

Хронические менингиты

Хронические менингиты являются частой патологией центральной нервной системы с четкими клиническими критериями. Этиология хронических менингитов разнообразна. Наиболее часто встречается туберкулез, криптококкоз, вирусные и некоторые другие бактериальные возбудители. Такие проявления часты у ВИЧ – инфицированных и больных СПИД.

Chronic meningitis is pathology of central nervous system with specific clinical features. Etiology of chronic meningitis is very different. Tuberculosis is the main cause of this clinical syndrome. It is often pathology for patients with HIV-infection.

Под хроническим менингитом подразумевается симптомокомплекс, характеризующийся постепенным развитием заболевания, чаще в течение 1-4 недель и проявляющийся головной болью, гипертермией, иногда расстройствами ментального статуса, а также повышенным числом лейкоцитов в спинномозговой жидкости. Обычно имеют место и другие изменения в ликворе – повышение содержания белка и снижение глюкозы. Этиология хронического менингита весьма разнообразна - вирусная, бактериальная, грибковая, паразитарная. Наиболее частыми неинфекционными причинами хронического менингита являются - малигнизация, саркоидоз, синдром Бехчета и васкулиты.

M.tuberculosis - наиболее частая причина хронического менингита. Следует отметить, что при длительном заболевании с низким уровнем глюкозы, данная патология должна быть заподозрена как наиболее вероятная и назначение эмпирической терапии вполне оправдано. Вместе с тем, диагностика туберкулезного менингита представляет значительные трудности. Заболевание чаще всего становится клинически манифестным при распаде долго формирующейся гранулемы. У значительной части пациентов подобная ситуация складывается при развитии СПИДа, а также выраженной дистрофии, иммуносупрессии, длительном использовании глюкокортикостероидной терапии. Клинические проявления туберкулезного менингита, обычно, мало чем отличаются от хронического менингита другой этиологии и значительно варьируют как по интенсивности, так и по срокам нарастания симптоматики. Рентгенологические данные за милиарное поражение легких и, иногда, неадекватная секреция антидиуретического гормона являются немногочисленными различиями между туберкулезным и криптококковым менингитами. Продолжительность нарастания симптоматики в некоторых случаях бывает длительной, достигая 6 месяцев. Госпитализация пациентов при туберкулезном менингите, обычно, вызвана постепенно усиливающимися головными болями. Следует отметить, что лейкоцитоз крови имеет весьма относительное клиническое значение и, в некоторых случаях, резко повышен (до 20тыс в мм³). Заболевание протекает со сходной клинической симптоматикой у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов. Изучение спинномозговой жидкости свидетельствует о повышении белка и значительном снижении глюкозы (особенно в динамике) у большей части больных туберкулезным

менингитом. Исследование на кислотоустойчивые бактерии является информативным в 10-25% случаев, хотя по данным некоторых авторов этот процент может существенно увеличиваться. Однако опыт обследования таких пациентов позволяет считать низкой информативность бактериологических и бактериоскопических методов в повседневной клинической практике. В то же время исход заболевания напрямую зависит от своевременной диагностики и ранней адекватной этиотропной терапии. В современной литературе обсуждается целый ряд методик для проведения достоверной диагностики туберкулезного менингита. Так, изучался уровень активности аденозин-дезаминазы ликвора. Биологическая активность данного фермента определяется также и в Т-лимфоцитах. Возрастание уровня данного вещества в плазме обычно происходит при инфекционных заболеваниях с преимущественно клеточным иммунным ответом. При уровнях выше 9 ед./л тесты расценивались как положительные и специфичные. Выяснено, что возрастание содержания фермента коррелировало с активностью болезни, а резкое увеличение показателя свидетельствовало о высокой вероятности осложнений. Радиоиммунологические методы выявления бактериального антигена позволяют обнаружить его более чем у 60% больных туберкулезным менингитом. Данная методика оценивается как высоко специфичная, практически не имеющая ложноположительных результатов. Метод латекс агглютинации также является достаточно информативным при клиническом использовании. Метод газовой хроматографии, используемый для идентификации туберкулостеариновой кислоты, структурного компонента туберкулезной микобактерии, расценивается как высокодостоверный и чувствительный (1).

Исход туберкулезного менингита зависит от неврологического статуса в момент поступления, своевременности стартовой терапии и сопутствующих заболеваний. Для лечения обычно рекомендуются: изониазид, рифампицин и этамбутол. Результат оценивается, как правило через 1 месяц, а время терапии затягивается до одного года. При использовании эмпирической терапии, следует учитывать, что рифампицин является препаратом, обладающим весьма широким фармакологическим спектром, поэтому клиническое улучшение совсем необязательно связано именно с элиминацией микобактерий (7). Целесообразность применения кортикостероидов при этом заболевании достаточно спорна. Реально снижается риск вклинения, могут улучшиться показатели ликвора. Однако аргументированных данных о влиянии глюкокортикостероидов на сроки и быстроту клинического выздоровления в настоящее время не получено.

