

Tuberkuliozinis meningitas: literatūros apžvalga ir keturi klinikiniai atvejai

G. Samušytė*
D. Steponavičienė**
A. Juosponytė*
A. Mickienė***

*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Neurologijos klinika

**Kauno klinikinė ligoninė

***Kauno klinikinė ligoninė;
Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Infekcinių ligų klinika

Santrauka. Nors plaučių pažeidimas yra dažniausia tuberkuliozės forma, ši infekcija gali pažeisti bet kurią organizmo sistemą. Centrinės nervų sistemos tuberkuliozė sudaro nedidelę dalį visų aktyvios ligos atvejų, tačiau tai yra viena sunkiausių tuberkuliozės formų, kuri lemia mirtį ar sunkius liekamuosius reiškinius pusei ja sirgusių asmenų. Nespecifiniai ligos simptomai, nepakankamai jautrūs ir ilgai trunkantys bakteriologiniai tyrimai sunkina greitą ligos diagnostiką, o vėlai pradėtas prieštuberkuliozinis gydymas yra vienas pagrindinių blogos prognozės veiksnių. Didelė problema yra didėjantis tuberkuliozės mikobakterijų atsparumas vaistams.

Šiame straipsnyje pateikiama literatūros apžvalga ir naujausios tuberkuliozinio meningito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, aprašomi 4 tuberkuliozinio meningito atvejai, gydyti Kauno 2-ojoje klinikinėje ligoninėje 2007–2009 m.

Raktažodžiai: tuberkuliozinis meningitas, suaugusieji, diagnostika, gydymas, dauginis atsparumas vaistams.

Neurologijos seminarai 2011; 15(49): 165–174

ĮVADAS

Sergamumas tuberkulioze (TB) Lietuvoje 2009 m. buvo 50,22 iš 100 000 gyventojų, iš viso šalyje užregistruota daugiau nei 5700 asmenų, sergančių TB [1]. Nors pagrindinė TB forma yra plaučių tuberkuliozė, ši liga gali pažeisti bet kurią organizmo sistemą, imituodama kitus infekcinius ir neinfekcinius susirgimus.

Centrinės nervų sistemos (CNS) TB sudaro tik apie 1 % visų aktyvios TB atvejų, tačiau tai yra viena sunkiausių ekstrapulmoninių ligos formų, sąlygojanti letalią išėitį arba įvairaus sunkumo neurologinius pažeidimus pusei ja sirgusių asmenų [2, 3]. Tuberkuliozės mikobakterijos į CNS patenka hematogeninės diseminacijos būdu iš pirminio plaučių židinio, sudarydamos smulkius židinius galvos ir nugaros smegenyse po švelniuojančiu dangalu ir ependima, kurie žinomi nuo 1933 m. ir vadinami Rich'o židiniiais [4]. Jeigu TB mikobakterijos reaktyvuojasi, CNS pažeidimas gali būti dvejopas: židiniams trūkus, sukėlėjai patenka į likvorą ir sukelia tuberkuliozinį meningitą (TBM) arba jiems didėjant susiformuoja CNS tuberkuliozės be me-

ningito požymių [5]. Didžiausią TB reaktyvacijos riziką turi imunosupresyvūs asmenys, ypač infekuoti žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV). Alkoholizmas, cukrinis diabetas, onkologinės ligos, ilgalaikis gydymas gliukokortikoidais (GKK) ir tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitoriais taip pat yra labai svarbūs CNS tuberkuliozės rizikos veiksniai [6].

Vėlai pradėtas prieštuberkuliozinis gydymas yra vienas svarbiausių blogos CNS TB prognozės rizikos veiksnių [3, 7]. Todėl ypač svarbu kuo anksčiau įtarti šią ligą. Deja, greitą CNS TB diagnostiką sunkina daugelis veiksnių: liga pasireiškia nespecifiniais simptomais, bakteriologiniai tyrimai nėra pakankamai jautrūs ir trunka ilgai, o radiologinių tyrimų vertė dažniausiai yra tik pagalbinė. Todėl gydymą beveik visada tenka pradėti empiriškai.

Šiame straipsnyje pateikiama literatūros apžvalga ir naujausios tuberkuliozinio meningito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, aprašomi 4 tuberkuliozinio meningito atvejai, gydyti Kauno 2-ojoje klinikinėje ligoninėje 2007–2009 m.

LITERATŪROS APŽVALGA

TBM gali pasireikšti nespecifiniais simptomais – galvos skausmu ir karščiavimu, arba tipiškais bakterinio meningoencefalito požymiais su židinine neurologinėmis simptomomis.

Adresas:

Mickienė Aukse
LSMU MA Infekcinių ligų klinika,
Baltijos pr. 120, LT-47116 Kaunas, Lietuva
Tel./faks. 370 37 362350
El. paštas amickiene@yahoo.com

tika, sąmonės sutrikimu ir koma. Pagal Britų medicinos tyrimų tarybos (angl. *British Medical Research Council*) klinikinius kriterijus, TBM skirstomas į tris stadijas: 1) normali sąmonė, židininės simptomatikos nėra; 2) dezorientacija, pritemusi sąmonė (Glasgow komos skalė (GKS) 14–10 balų) su ar be židininės simptomatikos arba normali sąmonė ir židininiai simptomai; 3) sąmonės būklė pagal GKS mažiau nei 10 balų su ar be židininį simptomų [8].

Dažniausi TBM požymiai pateikti 1 lentelėje. Prodrominiame periode ligonius dažniausiai vargina nespecifiniai simptomai: galvos skausmas, karščiavimas, pykinimas, svorio kritimas [9]. Į gydytoją pacientai kreipiasi vidutiniškai 12–29 ligos dieną (nuo 1 d. iki 9 mėn. nuo ligos pradžios) [10, 11]. Beveik pusei besikreipiančiųjų liga jau būna toli pažengusi, t. y. nustatoma 3 stadija [3, 10–12]. Psichikos ir elgesio sutrikimų, tokių kaip sujaudinimas, dirglumas, apatija, haliucinacijos, pasitaiko 40 % pacientų [10]. 30 % sergančiųjų TBM išsivysto išeminiai galvos smegenų infarktai, dažniausiai vidinės kapsulės ir pamato branduolių srityje [13, 14].

Limfocitinė pleocitozė, padidėjęs baltymo ir sumažėjęs gliukozės kiekis yra būdingiausi likvoro pokyčiai TBM metu [3, 7, 10, 11]. Ligos pradžioje 20–25 % pacientų smegenų skystyje vyrauja neutrofilai, tačiau po keleto dienų paprastai įvyksta limfocitinė transformacija [10, 15]. Daliai pacientų neutrofilai pradeda vyrauti likvoro pradėjus prieštuberkuliozinį gydymą. Tai yra patognominis TBM požymis [16]. 95 % atvejų gliukozės kiekis likvoroje būna mažesnis nei 50 % kraujo gliukozės kiekio.

RAL nustatymas mikroskopuojant Ziehl-Neelsen'o būdu dažytą likvoro tepinėlį yra svarbiausias greitos TBM diagnostikos metodas. Deja, jo jautrumas siekia tik 20 % [10, 17, 18]. Atliekant kartotines juosmenines punkcijas, mikroskopijos dėl RAL jautrumas padidėja iki 37–87 % [19, 20]. 2003 m. Thwaites su kolegomis nustatė, jog TBM mikroskopinės diagnostikos sėkmė yra susijusi su tiriamo likvoro kiekiu ir mikroskopijos trukme: bent 30 minučių trukmės 6 ml ir didesnio likvoro kiekio mikroskopija reikšmingai pagerina šio metodo jautrumą [21].

