет (1992-2007 гг.) по двум 8-летним периодам – половозрастная, клиническая структура и исходы заболевания у 74 больных, лечившихся в детском и внелёгочном отделениях Республиканского противотуберкулёзного диспансера с 1998 по 2007 г. Установлены значительный рост ТМ у взрослых во II периоде и снижение у детей (в 1,9 раза). Общее число заболевших составило 131 (в I периоде – 66, во II – 65), на 10^5 населения показатель повысился с 0,2 до 0,4 в 2007 г., т. е. в 2 раза. Среди взрослых преобладали мужчины (80 %), среди детей – девочки (69,0%). По возрастным категориям среди детей преобладали препубертатный (7-13) и ранний (0-3) периоды, среди взрослых – юношеский (18-21) и старшая возрастная группы (36-65). В клинической структуре наблюдали в 54,1% менингоэнцефалит, чаще у детей (65,6%), чем у взрослых (48,9%). В 51,5% отмечали сочетание с другими формами туберкулёза, чаще у детей (65,6%), чем у взрослых (48,9%). Из сочетанных поражений у детей преобладал милиарный туберкулёз, у взрослых – генерализованные формы. Летальность составила 28,4% (21 человек). Из умерших 13 (61,9%) человек скончались в течение первых дней и месяца после поступления. Основными причинами летального исхода было позднее выявление болезни. Отягощающими факторами среди детей были также отсутствие или некачественность вакцинации при рождении, внутрисемейный контакт.

Ключевые слова: эпидемиология, клиническая структура, исход, туберкулёзный менингит.

The authors studied statistical data on the trend in the incidence of tuberculous meningitis (TM) in the Republic of Armenia over 16 years (1992-2007) by two 8-year periods: namely, the data on the gender-, age-related, clinical pattern, and the outcomes of the disease in 74 patients treated in the pediatric and extrapulmonary units of the republican tuberculosis dispensary in 1998 to 2007. There was a considerable rise in the incidence of TM in adults in the second period and its decrease in children (by 1.9 times). The total number of the patients was 131 (66 and 65 in the first and second periods, respectively) per 10^5 population: the rate increased from 0.2 to 0.4 (i.e. 2-fold) in 2007. There was a preponderance of males (80%) among the adults and girls (69%) among the children. TM was prevalent in the prepubertal (7-13 years) and early (0-3 years) age groups among the children and in the old (36-65 years) age one. Clinically, meningoencephalitis was observed in 54.1% of cases, more frequently in the children (65.6%) than in the adults (48.9%). TM concurrent with other forms of tuberculosis was seen in 51.5%, more commonly in the children (65.6%) than in the adults (48.9%). Out of the concurrent lesions, military tuberculosis and generalized forms were predominant in the children and adults, respectively. Mortality was 28.4% (21 dead patients). Of the deceased, 13 (61.9%) patients died within the first 24 hour and the first month after admission. The principal cause of death was late detection of the disease. In children, the aggravating factors were also none or inefficacious vaccination at birth, as well as intrafamily contact.

Key words: epidemiology, clinical pattern, outcomes, tuberculous meningitis.

В связи с ростом за последние 10-15 лет генерализованных форм туберкулёза, одним из проявлений которых является туберкулёз ЦНС и мозговых оболочек, представляет интерес изучение этой проблемы в отдельных регионах. По данным ряда авторов [1-6], за последние полтора десятилетия отмечаются рост доли туберкулёзного менингита (ТМ) среди всех выявленных больных почти в два раза, повышение летальности. По образному выражению V. Cojocarin et al. [7], ТМ является «стражем» эпидемии туберкулёза.

Цель – изучить динамику заболеваемости ТМ в Армении, клиническую структуру и исходы заболевания.

Материалы и методы

Проанализированы годовые отчёты противотуберкулёзных учреждений (формы № 33 и 61б с разделением на два 8-летних периода), а также медицинская документация 74 больных ТМ (29 детей и 45 взрослых, 45 – мужского пола, 29 – женского), лечившихся в стационаре

РПТД (детском и внелёгочном отделениях) с 1998 по 2007 г. Кроме общеклинических исследований, всем больным проведена люмбальная пункция с последующим исследованием ликвора на микобактерии туберкулёза (МБТ), цитоз, белки, реакцию Панди, сахар, хлориды, определением «паутинообразной плёнки». В трудных диагностических случаях проводили КТ головного мозга, МБТ определяли методом ПЦР и иммуноглобулинов в крови. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 с использованием критериев Стьюдента и χ^2 .

Результаты и обсуждение

За изученный 16-летний период в Республике заболел ТМ 131 человек, в том числе в I периоде – 66, во II – 65. Из них 67 детей (0-18 лет) и 64 взрослых. Показатель заболеваемости ТМ повысился в 2 раза – с 0,2 до 0,4 на 10^5 населения.

