

© А.А. Шурыгин¹, Л.В. Бурухина², Л.А. Антонушкина²,
А.А. Быкова², М.С. Быкова¹, Е.А. Мандик¹

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет
им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России,
ГБУЗ ПК «ПКД «Фтизиопульмонология»,

г. Пермь, Россия

СЛУЧАЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО- ДИАГНОСТИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

Аннотация. Представлен клинический пример трудности дифференциальной диагностики туберкулезного и кандидомикозного менингоэнцефалита. В результате длительного наблюдения, обследования и лечения пациентки выявлены общие клинико-лабораторные данные, говорящие о возможности поражения головного мозга микобактериями туберкулеза или грибами. Благодаря комплексному обследованию у больной в ликворе, а также со слизистой оболочки полости рта, небных миндалин и дужек микологическим методом выявлен один и тот же возбудитель (грибы рода *Candida crusei*), что подтвердило диагноз кандидомикозного менингоэнцефалита. После назначения адекватной этиотропной терапии получено стойкое клиническое излечение, подтвержденное ретроспективным наблюдением за ребенком в течение 3х лет.

Ключевые слова: туберкулез, кандидомикоз, менингоэнцефалит, ликвор, ребенок.

© А.А. Shurygin¹, L.V. Buruhina², L.A. Antonushkina²,
A.A. Bykova², M.S. Bykova¹, E.A. Mandik¹

Perm State Medical University named after E.A. Wagner
Perm Regional TB Dispensary "Phthisiopulmonology"

Perm, Russia

A CASE OF MENINGOENCEPHALITIS IN THE ASPECT OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Abstract. A clinical example of differential diagnosis of tubercular and candidomycotic meningoencephalitis is presented in the paper. Common clinical-and-laboratory data indicating possible brain lesions with tubercular mycobacteria or fungi were revealed in a patient after a long-term observation, examination and treatment. The causative agent (fungi of *Candida crusei* type) was diagnosed in the patient due to complex examination using the method of bacterial inoculation from the oral cavity, pharynx and liquor. Thus, the diagnosis of candidomycotic meningoencephalitis was confirmed. A durable clinical recovery confirmed by the retrospective follow-up of the girl for the period of 3 years was obtained after prescription of adequate etiotropic treatment.

Keywords: tuberculosis, candidomycosis, meningoencephalitis, liquor, child.

Введение. Туберкулез остается актуальной проблемой российского и мирового здравоохранения. Туберкулез центральной нервной системы (ЦНС)

встречается в 0,3–3 % случаев [6]. Поражение туберкулезом оболочек и вещества головного мозга без определяемых специфических изменений в других органах становится трудной диагностической задачей для специалистов любого профиля. Поэтому такой диагноз подтверждается лишь в 32 % случаев [3, 4]. Кандидомикозное поражение ЦНС наблюдается довольно редко и наиболее типично для людей с иммунодефицитными состояниями, а также как вторичное осложнение во время нейрохирургических вмешательств [2]. Поражения ЦНС, вызванные микобактериями туберкулеза (МБТ) и грибами, имеют как похожие симптомы, в том числе и изменения в показателях ликвора, так и свои особенности, на которые следует обращать особое внимание. Нами представлен клинический случай дифференциальной диагностики туберкулезного и кандидомикозного менингоэнцефалита с благоприятным исходом.

Описание случая. Больная К., 12 лет, в феврале 2012 г. поступила в детское отделение ГБУЗ ПК «ПКД «Фтизиопульмонология» с диагнозом: менингит туберкулезной этиологии, средней степени тяжести. При поступлении девочка предъявляла жалобы на постоянные сильные головные боли, тошноту, неоднократную рвоту, общую слабость, субфебрильную температуру тела.