Teigiamas likvoro pasėlis yra auksinis TBM diagnostikos standartas, tačiau šis metodas yra lėtas. Pasėlio kietose terpėse rezultatai gaunami po 8 savaičių. Nors pusiau automatinės radiometrinės sistemos (Bactec 460) ar automatinės nuolatinio stebėjimo sistemos (Bactec MGIT-960, MB/BacT ir kt.) paspartina tyrimo rezultatus, mikobakterijų augimas registruojamas tik po 11–14 dienų, o jautrumo antibiotikams nustatymas užtrunka dar 8–11 dienų [22]. Taigi, sprendimas skirti prieštuberkuliozinį gydymą turi būti priimamas nelaukiant likvoro pasėlio rezultato.

Pradėjus taikyti nukleorūgščių amplifikaciją (NA), tikėtasi, jog ji taps vienas svarbiausių ir tiksliausių greitos TB diagnostikos metodų. Palyginus su bakteriologiniais tyrimais, NA trunka daug trumpiau (keletą valandų), jais nustatomos unikaliai tik *Mycobacterium tuberculosis* būdingos nukleorūgščių sekos, o sukėlėjus galima aptikti net ir esant labai mažam jų kiekiui tiriamojoje medžiagoje. Taigi, tikėtasi, kad šie tyrimo metodai bus itin jautrūs ir specifiški.

1 lentelė. TBM simptomų dažnis suaugusiesiems [3, 10, 24]

Simptomai	Dažnis (%)
Galvos skausmas	50–92
Karščiavimas	57–91
Vėmimas	30–81
Fotofobija	5–10
Apetito netekimas	55–80
Sprando raumenų rigidiškumas	40–91
Dezorientacija	10–28
Koma	22–46
Galvos nervų paralyžius	19–31
III nervo paralyžius	5–15
VI nervo paralyžius	30–40
VII nervo paralyžius	10–20
Hemiparezė	5–33
Paraparezė	5–10
Traukuliai	5–17

NA metodų diagnostinės vertės TBM metu metaanalizės duomenimis, šis tyrimo metodas pasižymi dideliu specifiskumu (98 %), tačiau jo jautrumas pernelyg mažas (56 %), kad klinikinėje praktikoje galėtų pakeisti bakteriologinius tyrimus [23]. Teigiamu NA tyrimu galima patvirtinti, tačiau neigiamu tyrimu negalima atmesti TBM diagnozės.

Apie 50 % pacientų, sergančių TBM, plaučių rentgenogramoje stebimi pokyčiai, būdingi aktyviai ar persirgtai TB [24]. KT tyrimu jie nustatomi dar dažniau [25].

TBM ir jo komplikacijų diagnostikai svarbūs galvos KT ir BMR. Būdingiausi TBM KT požymiai yra hidrocefalija ir kontrastinę medžiagą kaupiantys eksudatai galvos smegenų pamato srityje [26, 27]. Tuberkulioma ar išemijos židiniai ligos pradžioje randami iki 20 % pacientų [28, 29]. TBM studijose vaikams nustatyta, kad kontrastinės medžiagos kaupimo bazaliniuose dangaluose ir tuberkulios ar abiejų šių radinių jautrumas diagnozuojant TBM siekia 89 %, specifiskumas – 100 % [30]. Šimtaprocentinio specifiskumo TBM požymis yra bazalinių cisternų hiperdensinis signalas KT, atliktose be intraveninio kontrastavimo [31]. Tačiau pokyčiai galvos smegenų KT TBM sergantiems vaikams yra dvigubai dažnesni nei suaugusiesiems [26], o vyresnio amžiaus pacientams KT radinių TBM metu nėra arba jie yra netipiški [32].

Subtendoriniams ir ankstyviems pažeidimams nustatyti BMR yra jautresnis metodas už KT [33]. Nemažai daliai pacientų, sergančių TBM, būna išeminių smegenų kamieno pažeidimų, kurie sunkiai vizualizuojami KT, bet aptinkami BMR [33].

Odos tuberkulino mėginys būna teigiamas 10–50 % CNS TB sergančių pacientų [5]. Gama interferono testai yra tikslesni nei odos tuberkulino mėginys latentinei TB nustatyti [34], tačiau jų jautrumas aktyvios CNS TB metu siekia tik 50–62,5 % [35, 36]. Britų infektologų draugijos (angl. *British Infection Society*) 2009 m. TBM diagnostikos ir gydymo rekomendacijose nurodoma, jog odos tu-

2 lentelė. TBM diagnostikos kriterijai pagal 2009 m. tarptautinės TBM ekspertų darbo grupės rekomendacijas [37]

Klinikiniai kriterijai (maksimalus balų skaičius – 6)	Balai
Simptomų trukmė > 5 d.	4
Sisteminiai TB požymiai (svorio kritimas, naktinis prakaitavimas, ilgiau nei 2 sav. trunkantis kosulys)	2
Kontaktas su plaučių TB sergančiu asmeniu per pastaruosius metus arba teigiamas tuberkulino odos mėginys arba gama interferono testas (tik vaikams < 10 m.)	2
Židininė neurologinė simptomatika (išskyrus galvos nervų pažeidimą)	1
Galvos nervų pažeidimas	1
Sąmonės sutrikimas	1
Likvoro kriterijai (maksimalus balų skaičius – 4)	
Skaidrus	1
Citozė $10\text{--}500 \times 10^6/l$	1
Limfocitų dominavimas (> 50 %)	1
Baltymas > 1 g/l	1
Gliukozės likvoro / kraujyje santykis < 50 % arba gliukozės koncentracija likvoro < 2,2 mmol/l	1
Radiologiniai kriterijai (maksimalus balų skaičius – 4)	
Hidrocefalija	1
Kontrastinės medžiagos kaupimas bazaliniuose dangaluose	1
Tuberkulioma	2
Galvos smegenų infarktas	1
Hiperintensinis bazalinių dangalų signalas iki kontrastavimo	2
Ekstrameninginės TB požymiai (maksimalus balų skaičius – 4)	
Aktyvios TB požymiai krūtinės ląstos rentgenogramoje: TB = 2, miliarinė TB = 4	2/4
Ne CNS TB požymiai KT, BMR, ultragarsiniame tyrime	2
RAL radimas arba teigiamas <i>Mycobacterium tuberculosis</i> pasėlis iš skreplių, limfmazgių punkto, skrandžio išplovų, šlapimo, kraujo ar kitos tiriamosios medžiagos	4
Teigiamas <i>M. tuberculosis</i> NAT kitų organizmo sistemų tiriamojoje medžiagoje	4

berkulino mėginys ir gama interferono testas gali suteikti informacijos apie buvusią sąlytį su TB infekcija, tačiau dėl mažo jautrumo ir specifiškumo aktyviai ligai diagnozuoti jų rezultatus reikėtų interpretuoti itin atsargiai [5].

Siekiant palengvinti sprendimą pradėti empirinį TBM gydymą klinikinėje praktikoje, yra nustatyti neabejotino, tikėtino ir galimo TBM diagnostiniai kriterijai [37]. Neabejotinas TBM nustatomas esant klinikiniams ligos simptomams (2 lentelė) ir nustačius TB mikobakterijas likvoro mikroskopija, pasėliu, NA testu arba radus RAL bei TB būdingų histologinių pokyčių biopsinėje ar autopsijos medžiagoje. Tikėtinas ir galimas TBM nustatomas atsižvelgiant į klinikinius simptomus bei diagnostinių balų skaičių (2 lentelė). Tikėtinas TBM esant 10 balų (jeigu nėra galimybės atlikti galvos smegenų radiologinį tyrimą) arba 12 (kai atliktas galvos smegenų radiologinis tyrimas), galimas – esant 6–9 balams (kai nėra galimybių atlikti galvos smegenų radiologinį tyrimą) arba 6–11 balų (kai atliktas galvos smegenų radiologinis tyrimas).

Kadangi vėlai pradėtas gydymas nuo TB yra vienas pagrindinių blogos TBM prognozės veiksnių, vaistus nuo TB reikia skirti vos tik įtarus ligą, nelaukiant bakteriologinio patvirtinimo [3, 7]. Negavus greito atsako į gydymą, prieštuberkuliozinių vaistų skyrimas neturi būti nutraukiamas, nebent nustatoma kita diagnozė [5].