Динамика заболеваемости за исследуемый период отдельно для детей и взрослых представ-

лена в табл. 1, из которой видно, что в первые два года исследования (1992-1993 гг.) ни одного взрослого среди заболевших ТМ не было, а начи-

ная с 1998 г. их число периодически превышало число заболевших детей. Особенно заметно это преобладание в 2007 г. (12 взрослых и 1 ребёнок).

Таблица 1

Динамика числа заболеваний туберкулёзным менингитом по годам (абс.)

Возрастные группы	Годы															
	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Дети	6	9	3	5	7	9	1	3	0	6	5	5	4	3	3	1
Взрослые	0	0	2	4	4	3	5	5	1	7	2	6	7	0	3	12
Всего	6	9	5	9	11	12	6	8	1	13	7	11	11	3	6	13

Рост заболеваемости взрослых подтверждается и при анализе возрастной структуры заболевших по двум 8-летним периодам, представленной на рис. 1. Статистическое сравнение значимости изменений числа заболеваний во втором периоде

по сравнению с первым показывает значимое уменьшение для детей и увеличение для взрослых в 1,9 раза ($p = 0,059$, т. е. с надёжностью 94%) и отсутствие значимого изменения суммарного числа заболеваний ($p = 0,2959$).

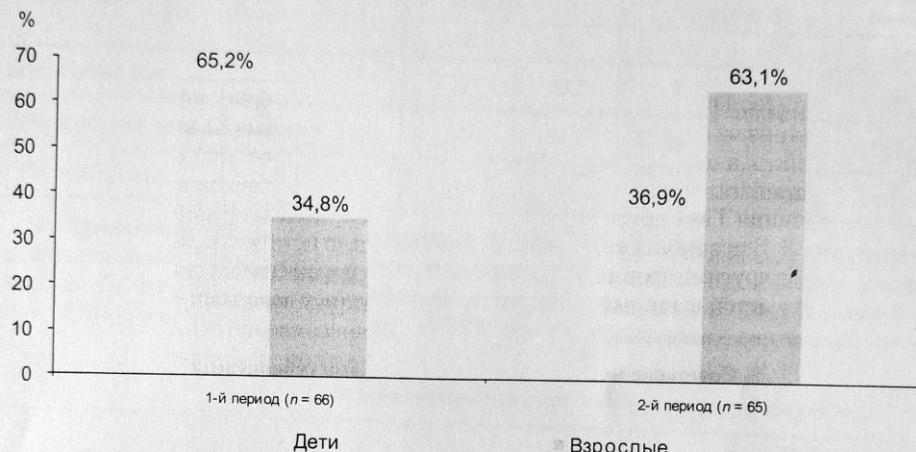


Рис. 1. Доля заболевших туберкулёзным менингитом по периодам

Как видно из рисунка, если в первом периоде значительно преобладали дети (65,2%), то во втором периоде – взрослые (63,1%).

Половозрастная структура более подробно изучена у лечившихся в стационаре 74 больных (рис. 2). Отмечено значительное преобладание

мужчин (82,2%, $p < 0,05$), однако только среди взрослых (80%), среди же детей – девочек (69%). Из возрастных категорий среди детей преобладают препубертатный (7-13) и ранний (0-3) периоды, среди взрослых – юношеский (18-21) и старшая возрастная группа (36-65 лет).

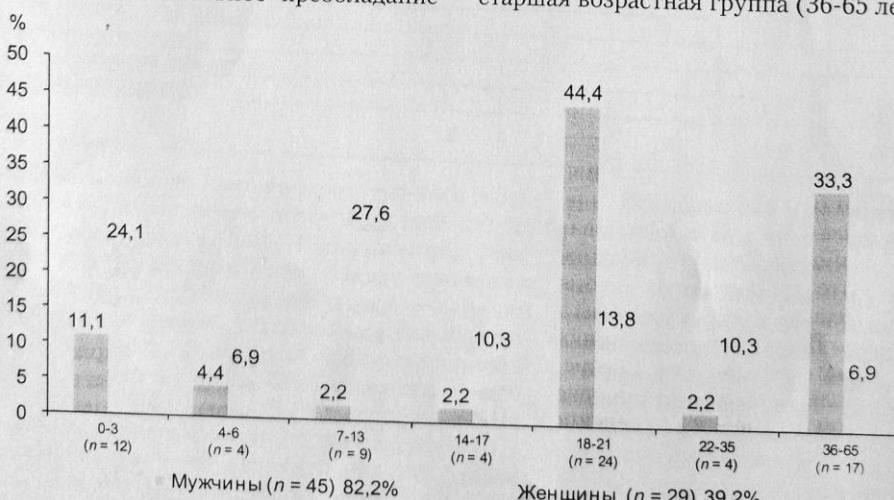


Рис. 2. Половозрастная структура заболевших туберкулёзным менингитом по данным стационара

Средний возраст заболевших составил 22,7 года, в том числе среди детей – 6,5, взрослых – 28,9.