Из анамнеза заболевания: в январе 2012 г. пациентка получила черепно-мозговую травму, без потери сознания. Через 3 дня после травмы стали беспокоить сильные головные боли, тошнота, рвота. Девочка с подозрением на сотрясение головного мозга была госпитализирована в хирургическое отделение центральной районной больницы, где получила лечение (анальгин, димедрол, диакарб, аспаркам, дексаметазон, маннитол, актовегин). Общее состояние ребенка улучшилось, и спустя 2 недели девочка была выписана домой в удовлетворительном состоянии. Однако через сутки после выписки вновь появились головные боли, многократная рвота. Выполнили магнитно-резонансную томографию головного мозга, где

зарегистрировали картину локальных перивентрикулярных глиозных изменений в области передних рогов боковых желудочков. Девочка была госпитализирована в неврологическое отделение с диагнозом: менингоэнцефалит неясной этиологии, тяжелая форма. В течение 5 недель пребывания в отделении получила лечение, включающее противовирусные (реаферон, ацикловир) и антибактериальные препараты (цефтриаксон и левомицетин № 14, бруломицин и максипим № 7), а также патогенетическую (глюкокортикостероиды, диуретики, глюкозо-солевые и коллоидные растворы, иммуномодуляторы, антиоксиданты, поливитамины, десенсибилизирующие средства) и симптоматическую терапию (анальгетики, противорвотные препараты). В связи с отсутствием положительной динамики в лечении были использованы препараты резервного ряда (ванкомицин № 14 и меронем № 14), без выраженного эффекта. Неэффективность массивной неспецифической антибактериальной терапии и лимфоцитарный характер ликвора позволили заподозрить туберкулезную природу менингоэнцефалита. Девочка была переведена в детское отделение ГБУЗ ПК «ПКД «Фтизиопульмонология».

Из анамнеза жизни: родилась в срок, от первой беременности, протекавшей благоприятно. Вес при рождении – 2900 г, рост – 51 см. Ребенок рос и развивался в соответствии с возрастом. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ – редко. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез спокоен. Прививки проведены в соответствии с национальным календарем.

Эпидемиологический анамнез: контакт с больным туберкулезом не установлен. Привита вакциной БЦЖ на третий день в родильном доме. Поствакцинальный знак 6 мм, звездчатой формы. Проживает в социально адаптированной семье, в благоустроенной квартире. При анализе динамики туберкулиновых проб выявлено нарастание чувствительности к туберкулину в возрасте 4 лет, однако на учете у фтизиатра не состояла.

При поступлении объективно: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, положение активное. Фон настроения снижен. На вопросы

отвечает неохотно, медленно. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые. Питание удовлетворительное. Аппетит сохранен. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела 37,0⁰. Дыхание проводится во все отделы легких, хрипов нет. Катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей нет. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 96 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Отмечается выраженная ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига, мелкий тремор конечностей, красный дермографизм. Дизурических расстройств, отеков нет. Стул оформленный, без патологических примесей.

При обследовании: в общем анализе крови (ОАК) определялось повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (23 мм/ч). В биохимическом анализе крови – диспротеинемия за счет увеличения α 2-глобулинов (21,4 %), серомукоид 0,26 ед., глюкоза – 4,4 ммоль/л. Результат на присутствие в крови антител к ВИЧ, возбудителям гепатита В и С, сифилису – отрицательный. После консультации невролога с диагностической и лечебной целью проведена люмбальная пункция (цвет ликвора ксантохромный, белок – 0,98 г/л; цитоз – 313/3; лимфоциты – 96 %; нейтрофилы – 4 %; глюкоза – 1,3 ммоль/л; хлориды – 119 ммоль/л). Сделан посев ликвора, экспектората, а также мочи для выявления МБТ и неспецифической микрофлоры. При люминесцентно-микроскопическом исследовании материала МБТ не обнаружены. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л через 72 часа, а также проба с препаратом диаскинтест – отрицательные. При рентгенографическом обследовании и компьютерной томографии легких патологии не выявлено. Осмотрена офтальмологом – застойные диски зрительных нервов.

Затяжное течение заболевания и отсутствие положительной динамики на фоне проводимого комплексного лечения, включающего антибиотики широкого спектра действия, не позволили исключить туберкулезную природу менингоэнцефалита.