Vaistų nuo TB savybės ir rekomenduojamos dozės suaugusiesiems pateiktos 3 lentelėje.

Bendros nuomonės, koku vaistų nuo TB deriniu ir kaip ilgai reikėtų gydyti TBM sergantį pacientą, nėra. Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) 2009 m. rekomendacijoje ekstrapulmoninei TB gydyti siūloma skirti tuos pačius vaistus, kaip ir plaučių TB: izoniazidą (H), rifampiciną (R), pirazinamidą (Z) ir streptomyciną (S) 2 mėn., tęsiant izoniazidą ir rifampiciną dar 4 mėn. [38]. Šiose gairėse taip pat pažymima, jog TBM metu kai kurie ekspertai rekomenduoja 9–12 mėn. trukmės gydymą vaistais nuo TB. Nors, 2001 m. publikuotos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės duomenimis, TBM atveju 6 mėn. trukmės gydymo vaistais nuo TB, nesant mikobakterijų atsparumo vaistams, turėtų pakakti [39], įvairių šalių rekomendacijose siūlomas ilgesnis gydymo kursas: 2–3 mėn. intensyvaus gydymo fazė, kurios metu skiriamas 4 vaistų derinys (HRZS ar E vietoje S), ir 6–10 mėn. palaikomojo gydymo fazė, skiriant izoniazidą ir rifampiciną [40]. Britų infektologų draugijos 2009 m. gairėse siūlomas toks TBM gydymas: izoniazidas 300 mg/d *per os* 12 mėn., rifampicinas 450 mg/d (jei kūno masė < 50 kg) ar 600 mg/d (jei kūno masė ≥ 50 kg) *per os* 12 mėn., pirazinamidas 1,5 g/d (jei kūno masė < 50 kg) ar 2,0 g/d (jei kūno masė ≥ 50 kg) *per os* 2 mėn., etambutolis 15 mg/kg/d *per os* 2 mėn. (A lygio rekomendacija, įrodymų lygis II, [5]).

3 lentelė. Vaistų nuo TB savybės ir rekomenduojamos dozės suaugusiems [40, 46]

Vaistas	Paros dozė mg/kg	Pagrindinės vaisto savybės
Izoniazidas	5 (nuo 4 iki 6)	Gerai rezorbuojamas, greitai pasiskirsto daugelyje audinių. Lengvai prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą. Sąlyginai mažai toksiškas. Didelis ankstyvas baktericidinis aktyvumas. Svarbus siekiant išvengti mikobakterijų atsparumo kitiems vaistams vystymosi.
Rifampicinas	10 (nuo 8 iki 12)	Rezorbicija priklauso nuo skrandžio sulčių pH, 80 % susijungia su plazmos baltymais, indukuoja citochromo P450 fermentus, gerai pasiskirsto daugelyje organizmo audinių ir skysčių. Likvoro susidaro maža koncentracija, retai pasiekianti minimalią inhibuojančią koncentraciją. Svarbus TB židiniams sterilizuoti. Ne taip gerai apsaugo nuo mikobakterijų atsparumo kitiems vaistams vystymosi.
Pirazinamidas	25 (nuo 20 iki 30)	Lengvai prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą, likvoro susidaro didelė koncentracija. Labai mažas ankstyvas baktericidinis aktyvumas, palaipsniui didėja gydymo eigoje. Veikia ekstraląstelines mikobakterijas. Svarbus TB židiniams sterilizuoti. Menkai apsaugo nuo mikobakterijų atsparumo kitiems vaistams vystymosi.
Streptomocinas	15 (nuo 12 iki 18)	Blogai prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą. Likvoro susidaro maža koncentracija, todėl labiau tinkamas skirti intratekaliai. Nefrotoksiškas, ototoksiškas. Menkas ankstyvas baktericidinis aktyvumas.
Etambutolis	15 (nuo 15 iki 20)	Blogai prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą. Sukelia retrobulbarinį neuritą (nuo dozės priklausomas poveikis). Menkas ankstyvas baktericidinis ir sterilizuojantis aktyvumas.
Etionamidas	15–20	Struktūrinis izoniazido analogas. Lengvai prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą. Sukelia pykinimą. Intensyvaus gydymo fazės metu gali būti skiriamas į veną.
Fluorochinolonai	15–20	Gana gerai prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą. Didelis ankstyvas baktericidinis aktyvumas. Antros eilės vaistai, skiriami esant dauginiams mikobakterijų atsparumui vaistams nuo TB.

2010 m. PSO paskelbė, jog vaistams atsparios tuberkuliozės dažnis kai kuriuose pasaulio regionuose pasiekė 28,3 % naujos TB atvejų [41]. 2008 m. duomenimis, Lietuvoje dauginis mikobakterijų atsparumas vaistams buvo nustatytas 9 % naujų TB atvejų ir 47,5 % anksčiau gydytų TB atvejų [41]. Dauginis mikobakterijų atsparumas vaistams yra vienas svarbiausių nepriklausomų mirties nuo TB rizikos veiksnių [42], kuris mirties nuo TBM riziką padidina daugiau nei 10 kartų [43]. CNS TB metu didžiausias pacientų mirštamumas yra pirmąjį gydymo mėnesį [44]. Kadangi daugeliu TBM atvejų gydymas pradedamas empiriškai, o mikobakterijų jautrumo antibiotikams nustatymas užtrunka keletą savaičių, atsparumas skiriamiems pirmos eilės vaistams gali nulemti blogą ligos išeitį.

Vienas svarbiausių pirmos eilės vaistų yra izoniazidas [40]. Vienų autorių duomenimis, mikobakterijų atsparumas izoniazidui neturi didesnės įtakos ligos išeitims [43], kiti teigia, jog pradinis mikobakterijų atsparumas izoniazidui lemia 2 kartus didesnį mirštamumą nuo TBM [45].

TBM, sukeltą vaistams atsparių mikobakterijų, tikslinga gydyti antros eilės vaistais, kurie gerai prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą: etionamidu, cikloserinu ir fluorochinolonais [46]. Britų infektologų draugijos 2009 m. gairėse rekomenduojama izoniazidui atsparų TBM gydyti fluorochinolono (levofloksacino ar moksifloksacino), rifampicino, pirazinamido ir etambutolio deriniu 12 mėn. (etambutolį nutraukiant po 2 mėn.). Nustačius mikobakte-

rijų atsparumą rifampicinui, jį derėtų keisti fluorochinolono pradinėje gydymo fazėje, o palaikomajam gydymui skirti fluorochinoloną, pirazinamidą ir izoniazidą (gydymo trukmė – 18 mėn.). Įtariant ar nustačius dauginį atsparumą vaistams nuo TB, rekomenduojama pradėti gydymą moksifloksacinu ar levofloksacinu, pirazinamidu, etionamidu arba protionamidu bei amikacinu ar kapreomicinu (pastarasis neregistruotas Lietuvoje) [5].