Более трети заболевших детей (41,4%) были в раннем возрасте – 0-3 года, что объясняется наличием внутрисемейного контакта и дефектами вакцинации. Так, среди них контакт был установлен у 83,3; 58,3% детей или не были вакцинированы или вакцинация не была эффективной (отсутствовали рубочки). Среди всех детей эти показатели составляли соответственно 48,3 и 72,4%.

В табл. 2 приведена клиническая структура

заболевания по данным стационара. Итак, как у детей, так и у взрослых значительный процент составляла наиболее тяжёлая форма ТМ – менингоэнцефалит, что наблюдали в последние годы и другие авторы [3, 4, 6]. Среди детей эту форму наблюдали чаще (65,6%), чем у взрослых (48,9%). При этом у 5 детей имелось сочетание с миелитом. В единичных случаях наблюдали поражение мозга: у одного ребёнка – туберкулёма мозга, у троих взрослых – диссеминация туберкулёзных очагов в мозговой ткани.

Таблица 2

Клинические формы туберкулёза ЦНС

Формы ТЦНС	В том числе						<i>p</i>
	Всего (n = 74)		Дети (n = 29)		Взрослые (n = 45)		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Базиллярный ТМ	30	40,5	9	31	20	44,4	0,267 > 0,05
Туберкулёзный менингоэнцефалит	40	54,1	19	65,6	22	48,9	0,155 > 0,05
Туберкулёз мозга	4	5,4	1	3,4	3	6,7	0,46 > 0,05

Распределение сочетания ТМ с другими формами представлено в табл. 3. В целом число больных, у которых ТМ сочетался с другими формами, составило 51,5%, в том числе у детей чаще – 65,6%, чем у

взрослых – 42,2%. Различие этих процентных отношений статистически значимо (*p* < 0,05). Из сочетанных поражений у детей преобладал милиарный туберкулёз, у взрослых – генерализованные формы.

Таблица 3

Сочетание менингита с другими формами туберкулёза

Формы туберкулёза, сочетающиеся с ТМ	Всего (n = 74)		В том числе				<i>p</i>
	Абс.	%	Дети (n = 29)	Взрослые (n = 45)	Абс.	%	
Генерализованный туберкулёз с поражением нескольких органов	9	12,2	2	6,9	7	15,6	0,26 > 0,05
Милиарный туберкулёз лёгких	7	9,5	6	20,7	1	2,2	0,008 < 0,05
Туберкулёзный первичный комплекс	4	5,4	4	13,8	-	-	-
Туберкулёз внутргрудных лимфоузлов	4	5,4	4	13,8	-	-	-
Диссеминированный туберкулёз	5	6,8	2	6,9	3	6,7	-
Очаговый туберкулёз	6	8,1	-	-	6	13,3	-
Инфильтративный туберкулёз	2	2,7	-	-	2	4,4	-
Эксудативный плеврит	1	1,4	1	3,4	-	-	-
Всего	38	51,5	19	65,6	19	42,2	0,47 < 0,05

Из особенностей клинического течения и состава ликвора следует отметить преобладание острого и подострого начала (67,0%). Положительная реакция на туберкулиновую пробу Манту отмечена в 52,2% случаев, что свидетельствует о наличии отрицательной анергии у почти половины обследованных больных. Выпадение «паутинообразной плёнки» отмечено у 48,3%, МБТ в ликворе обнаружены лишь у 19 больных (25,7%), в основном методом посева, в одном случае – с применением ПЦР. Осложнения в виде двигательных нарушений наблюдали только у 10 (34,5%) детей, у 4 (13,8%) детей имелась гидроцефалия, подтверждённая компьютерной томографией.

Повышенный плеоцитоз наблюдали у всех больных, в том числе более 1000/3 у 27,0%, увеличение уровня белка – у 64,8%, резко положительную реакцию Панди – у 45,9%, преобладание лимфоцитарного состава жидкости имело место у подавляющего числа больных (86,0%), снижение сахара и хлоридов – у 60,8%.

Все больные лечились с применением 4-5 препаратов I ряда (у детей до 3 лет этамбутол заменили стрептомицином).

Средняя продолжительность лечения была больше, чем у больных лёгочным туберкулёзом, и составила от 9 мес. до года в зависимости от тяжести процесса.