Проявления криптококкового менингита весьма сходны с туберкулезом. К заболеванию появился реальный интерес с возрастанием клинического значения ВИЧ-инфекции. Хронический криптококковый менингит иногда может быть первым проявлением СПИДа. Кроме того лимфома, системная красная волчанка, саркоидоз, трансплантация почек с активной иммуносупрессивной терапией являются важными, предрасполагающими к заболеванию факторами. Существенно, что 20-25% больных криптококковыми менингитами не имеют фоновых заболеваний. В ликворе, как и при туберкулезе, обычно наблюдается лимфоцитарный плеоцитоз (5). Для диагностики применяются скопические и серологические методы. Иногда весьма информативным является получение

культуры из костного мозга и из участков пораженной кожи. Компьютерная томограмма обычно фиксирует очаговые процессы в головном мозге или явления гидроцефалии. Неблагоприятными прогностическими факторами при криптококкозе являются: высокое внутричерепное давление, низкая глюкоза ликвора, менее 20×10^6 клеток в 1 мл ликвора, высокие титры криптококковых антигенов, наличие серьезных фоновых заболеваний (лимфома). Амфотерицин является средством выбора при криптококковых менингитах. В отсутствие иммуносупрессии костного мозга обычно добавляется флувастин. Лечение при нетяжелом заболевании продолжается в течение 4 недель. Пациенты, у которых заболевание протекает в тяжелой клинической форме, количество лейкоцитов в ликворе меньше 10×10^6 клеток в 1 мл, титр антигена выше, чем 1:32, получают 6 недель терапии. Отмечались случаи успешного лечения амфитерицином интравентрикулярно при отсутствии эффекта от парентеральной терапии. При СПИДе поддерживающая терапия проводится флуконазолом. Имеется указание на эффективность применения этого препарата и при острых формах инфекции. Кокцидиомикоз – еще одна причина хронических менингитов. Определенное значение имеют ссылки на предшествующее заболевание при путешествии в южные регионы планеты, т.к. статистически в наибольшей степени инфекции подвержены африканцы и жители Филиппин. Симптомы кокцидиомикозного менингита обычно сходны с проявлениями хронического менингита другой этиологии. Иногда в процесс вовлекается кожа, костная ткань, легкие. Достаточно часто кокцидиомикозный менингит проявляется у беременных женщин после перенесенной инфекции с вовлечением легких. У некоторых пациентов с данным заболеванием преобладают нейтрофилы в ликворе. Бактериологическое исследование ликвора, как правило, не дает результата. Информативной является реакция связывания комплемента, специфичная для 75-90% больных. Для лечения используется внутривенное и интравентрикулярное введение амфотерицина.

Хронические менингиты возникают у 30% больных с диссеминированными формами бластомикоза. Культуры идентифицируются при взятии мазков с пораженной кожи, вовлеченных в процесс суставов и костей, а также экскрета предстательной железы. Микроорганизм редко выделяется в виде чистой культуры из ликвора. Серологические показатели не очень информативны при экстрапульмональной локализации процесса (3).

Проявления гистоплазмозного менингита также не имеют характерных клинических особенностей. У половины пациентов могут быть получены положительные результаты посева возбудителя из спинномозговой жидкости. Почти у 90% больных регистрируются положительные серологические тесты. Также как и при других грибковых заболеваниях, средством выбора является амфотерицин.

Актиномикоз ассоциируется с развитием целого ряда заболеваний центральной нервной системы, включая абсцесс головного мозга, менингит, субдуральную эмпиему, эпидурит. Абсцесс головного мозга может проявляться очаговой неврологической симптоматикой и являться следствием одонтогенной инфекции, мастоидита, синусита, заболеваний кожи. Актиномикоз может изолированно поражать мозговые оболочки с преобладанием базальных отделов, а также нарастанием лимфоцитарного плеоцитоза в ликворе. В таких случаях

заболевание по клиническому течению напоминает туберкулез. Актиномицеты являются грамположительными микроорганизмами, медленно растущими на анаэробных питательных средах. В лечении эффективны высокие дозы пенициллина.

Nocardia asteroides может вызвать хронический менингит и без формирования абсцесса головного мозга, но такие случаи крайне редки. Препаратами выбора в этих случаях являются сульфаниламиды.

Могут вызвать явления хронического менингита и некоторые спирохеты. Сифилитический менингит обычно развивается через 2 года после острой инфекции. Довольно часто температура не поднимается, и головная боль бывает единственной жалобой. Плеоцитоз ликвора с высоким содержанием протеина и низкой концентрацией сахара характерен, как и для всех хронических менингитов. В настоящее время не отмечена тенденция к формированию классических симптомов четвертичного сифилиса, таких, как “табес дорсалис” и папиллярных изменений.