GKK TBM gydyti taikomi jau daugiau nei 50 metų. Nors ilgą laiką manyta, kad TBM metu GKK sumažina uždegiminį atsaką subarahnoidiniame tarpe, naujausių tyrimų duomenys verčia tuo abejoti [47]. 2005 m. paskelbto kontroliuojamo tyrimo duomenimis, pirmąjį gydymo savaitę deksametazonas sumažina baltymo koncentraciją ir gama interferono kiekį likvoro, tačiau kitų svarbių biocheminių ir imunologinių uždegimo žymenų kiekiui įtakos neturi [35]. Kito kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 545 TBM sirgę pacientai, duomenimis, deksametazonas reikšmingai padidina TBM pacientų išgyvenamumą, tačiau nesumažina neįgalumą sąlygojančių liekamųjų reiškinių dažnio [48]. Pacientams, kuriems buvo skirti GKK, rečiau stebėtas nepageidaujamas vaistų nuo TB poveikis [48]. 2008 m. paskelbtos *Cochrane* sisteminės apžvalgos ir metaanalizės duomenimis (7 kontroliuojamieji tyrimai, 1140 dalyvių), GKK pagerino TBM išeitį ŽIV neinfekuotiems vaikams ir suaugusiems, tačiau jų nauda ŽIV infekuotiems išlieka neaiški [49]. Nors ir nėra visiškai aiš-

ku, kokie mechanizmai lemia teigiamą GKK poveikį TBM metu, gydymo pradžioje juos rekomenduojama skirti visiems pacientams, neatsižvelgiant į ligos sunkumą. Suaugusiems skirtinas deksametazonas 0,4 mg/kg/d, dozę palaipsniui mažinant ir nutraukiant per 6–8 sav. (2–4 sav. į veną, vėliau *per os*) [5].

Hiponatremija būdinga 50 % TBM pacientų [12]. Ji siejama su sutrikusios antidiuretinio hormono sekrecijos sindromu arba su padidėjusia natriuretinio hormono koncentracija plazmoje [50, 51]. Išreikšta hiponatremija sąlygoja blogėjančią sąmonės būklę ir traukulius, todėl svarbu ją laiku pastebėti ir tinkamai koreguoti. Hiponatremijos korekcijai ribojami skysčiai (euvolemijos atveju), skiriamas 0,9 % ar 3 % natrio chlorido tirpalas (hipovolemijos atveju) ir mineralokortikoidai [5, 10, 24, 52]. Svarbu turėti omenyje, kad pernelyg greitas natrio koncentracijos kraujyje didėjimas (> 0,5 mmol/h) gali sukelti centrinę tilto mielinolizę [10].

Traukuliai yra vienas iš mirties nuo TBM prognostinių veiksnių [3, 53]. Jiems gydyti yra svarbi hiponatremijos korekcija, intraveniniai benzodiazepinai priepuoliams nutraukti ir vaistai nuo epilepsijos priepuolių pasikartojimui išvengti [54]. Pacientams, gydomiems intensyvios terapijos skyriuose, tinkamiausi yra intraveniniai preparatai, pvz., fenitoinas ir fosfenitoinas. Alternatyvūs vaistai yra valproatai ir levetiracetamas [24]. Skiriant šiuos vaistus, labai svarbu įvertinti jų šalutinio poveikio ir sąveikos su prieštuberkulioziniais vaistais riziką [24].

Intrakranijinė hipertenzija (IKH) yra dar vienas blogos TBM prognozės veiksnys [55]. IKH vystymuisi įtakos turi difuzinis smegenų pabrinkimas dėl uždegimo, židininė edema dėl galvos smegenų infarktų, hidrocefalija ir tūrinis procesas dėl tuberkuliozų [24]. IKH korekcijai skiriamas manitolis arba hipertoniškas natrio chlorido tirpalas [56].

Hidrocefalija komplikuoja iki 70 % TBM atvejų [10, 56]. Dažniausiai likvoro apytaką sutrikdo lipnus uždegiminis eksudatas bazalinėse cisternose, sukeldamas vadinajamą susisiekiančią hidrocefaliją. Okliuzinė hidrocefalija pasitaiko iki 25 % TBM atvejų [56]. Hidrocefalijos tipas nustatomas oro ventrikulografijos tyrimu [56]. 80 % susisiekiančios hidrocefalijos atvejų sėkmingai išgydoma konservatyviai furozemidu, acetazolamidu ir (ar) gydosiomis juosmeninėmis punkcijomis [5, 56]. Jei po keleto savaičių konservatyvus gydymas nėra efektyvus, taikytinas chirurginis gydymas – ventrikuloperitoninis šuntavimas [5, 57] arba endoskopinė trečiojo skilvelio ventrikulostomija [5, 58].

Mirštamumas nuo TBM siekia 10–50 %, visiškai pasveiksta 31–57 % pacientų, kitiems lieka įvairaus sunkumo neurologinių pasekmių [59].

KLINIKINIAI ATVEJAI

Pirmas atvejis. 57 m. amžiaus bibliotekininkė susirgo 2007 m. gegužės 21 d. Atsiradus galvos skausmui, protarpiam karščiavimui, dvejinimuisi ir žvairumui kairiąja

akimi, 14-ą ligos parą kreipėsi į šeimos gydytoją, kuris, įtardamas erkinį encefalitą, ligonę atsiuntė infektologo konsultacijai. Atvykusi ligonė skundėsi karščiavimu iki 38,2 C, galvos skausmu ir svaigimu, dvejinimusi akyse, šviesos baime, raumenų skausmu. Pacientė neturėjo jokių gretutinių ligų, vaikystėje sirgo meningitu. Apžiūrint bendra būklė patenkinama, sąmoninga, orientuota, intoksikuota, meninginiai simptomai neigiami, sutrikusi kairės akies konvergencija, kairiojo voko ptozė ir kairės rankos tremoras. Kitos sistemos – be pakitimų. Kraujo tyrimuose stebėta saiki leukocitozė ($11,3 \times 10^9/l$), CRB – 3,73 mg/l. Atlikus juosmeninę punkciją (JP), gautas skaidrus bespalvis likvoras, ląstelių $336 \times 10^6/l$ (55 % limfocitų), gliukozė – 1,41 mmol/l (kraujyje – 7,95 mmol/l), baltymas – 1,85 g/l, laktatai – 9,12 mmol/l. Skirtas gydymas kristaloidais, manitoliumi, analgetikais, antipiretikais, gliukokortikoidais. EEG registruotas stipriai sumažėjęs foninis aktyvumas kairėje parietotemporalinėje srityje. Galvos smegenų kompiuterinėje tomogramoje (KT) pakitimų nestebėta. Serologinis erkinio encefalito tyrimas, kraujo ir likvoro pasėliai neigiami. 3-ą hospitalizacijos parą ligonės sąmonės būklė pablogėjo iki 9–10 balų pagal Glasgow komų skalę (GKS), ligonė perkelta į Reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių (RITS), gydymas papildytas ceftriaksonu ir acikloviru. Gavus neigiamą *herpes simplex* viruso (HSV) DNR polimerazės grandininės reakcijos (PGR) likvoro atsakymą, gydymas acikloviru nutrauktas. Serologinis ŽIV infekcijos tyrimas neigiamas, *Borelia burgdorferii* antikūnų likvoro nerasta. Progresuojant sąmonės sutrikimui ir kvėpavimo funkcijos nepakankamumui, ligonei pradėta DPV. 4-ą hospitalizacijos parą pakartojus JP, likvoro stebėtas sumažėjęs ląstelių kiekis ($90 \times 10^6/l$; neutrofilų – 51 %), labai padidėjęs baltymo (4,61 g/l), sumažėjęs gliukozės (1,76 mmol/l, kraujyje 9,38 mmol/l) ir padidėjęs laktatų kiekis (13,7 mmol/l). CRB padidėjo iki 51 mg/l. Pradėtas prieštuberkuliozinis gydymas rifampicinu, izoniazidu, pirazinamidu ir etambutoliu, tačiau tos pačios dienos vakarą, 19-ą ligos parą, ligonė mirė. Kitą dieną po ligonės mirties pranešta, kad, mikroskopuojant antros JP metu paimtą likvorą, aptiktos rūgščiai atsparios lazdelės (RAL). Patologoanatominio tyrimo metu nustatytas limfocitinis meningoencefalitas, smegenų edema, persirgus plaučių tuberkuliozės požymiai, kairiojo plaučio židininė serofibrininė pneumonija ir tulžies pūslės akmenligė. Po 3 savaičių po ligonės mirties sužinota, kad likvoro pasėlyje išaugo *Mycobacterium tuberculosis*, jautri pirmos eilės prieštuberkulioziniams vaistams.