В табл. 4 представлены результаты лечения и исходы заболевания. Как видно из таблицы, клиническое выздоровление наблюдали у 54,1% боль-

ных. Улучшение с наличием тех или иных осложнений и остаточных изменений отмечали у 17,6%, чаще у детей (24,1%), чем у взрослых (13,3%).

Таблица 4

Результаты лечения туберкулёзного менингита и исходы заболевания

Возрастные группы	Результаты лечения, исходы					
	Клиническое выздоровление		Улучшение		Смерть	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Дети (n = 49)	14	48,3	7	24,1	8	27,6
Взрослые (n = 45)	26	57,8	6	13,3	13	28,9
Всего (n = 74)	40	54,1	13	17,6	21	28,4
p		0,402 > 0,05		0,226 > 0,05		0,9262 > 0,05

Общая летальность составила 28,4% (21 больной), в том числе среди взрослых (28,9%), среди детей (27,6%). Разница статистически не значима ($p > 0,05$).

Из 8 умерших детей 5 были раннего возраста (0-3) и скончались в течение первых недель после поступления, имели внутрисемейный контакт и не были вакцинированы. Из 13 умерших взрослых в течение первых дней умерли 8 человек, из них один поступил в состоянии комы. Таким образом, 13 умерших из 21 (61,9%) скончались в течение первого месяца после поступления в стационар, что среди всех наблюдавшихся нами больных составило 17,6%. Основными причинами смерти были позднее выявление болезни, генерализация процесса и тяжёлая интоксикация с полиорганной недостаточностью.

Выводы

1. В условиях напряжённой эпидемической ситуации по туберкулёзу в Армении за последние 16 лет наблюдается рост туберкулёзного менингита в 2 раза – с 0,2 до 0,4 на 10⁵ населения за счёт увеличения случаев заболевания среди взрослых.

2. На клиническом материале по полу отмечается преобладание среди взрослых мужского (80,0%), среди детей – женского (69,0%) пола.

3. Из возрастных категорий среди детей преобладают препубертатный (7-13) и ранний (0-3) периоды, среди взрослых – юношеский (18-21) и старшая возрастная группа (36-55 лет).

4. Из отягощающих факторов у детей важную роль играли внутрисемейный контакт, отсутствие или неэффективность вакцинации, генерализация процесса и позднее выявление болезни в обеих возрастных группах.

5. В клинической структуре туберкулёза ЦНС более чем в половине случаев наблюдали наиболее тяжёлую форму – менингоэнцефалит (54,1%) – с преобладанием его среди детей (65,6%).

6. Сочетание с другими формами туберкулёза имело место в 51,5%, чаще у детей (65,5 %), чем у

взрослых (42,2%). Из сочетанных поражений у детей преобладал милиарный туберкулёз, у взрослых – генерализованные формы.

7. В результате лечения по стратегии DOTS полное клиническое выздоровление констатировано у 54,1%. Летальность составила 28,4%, из них 61,9% скончались в течение первых дней и месяца после поступления в стационар, что свидетельствует о позднем выявлении болезни.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Сафарян М. Д.

ЗАО Республиканский противотуберкулёзный диспансер,
директор.

Тел.: (022) 2-04-48.

ЛИТЕРАТУРА

- Береснева Р. Е., Суменкова О. Н. Туберкулёз мозговых оболочек и центральной нервной системы // Туберкулёз в России. Мат-лы VIII Рос. съезда фтизиатров. – М. – 2007. – С. 339.
- Деконенко Е. П. Туберкулёз нервной системы // Неврологический журнал. – М. – 2002. – № 5. – С. 4-9.
- Елуфимова Ф. В. Туберкулёз мозговых оболочек и центральной нервной системы у детей // Пробл. туб. – М. – 2005. – № 1. – С. 3-9.
- Зимина В. Н., Луговая Н. В., Устюжанина Е. А. Течение ТМ у взрослых // Туберкулёз в России. Мат-лы VIII Рос. съезда фтизиатров. – М. – 2007. – С. 339-340.
- Мухамедов К. С., Бабаматова Х. У., Джурбаева М. Х., Матчинов А. Б. Клиническое течение и исходы ТМ // Туберкулёз в России. Мат-лы VIII Рос. съезда фтизиатров. – М. – 2007. – С. 341-342.
- Убайдуллаев А. М., Ташкулатова Ф. К. Клиническое течение и диагностика ТМ // Туберкулёз в России. Мат-лы VIII Рос. съезда фтизиатров. – М. – 2007. – С. 342-343.
- Cojocarin V., Arbore A.S., Bodin S. TB meningitis in children 0-14 years. Sentinel for TB epidemic // Europ. Respir. j. – 2006 – Vol. 28. – Supple 50. – P. 1035.

Поступила 04.05.08