Неврологические проявления Лайм-боррелиоза привлекают повышенное внимание и не только в Республике Беларусь. Возбудитель может вызывать хронический менингит как вторичную стадию болезни уже через месяц после укуса клеща и первичных проявлений (6). Боли в области спины, шее, головные боли являются наиболее частыми проявлениями. Пациенты с менингитом данной этиологии довольно редко имеют повышенную температуру. Типичны стойкие головные боли, фотофобия, ригидность затылочных мышц. Данные симптомы стойки и продолжительны. Белок ликвора возрастает, отмечается небольшой плеоцитоз. Глюкоза ликвора снижена только у 15% больных. Имеет место нарастание антител в ликворе, но серологические тесты невысоко чувствительны и специфичны. Рекомендуются высокие дозы пенициллина или цефтриаксона.

Некоторые другие бактерии также могут вызвать явления хронического менингита (2). Бруцеллез обычно проявляется обильными ночными потами, лимфоаденопатией и гепатоспленомегалией. Центральная нервная система вовлекается не очень часто, но когда это происходит, хронический менингеальный синдром обычен (4). Препаратами выбора являются тетрациклин, рифампицин или стрептомицин. Листерии и нейсерии, в подавляющем числе случаев вызывающие острый менингит, могут явиться причиной хронического воспаления мозговых оболочек (8).

Вирусная инфекция, в большинстве случаев проявляющаяся менингоэнцефалитами и острыми менингитами, как правило, характеризуется плеоцитозом и нормальным содержанием глюкозы в ликворе. Хронические менингиты вызываются экховирусами или Коксаки-вирусами у пациентов с агаммаглобулинемией и миеломой. ВИЧ-инфекция, сама по себе, или в сочетании с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, может вызвать не только расстройства ментального статуса, но и явления хронического менингита.

Некоторые неинфекционные заболевания также вызывают подобное состояние. Метастатическая карцинома из неустановленного первичного очага, например, груди или легких, а также лимфома и меланома, могут вызвать синдром хронического менингита. Больных беспокоят боли в спине и пояснице, может

присутствовать патология со стороны черепно-мозговых нервов. При этом, цитологические исследования информативны только у половины пациентов. Целесообразно определение лактатдегидрогеназы ликвора. Результаты исследования КТ и МРТ являются ключевыми в постановке диагноза.

Саркоидоз проявляется неврологическими симптомами у 45% больных. Хронический менингит редко бывает единственным проявлением саркоидоза. Часто отмечаются периферическая нейропатия, очаговые церебральные и спинно-мозговые поражения, проявления со стороны черепно-мозговых нервов. Довольно часто глюкоза ликвора не снижается, как при туберкулезе. Эффективная диагностика как правило не связана с центральной нервной системой и заключается в биопсии лимфоузла, печени, слюнных желез и др. Специфические маркеры саркоидоза до сих пор не установлены.

Болезнь Бехчета обычно характеризуется триадой: язвенными поражениями рта или гениталий, кожными проявлениями и увеитами. Менингоэнцефалиты развиваются у 25% больных. Плеоцитоз в ликворе сочетается с повышением протеина и нормальной глюкозой.

В целом, хотелось бы отметить естественные трудности, возникающие при проведении дифференциальной диагностики хронического менингита. Это связано, главным образом, с отсутствием четкого стандарта обследования и недостаточным использованием возможностей лабораторной базы медицинских стационаров. В то же время исключительно важно иметь представление об истинном спектре основных нозологических форм, вызывающих хронический менингит, а также направлениях диагностического поиска.

1. Dube MP, Holton PD, Larsen RA. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992;93:520.
2. Irazuzta JE. Hypothermia as an adjunctive treatment for severe bacterial meningitis. *Brain Res* 2000 Oct 20;881(1):88-97
3. Kravitz GR, et al. Chronic blastomycetic meningitis. *Am J Med* 1981;71:501.
4. Lan C. Michelow et al. Value of cerebrospinal fluid leukocyte aggregation in distinguishing the causes of meningitis in children. *Ped Inf Dis* 2000;19:66-72.
5. Moosa MY, Coovadia YM. Cryptococcal meningitis in Durban SA. *Clin Infect Dis* 1997;24:131.
6. Moses JM, Riseberg RS, Mansbach JM. Lyme disease presenting with persistent headache. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 1):477-9.
7. Porkert MT et al. Tuberculous meningitis at a large inner-city medical center. *Am J Med Sci* 1997;13:325.
8. Tunkel AR. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*,1993,118-136,Vol6,No.2.