Antras atvejis. 60 m. asocialus, gyvenantis nakvynės namuose, piktnaudžiaujantis alkoholiu vyras susirgo 2008 m. kovo 21 d., kai atsirado stiprus juosmeninės stuburo dalies skausmai, po trijų parų sukarščiavo iki 39 C, pradėjo skaudėti galvą, pykino, vėmė. Dėl šių nusiskundimų atvyko į stacionarą. Anamnezėje blužnies pašalinimas, sirgęs pneumonija. Apžiūrint ligonio būklė vidutinio sunkumo, sąmoningas, orientuotas, intoksikuotas, kojų oda nudraskyta, šašuota, pleiskanojanti, nedidelis sprando rigidiškumas, kiek sutrikę koordinaciniai mėginiai. Kitos sistemos – be pakitimų. Atlikus JP, gautas skaidrus bespal-

vis likvoras, ląstelių $309 \times 10^6/l$ (limfocitų – 72 %), baltymas – 2,3 g/l, gliukozė – 1,6 mmol/l (kraujyje – 5,4 mmol/l). Kraujyje stebėta leukocitozė ($17,2 \times 10^6/l$), hiponatremija (127 mmol/l), CRB – 13 mg/l. Plaučių rentgenogramoje infiltracijos nenustatyta. Skirtas gydymas kristaloidais, manitoliu, analgetikais ir antipiretikais. 1-ą hospitalizacijos dieną sąmonės būklei pablogėjus iki 10 balų pagal GKS, ligonis perkeltas į RITS. Gydymas papildytas gliukokortikoidais, ceftriaksonu ir acikloviru, kuris nutrauktas gavus neigiamą HSV DNR PGR likvoro atsakymą. Kraujo, likvoro ir šlapimo pasėliuose bakterijų neišaugo, erkinio encefalito ir ŽIV serologiniai tyrimai neigiami. Galvos smegenų KT stebėtas kontrastinės medžiagos kaupimas galvos smegenų dangaluose. Stuburo lumbosakralinės dalies rentgenogramoje nustatyti degeneracinio pobūdžio pakitimai. Ligonio sąmonės būklė ketvirtą gydymo parą pagerėjo: ėmė vangiai atsakinėti į klausimus, vykdyti paliepiumus, temperatūra normalizavosi, tačiau išryškėjo meninginė simptomatika ir Babinskio refleksas kairėje. Pakartojus JP 5-ą stacionarizavimo dieną, likvoro citozė $640 \times 10^6/l$ (neutrofilų – 65 %), gliukozė – 2,2 mmol/l (kraujyje – 7,94 mmol/l), baltymas – 1,4 g/l, laktatai – 5,5 mmol/l. Pakartojus plaučių rentgenologinį tyrimą, stebėta neigiama dinamika – išryškėjo abipusė smulkiažidininė susiliejanči infiltracija. Mikroskopuojant bronchų išplovose RAL neaptikta, pasėlyje išaugo *Acinetobacter spp.*, jautri karbapenemams. Antibakterinė terapija pakeista į meropenemą ir amikaciną. 8-ą hospitalizacijos parą ligonis vėl sukarščiavo, išsivystė koma, išryškėjo kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, hipotenzija, pradėta DPV, vazopresoriai. Leukocitozė padidėjo iki $23,1 \times 10^9/l$, CRB – 173 g/l. Kontrolinėje galvos smegenų KT, atliktoje po 12 parų po pirmojo tyrimo, nustatyta edema, difuzinis ir židininis kontrastinės medžiagos kaupimas dangaluose ir atsiradę okliuzinės hidrocefalijos požymiai. 26-ą hospitalizacijos parą ligonis mirė. Patologoanatominio tyrimo metu konstatuotas ūmus meningoencefalitas, smegenų edema, susiliejanči serofibrininė abipusė pneumonija, alkoholinė kepenų cirozė ir aterosklerozė. Praėjus savaitei po ligonio mirties, gauti pasėlių atsakymai: likvoro ir bronchų išplovose išaugo *Mycobacterium tuberculosis*, jautri pirmos eilės prieštuberkulioziniais vaistams.

Trečias atvejis. 52 m. bendrosios praktikos slaugytoja susirgo 2009 m. gegužės 11 d., kai sukarščiavo iki 38 C, pajuto bendrą silpnumą, pykinimą. Gydėsi namuose antipiretikais ir amoksicilinu, tačiau būklė negerėjo, atsirado trumpalaikiai elgesio ir orientacijos sutrikimai, todėl po 13 parų nuo ligos pradžios stacionarizuota ištirti ir gydyti. Atvykusi skundėsi karščiavimu iki 38 C, galvos svaigimu, dideliu bendru silpnumu, pykinimu, diegiančio pobūdžio skausmu sprande. Ligonė daug metų serga reumatoidiniu artritu, vartoja gliukokortikoidus ir TNF-alfa inhibitorių. Apžiūrint bendra būklė sunki, sąmoninga, epizodiškai dezorientuota, vykdo ne visus paliepiumus, intoksikuota, sprandas rigidiškas, nedaug išreikštas Kernigo simptomas, nepastovus abipusis horizontalus nistagmas. Kitos sistemos be pakitimų. CRB – 2,2 mg/l, hiponatremija (126 mmol/l), bendras kraujo tyrimas – be pakitimų. Gal-

vos smegenų KT pakitimų nerasta. Atlikus JP, gautas skaidrus bespalvis likvoras, citozė $188 \times 10^6/l$ (86 % limfocitų), baltymas – 4,5 g/l, gliukozės – 2,2 mmol/l (kraujyje – 6,6 mmol/l). Skirta infuzoterapija, dehidracija, gliukokortikoidai. Gavus neigiamą serologinio tyrimo dėl erkinio encefalito atsakymą ir blogėjant ligonės neurologinei būklei, gydymas papildytas ceftriaksonu ir acikloviru, kuris nutrauktas po 2 parų, gavus neigiamą HSV DNR PGR likvoro atsakymą. Pakartojus likvoro tyrimą 3-ią stacionarinio gydymo dieną, nustatyta citozė $149 \times 10^6/l$ (86 % limfocitų), padidėjęs baltymo kiekis (5,2 g/l), gliukozė – 2,1 mmol/l (kraujyje 5,7 mmol/l), laktatai – 6,5 mmol/l. Serologiniai tyrimai dėl ŽIV, citomegalo viruso infekcijos, boreliozės (likvoro), sifilio, toksoplazmozės bei kraujo ir likvoro pasėliai – neigiami. 5-ą hospitalizacijos parą pakartojus galvos smegenų KT išryškėjo neaiškių ribų zona dešinėje temporalinėje skiltyje, suspaustas dešinysis temporalinis šoninio skilvelio ragas, fragmentuotas kontrastinės medžiagos kaupimas smegenų dangaluose. Pradėtas gydymas rifampicinu, izoniazidu, pirazinamidu ir etambutoliu. Galvos smegenų branduolių magnetinio rezonanso (BMR) tyrime stebėti okliuzinės hidrocefalijos požymiai ir meningitui bei ventrikulitui būdingi pakitimai. Pakartojus likvoro tyrimą, RAL nerasta. Prieštuberkulioziniai vaistai nutraukti, antibakterinė terapija tęsta ceftriaksonu ir ampicilinu. Ligonės būklė palapsniui blogėjo, kraujyje atsirado leukocitozė, anemija, hipokalemija, hipoalbuminemija, CRB padidėjo iki 46,5 mg/l. Plaučių rentgenogramoje išryškėjo abipusė infiltracija apatinėse skiltyse. Kontrolinėse galvos smegenų KT ryškėjo periventrikulinės edemos požymiai. Išsivysčius komai, kvėpavimo funkcijos nepakankamumui, hipotenzijai, ligonei pradėta DPV, skirti vazopresoriai. 15-ą stacionarinio gydymo parą ligonė mirė. Patologoanatominis tyrimas neatliktas. Praėjus 1 mėnesiui po mirties gautas likvoro pasėlio atsakymas – išaugo *Mycobacterium tuberculosis*, jautri pirmos eilės prieštuberkulioziniais vaistams.

Ketvirtas atvejis. 24 m. niekur nedirbanti nėščia moteris susirgo 2009 m. rugpjūčio 25 d., kai pakilo temperatūra ir pradėjo skaudėti galvą. Gydėsi namuose ibuprofenu, savijauta pagerėjo. Po 3 parų, rugpjūčio 28 d., pagimdė neišnešiotą 33 sav. moteriškos lyties naujagimį. Anamnezėje 3 nėštumai, 3 gimdymai, rūko, gyvenimo sąlygos prastos, šeima įtraukta į socialinės rizikos šeimų sąrašą. 2-ą parą po gimdymo moteris sukarščiavo iki 39,3 C. Įtariant pogimdyminį endometritą skirtas penicilinas, gentamicinas ir metronidazolis. Po paros ligonė pasiskundė labai stipriais galvos skausmais, pykinimu, vėmė. Apžiūrint būklė vidutinio sunkumo, sąmoninga, orientuota, intoksikuota, nedidelis sprando rigidiškumas. Kitos sistemos be pakitimų. Bendras ir biocheminis kraujo tyrimas be pakitimų, CRB 41 – mg/l. Atlikta JP, likvoro ląstelių $37 \times 10^6/l$ (81 % limfocitų), baltymas – 2,19 g/l, gliukozė – 0,38 mmol/l (kraujyje – 4,37 mmol/l), laktatai – 5,8 mmol/l. Mikroskopuojant likvorą, įprastinių sukėlėjų ir RAL nerasta. Galvos smegenų KT pakitimų nestebėta. Skirti kristaloidai, manitolis, analgetikai. Po 12 val. ligonės būklė labai pablogėjo: sąmonė – 13–12 balų GKS, paryškėjo meninginiai simpto-

4 lentelė. Tuberkuliozinio meningito atvejai, gydyti Kauno 2-ojoje klinikinėje ligoninėje 2007–2009 m.

	57 m. moteris	60 m. vyras	52 m. moteris	24 m. moteris
Laikotarpis nuo simptomų pradžios iki stacionarizavimo (dienos)	14	1	14	3
Ligos stadija pagal Britų medicinos tyrimų tarybos klasifikaciją [8]	II	I	II	II
Likvoro pokyčiai stacionarizuojant:				
Ląstelės ($\times 10^6/l$)	336	309	188	37
Limfocitai (%)	55	72	86	81
Gliukozė (mmol/l)	1,41	1,6	2,2	0,38
Baltymas (g/l)	1,85	2,3	4,5	2,19
Laktatai (mmol/l)	9,12	-	-	5,8
Krūtinės ąstos rentgenologinis tyrimas	Neatliktas	Intersticiniai pakitimai	Abipusiai infiltraciniai pakitimai apatinėse dalyse	Diseminuotas židinėtas abipus su šaknies reakcija
Leukocitai kraujyje ($\times 10^9/l$)	11,3	9,1	10	6,2
CRB (mg/l)	3,73	13	3,2	41
Natris (mmol/l)	Neatlikta	127	126	Neatlikta
Galvos smegenų KT:				
Pradinis	16-ą ligos d.: be pakitimų.	15-ą ligos d.: kontrastinės medžiagos kaupimas galvos smegenų dangaluose	16-ą ligos d.: be pakitimų	6-ą ligos d.: be pakitimų.
Dinamikoje	Neatlikta	Po 12 d.: smegenys edemiškos, dangalai difuziškai ir židiniai kaupia kontrastinę medžiagą, išryškėja okliuzinės hidrocefalijos požymiai.	Po 13 d.: neaiškių ribų zona dešinėje temporalinėje skiltyje, suspaustas dešinysis temporalinis šoninio skilvelio ragas, fragmentuotas kontrastinės medžiagos kaupimas dangaluose	Po 7 d.: kairėje temporaliai pagal temporalinį ragą branduolių srityje bei dešinėje branduolių srityje ir parietaliai matomos be aiškių ribų, įvairaus dydžio hipodensinės zonos
Likvoro mikroskopija dėl RAL	(+)	(-)	(-)	(-)
Pasėliai dėl <i>M. tuberculosis</i>	Bronchų išplovų	(-)	(+)	(+)
	Likvoro	(+)	(+)	(+)
	Jautrumas pirmos eilės vaistams	jautri	jautri	jautri
Prieštuberkuliozinio gydymo pradžia	18-ą ligos dieną	Neskirtas	21-ą ligos dieną	7-ą ligos dieną
Mirtis	19-ą ligos dieną	27-ą ligos dieną	29-ą ligos dieną	15-ą ligos dieną

mai. Ligonė perkelta į RITS, gydymas papildytas ceftriaksonu ir ampicilinu. Erkinio encefalito ir ŽIV serologiniai tyrimai, kraujo ir likvoro pasėliai neigiami. Pilvo organų echoskopijoje stebėtos padidėjusios kepenys ir išsiplėtusi kairiojo inksto kolektorinė sistema, konsultuota urologo, diagnozuotas pielonefritas. Plaučių rentgenogramoje nustatytas abipusis diseminacinis židinėtas su šaknies reakcija. Įtariant miliarinę plaučių tuberkuliozę ir tuberkuliozinį meningitą, pradėtas gydymas izoniazidu, rifampicinu, etambutoliu, pirazinamidu. Mikroskopuojant bronchų išplovus, RAL nerasta. Per kitas dvi paras ligonės būklė blogėjo: sąmonė – 10–11 balų GKS, išryškėjo bradikardija, tęsėsi febrilus karščiavimas. Pakartojus JP, likvoro citozė $145 \times 10^6/l$ (80 % neutrofilų), gliukozė – 0,6 mmol/l (kraujyje – 5,9 mmol/l), baltymas – 3,8 g/l, laktatai – 7,6 mmol/l. Kraujyje padidėjo leukocitozė ($14,8 \times 10^9/l$) ir CRB (136,9 mg/l). Progresuojant kvėpavimo funkcijos nepakankamumui, pradėta DPV. 7-ą gydymo parą sąmonė – 6 balai GKS, atsirado dešinės rankos parėzė. Kontrolinėje

galvos smegenų KT abipus stebėtos įvairaus dydžio hipodensinės zonos. 8-ą gydymo parą ligonė mirė. Patologoanatominio tyrimo metu nustatyti specifinei TB granulioimai būdingi pakitimai plaučiuose ir smegenyse. Po 1,5 mėnesio po mirties gauti bronchų išplovų ir likvoro pasėlių atsakymai – bronchų išplovų ir likvoro pasėliuose išaugo *Mycobacterium tuberculosis*, atspari pirmos eilės prieštuberkulioziniais vaistams.

Naujagimėi įgimtos TB požymių nenustatyta, tačiau dėl buvusio kontakto su atvira TB forma jai buvo skirta chemoprofilaktika rifampicinu ir izoniazidu. Šis gydymas nutrauktas po 1 mėn. sužinojus, jog motina sirgo visiems pirmos eilės prieštuberkulioziniais vaistams atsparia TB. Po keleto savaičių išryškėjus kvėpavimo distreso požymiams, mergaitei KT tyrimu nustatyta tarpuplaučio limfmazgių TB ir skirtas gydymas antros eilės prieštuberkulioziniais vaistais: amikacinu 1 mėn., protionamidu, paraaminosalicilo rūgštimi ir klaritromicinu 6 mėn. Mergaitė kliniškai pasveiko, auga ir vystosi normaliai, kontrolinėje

krūtinės ląstos KT po 1 metų stebėti liekamieji reiškiniai po persirgtos tarpuplaučio limfmazgių TB (kalcinatai dešinio plaučio šaknyje).

ATVEJŲ APTARIMAS

Pagrindiniai klinikiniai ir laboratoriniai visų keturių pacientų duomenys pateikti 4 lentelėje.

Visiems mūsų pacientams liga prasidėjo nespecifiniais simptomais – galvos skausmu ir karščiavimu. Dvi ligonės stacionarizuotos praėjus 2 savaitėms nuo jų atsiradimo, kiti du pacientai – pirmosiomis ligos dienomis. Imunosupresinė būklė buvo trims iš keturių ligonių (piktnaudžiavimas alkoholiu, ilgalaikis gydymas gliukokortikoidais ir TNF-alfa inhibitoriumi, asocialios gyvenimo sąlygos, rūkymas nėštumo metu). Nė vienas ligonis nebuvo infekuotas ŽIV.

Stacionarizavimo dieną trijų pacientų liga jau buvo pažengusi (II stadija pagal Britų medicinos tyrimų tarybą [8]). Visi pacientai buvo sąmoningi, viena moteris – pro tarpiais dezorientuota, teigiami meninginiai simptomai stebėti trims pacientams, vienam pacientui jie išryškėjo 18-ą hospitalizacijos parą. Židininiai neurologiniai simptomai stebėti visiems pacientams: vienai ligonei III galvinio nervo pažeidimas, dviem pacientams ligos eigoje išryškėjo patologiniai refleksai, vienam – rankos parėzė.

Atlikus pirmąją JP, visiems ligoniams nustatyti TBM būdingi likvoro pokyčiai: padidėjęs ląstelių skaičius ($37\text{--}336 \times 10^6/l$), vyraujant limfocitams (55–86 %), padidėjęs baltymo (1,85–4,5 g/l) ir sumažėjęs gliukozės (0,38–2,2 mmol/l) kiekis. Kartojant likvoro tyrimus, neutrofilinė transformacija (51–80 %) stebėta trims pacientams, dviem iš jų – pradėjus prieštuberkuliozinį gydymą. Kartojant JP, visiems pacientams nustatytas padidėjęs, lyginant su pirmuoju tyrimu, baltymo ir labai sumažėjęs gliukozės kiekis likvoro. Pradiniai kraujo uždegiminiai rodikliai visais atvejais nebuvo išreikšti, tačiau ligos eigoje stebėtas didėjantis CRB kiekis ir (ar) leukocitozė. Hiponatremija nustatyta dviem ligoniams.

Krūtinės ląstos rentgenologiniame tyrime dviem pacientams nustatyti infiltraciniai pakitimai, vienai ligonei – miliarinės plaučių TB vaizdas. Pradiniame galvos smegenų KT tyrime pakitimai aptikti tik vienam pacientui (kontrastinės medžiagos kaupimas smegenų dangaluose), po 2 savaitių jam išryškėjo smegenų edemos ir okliuzinės hidrocefalijos požymiai. Dviem pacientėms meningoencefalitui būdingų pakitimų rasta kartojant galvos smegenų KT 13-ą ir 20-ą ligos parą, vienai iš jų atliktas galvos smegenų BMR tyrimas, kuriame stebėti okliuzinės hidrocefalijos ir meningito požymiai.

Pacientų likvoro ir bronchų išplovų mikroskopija dėl RAL buvo neigiama, išskyrus vieną atvejį, kai pakartotinės JP metu paimto likvoro tepinėlyje aptiktos RAL, tačiau tyrimo atsakymas gautas kitą dieną po ligonės mirties. Likvoro ir bronchų išplovų pasėlių BACTEC terpėse atsakymai gauti praėjus 3–6 savaitėms po pacientų mirties.

Kliniškai tuberkuliozinis meningitas įtartas ir gydymas pirmos eilės prieštuberkulioziniais vaistais empiriškai skirtas trimis pacientams 4–7-ą gydymo ligoninėje parą, ekskludavus kitą galimą meningoencefalito etiologiją. Visi pacientai mirė: vienam ligoniui prieštuberkuliozinis gydymas nebuvo skirtas, kitai gydymas nutrauktas, suabejojus TBM galimybe likvoro mikroskopijoje neradus RAL, vienai ligonei TBM sukėlė TB mikobakterijos, atsparios visiems paskirtiems pirmos eilės prieštuberkulioziniais vaistais, ketvirtu atveju gydymas buvo pradėtas 18-ą ligos parą, jau išsivysčius komai.

IŠVADOS

Tuberkuliozinis meningitas yra viena sunkiausių šios infekcijos formų, lemianti mirtį ar negalią pusei juo sirgusių asmenų. Blogų išiečių riziką galima sumažinti laiku pradėjus prieštuberkuliozinį gydymą. Deja, anksti patvirtinti diagnozės bakteriologiniais metodais dažniausiai nepavyksta, todėl budrumas dėl galimos TB ir laiku pradėta empirinė terapija šiuo atveju yra kritiškai svarbūs. Tuberkuliozinį meningitą reikėtų įtarti esant imunosupresijai, persirgtai ar aktyviai tuberkuliozei ar kontaktui su tuberkuliozės mikobakterijomis anamnezėje, greitai blogėjant sąmonės būklei, nustačius limfocitinę pleocitozę, padidėjusį baltymo ir sumažėjusį gliukozės kiekį likvoro bei bazalinio meningito požymius galvos smegenų KT. Empiriškai pradėtas prieštuberkuliozinis gydymas turi būti tęsiamas ilgai ir nenutraukiamas, negavus greito efekto.

Gauta:
2011 05 29

Primta spaudai:
2011 07 26

Literatūra

1. Lietuvos sveikatos informacijos centras. Lietuvos sveikatos rodiklių informacinė sistema (2009 m. duomenys). www.lsic.lt
2. Phipers M, Harris T, Power C. CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(1): 99–103.
3. Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, Aygen B, Erol S, Aygencel TG, et al. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6(1): 64–70.
4. Rich AR, McCordock HA. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *Bull John Hopkins Hosp* 1933; 52: 5–37.
5. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009; 59(3): 167–87.
6. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(6): 714–20.
7. Verdon R, Chevret S, Laissy JP, Wolff M. Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases. *Clin Infect Dis* 1996; 22(6): 982–8.
8. British Medical Research Council. Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *BMJ* 1948; 1: 582–97.

9. Illingworth RS. Miliary and meningeal tuberculosis. *Lancet* 1956; 2: 646–9.
10. Sutlas PN, Unal A, Forta H, Senol S, Kirbas D. Tuberculous meningitis in adults: review of 61 cases. *Infection* 2003; 31(6): 387–91.
11. Hosoglu S, Ayaz C, Geyik MF, Kokoglu OF, Ceviz A. Tuberculous meningitis in adults: an eleven-year review. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(7): 553–7.
12. Davis LE, Rastogi KR, Lambert LC, Skipper BJ. Tuberculous meningitis in the southwest United States: a community-based study. *Neurology* 1993; 43(9): 1775–8.
13. Tartaglione T, Di Lella GM, Cerase A, Leone A, Moschini M, Colosimo C. Diagnostic imaging of neurotuberculosis. *Rays* 1998; 23(1): 164–80.
14. Alarcon F, Duenas G, Cevallos N, Lees AJ. Movement disorders in 30 patients with tuberculous meningitis. *Mov Disord* 2000; 15(3): 561–9.
15. Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad Med J* 1999; 75(881): 133–40.
16. Garcia-Monco JC. Central nervous system tuberculosis. *Neurol Clin* 1999; 17(4): 737–59.
17. Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, Aygen B, Erol S, Aygencel SG, et al. Tuberculous meningitis in adults in Turkey: epidemiology, diagnosis, clinic and laboratory [corrected]. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(4): 337–43.
18. Porkert MT, Sotir M, Parrott-Moore P, Blumberg HM. Tuberculous meningitis at a large inner-city medical center. *Am J Med Sci* 1997; 313(6): 325–31.
19. Stewart SM. The bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Pathol* 1953; 6(3): 241–2.
20. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979; 241(3): 264–8.
21. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42(1): 378–9.
22. Heifets LB, Cangelosi GA. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*: a neglected problem at the turn of the century. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(7): 564–81.
23. Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM, Jr. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(10): 633–43.
24. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005; 4(3): 160–70.
25. Yaramis A, Bukte Y, Katar S, Ozbek MN. Chest computerized tomography scan findings in 74 children with tuberculous meningitis in southeastern Turkey. *Turk J Pediatr* 2007; 49(4): 365–9.
26. Ozates M, Kemaloglu S, Gurkan F, Ozkan U, Hosoglu S, Simsek MM. CT of the brain in tuberculous meningitis. A review of 289 patients. *Acta Radiol* 2000; 41(1): 13–7.
27. Sobri M, Merican JS, Nordiyana M, Valarmathi S, Ai-Edrus SA. Neuroimaging features of tuberculous meningitis. *Med J Malaysia* 2006; 61(1): 36–40.
28. Koh SB, Kim BJ, Park MH, Yu SW, Park KW, Lee DH. Clinical and laboratory characteristics of cerebral infarction in tuberculous meningitis: a comparative study. *J Clin Neurosci* 2007; 14(11): 1073–7.
29. Chan KH, Cheung RT, Lee R, Mak W, Ho SL. Cerebral infarcts complicating tuberculous meningitis. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19(6): 391–5.
30. Kumar R, Kohli N, Thavanni H, Kumar A, Sharma B. Value of CT scan in the diagnosis of meningitis. *Indian Pediatr* 1996; 33(6): 465–8.
31. Andronikou S, Smith B, Hatherhill M, Douis H, Wilmschurst J. Definitive neuroradiological diagnostic features of tuberculous meningitis in children. *Pediatr Radiol* 2004; 34(11): 876–85.
32. Srikanth SG, Taly AB, Nagarajan K, Jayakumar PN, Patil S. Clinico-radiological features of tuberculous meningitis in patients over 50 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(5): 536–8.
33. Abdelmalek R, Kanoun F, Kilani B, Tiouiri H, Zouiten F, Ghoubantini A, et al. Tuberculous meningitis in adults: MRI contribution to the diagnosis in 29 patients. *Int J Infect Dis* 2006; 10(5): 372–7.
34. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006; 367(9519): 1328–34.
35. Simmons CP, Thwaites GE, Quyen NT, Chau TT, Mai PP, Dung NT, et al. The clinical benefit of adjunctive dexamethasone in tuberculous meningitis is not associated with measurable attenuation of peripheral or local immune responses. *J Immunol* 2005; 175(1): 579–90.
36. Chen X, Yang Q, Zhang M, Graner M, Zhu X, Larmonier N, et al. Diagnosis of active tuberculosis in China using an in-house gamma interferon enzyme-linked immunospot assay. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16(6): 879–84.
37. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Torok ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(11): 803–12.
38. World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines. 4th ed. Geneva, WHO/HTM/TB/2009.420, 2009.
39. van Loenhout-Rooyackers JH, Keyser A, Laheij RJ, Verbeek AL, van der Meer JW. Tuberculous meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient? *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(11): 1028–35.
40. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis (Edinb)* 2010; 90(6): 375–92.
41. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3, 2010.
42. Lefebvre N, Falzon D. Risk factors for death among tuberculosis cases: analysis of European surveillance data. *Eur Respir J* 2008; 31(6): 1256–60.
43. Thwaites GE, Lan NT, Dung NH, Quy HT, Oanh DT, Thoa NT, et al. Effect of antituberculosis drug resistance on response to treatment and outcome in adults with tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2005; 192(1): 79–88.
44. Afghani B, Lieberman JM. Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994; 19(6): 1092–9.
45. Vinnard C, Winston CA, Wileyto EP, Macgregor RR, Bisson GP. Isoniazid resistance and death in patients with tuberculous meningitis: retrospective cohort study. *BMJ* 2010; 341: c4451.
46. Donald PR. Cerebrospinal fluid concentrations of antituberculosis agents in adults and children. *Tuberculosis (Edinb)* 2010; 90(5): 279–92.
47. O'Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK, Nath RL. Dexamethasone in tuberculous meningitis. Relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy. *Ann Intern Med* 1969; 70(1): 39–48.
48. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuber-

- culous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1741–51.
49. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD002244.
 50. Cotton MF, Donald PR, Schoeman JF, Van Zyl LE, Aalbers C, Lombard CJ. Raised intracranial pressure, the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, and arginine vasopressin in tuberculous meningitis. *Childs Nerv Syst* 1993; 9(1): 10–5.
 51. Narotam PK, Kemp M, Buck R, Gouws E, van D, Jr., Bhoola KD. Hyponatremic natriuretic syndrome in tuberculous meningitis: the probable role of atrial natriuretic peptide. *Neurosurgery* 1994; 34(6): 982–8.
 52. Celik US, Alabaz D, Yildizdas D, Alhan E, Kocabas E, Ulutan S. Cerebral salt wasting in tuberculous meningitis: treatment with fludrocortisone. *Ann Trop Paediatr* 2005; 25(4): 297–302.
 53. Paganini H, Gonzalez F, Santander C, Casimir L, Berberian G, Rosanova MT. Tuberculous meningitis in children: clinical features and outcome in 40 cases. *Scand J Infect Dis* 2000; 32(1): 41–5.
 54. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM. *Infections of the central nervous system*. 3 ed. 2004.
 55. Sharief MK, Ciardi M, Thompson EJ. Blood-brain barrier damage in patients with bacterial meningitis: association with tumor necrosis factor-alpha but not interleukin-1 beta. *J Infect Dis* 1992; 166(2): 350–8.
 56. Figaji AA, Fieggen AG. The neurosurgical and acute care management of tuberculous meningitis: Evidence and current practice. *Tuberculosis (Edinb)* 2010; 90(6): 393–400.
 57. Srikantha U, Morab JV, Sastry S, Abraham R, Balasubramaniam A, Somanna S, et al. Outcome of ventriculoperitoneal shunt placement in Grade IV tubercular meningitis with hydrocephalus: a retrospective analysis in 95 patients. *J Neurosurg Pediatr* 2009; 4(2): 176–83.
 58. Chugh A, Husain M, Gupta RK, Ojha BK, Chandra A, Rastogi M. Surgical outcome of tuberculous meningitis hydrocephalus treated by endoscopic third ventriculostomy: prognostic factors and postoperative neuroimaging for functional assessment of ventriculostomy. *J Neurosurg Pediatr* 2009; 3(5): 371–7.
 59. Jacob JT, Mehta AK, Leonard MK. Acute forms of tuberculosis in adults. *Am J Med* 2009; 122(1): 12–7.

G. Samušytė, D. Steponavičienė, A. Juosponytė, A. Mickienė

TUBERCULOUS MENINGITIS: REVIEW OF LITERATURE AND FOUR CASE REPORTS

Summary

Although pulmonary tuberculosis is the most common form of this infectious disease, it can affect any organ or system of a human body. Central nervous system tuberculosis accounts for only a small part of all the cases, however, it is one of the most severe disease forms resulting in death or neurological sequelae in half of the patients. Rapid diagnosis of central nervous system tuberculosis is challenging due to non-specific symptoms and relatively insensitive or slow bacteriological diagnostic methods. Delay in antituberculous treatment is one of the most important predictive factors of poor outcome. An increasing multidrug-resistancy of mycobacteria brings new concerns regarding treatment options.

In this paper, a review of medical literature and latest recommendations for tuberculous meningitis diagnosis and treatment are presented as well as four cases of tuberculous meningitis, treated at Kaunas 2nd Clinical Hospital in the year 2007–2009.

Keywords: tuberculous meningitis, adults, diagnosis, treatment, multidrug resistancy.