Сразу при поступлении в отделение девочке были назначены противотуберкулезные препараты – изониазид, рифампицин, амикацин, пиперазид (в соответствующих возрастных дозировках). После получения результатов микологического исследования ликвора (получен рост грибов рода *Candida crusei*, чувствительных к амфотерицину В, итраконазолу, кетоконазолу, клотримазолу, нистатину, флуконазолу) назначен флуконазол 200 мг/сутки. К концу первого месяца нахождения девочки в стационаре на фоне проводимого комплексного и комбинированного лечения отмечается улучшение общего состояния, нормализация температуры тела, исчезновение менингеальной симптоматики, улучшение показателей ликвора и общеклинических анализов. В биохимическом анализе крови наблюдалась гипербилирубинемия (до 25,0 мкмоль/л) и повышение уровня трансаминаз (АЛТ до 4,2 мкмоль/ч*л, АСТ до 1,2 мкмоль/ч*л). Учитывая гепатотоксический эффект, рифампицин и флуконазол были временно отменены.

К этому времени получены результаты отсутствия роста МБТ на питательных средах из ликвора, экссудата и мочи. На фоне отсутствия антимикотической терапии спустя 10 дней у девочки вновь отмечается ухудшение состояния – повышение температуры тела, интенсивные головные боли, не купирующиеся приемом анальгетиков, тошнота, рвота. Слизистая оболочка полости рта, задней стенки глотки, а также небные миндалины и дужки обложены густым белым налетом. Кожные покровы чистые, отмечается субиктеричность склер. Сознание ясное. Контактна, но на вопросы отвечает неохотно. На лице страдальческое выражение. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца звучные ритмичные, ЧСС 98 в 1 мин. Дыхание проводится во все отделы легких, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул, диурез – без особенностей. Проведено бактериологическое исследование соскоба со слизистой оболочки задней стенки глотки, небных миндалин и дужек (результат в последующем – *Candida crusei* 10 000 КОЕ/мл, *Klebsiella*

pneumonia 100 000 КОЕ/мл, *Enterobacter aerogenes* 100 000 КОЕ/ мл, *Streptococcus oralis* 10 000 000 КОЕ/ мл).

После консультации оториноларинголога поставлен диагноз кандидозный орофарингит. Через 2 дня присоединились менингеальные симптомы – ригидность затылочных мышц, умеренно выраженный симптом Кернига, а также симптомы поражения черепных нервов: птоз верхнего века справа (указывает на частичное поражение волокон правого глазодвигательного нерва), диплопия при взгляде вниз (так называемая «вертикальная диплопия», которая обусловлена односторонним параличом верхней косой мышцы глаза (*m. obliquus superior*), иннервируемой блоковым нервом). Проведена люмбальная пункция (белок – 0,84 г/л; цитоз – 356/3; лимфоциты – 94 %; нейтрофилы – 6 %; глюкоза – 1,4 ммоль/л; хлориды – 118 ммоль/л). При компьютерной томографии головного мозга после внутривенного контрастного усиления обнаружено умеренно выраженное неравномерное лептоменингеальное накопление контраста, что свидетельствует о локализации процесса преимущественно в базальном отделе.

Учитывая клиническую картину и результаты литературных данных о низкой чувствительности грибов рода *Candida crusei* к флуконазолу, проведена коррекция в терапии: флуконазол 200 мг/сутки заменен на итраконазол 100 мг/сутки. После замены препарата общее состояние ребенка стало динамично улучшаться – головная боль стихла, ригидность затылочных мышц уменьшилась, исчезли симптомы поражения черепных нервов, нормализовалась температура тела, слизистая оболочка ротовой полости очистилась от налетов.

После 2х месяцев стационарного лечения состояние девочки стабилизировалось. В удовлетворительном состоянии была выписана из отделения под наблюдение невролога по месту жительства.

Ретроспективный анализ состояния ребенка показал следующее: через три года с момента заболевания (в 15 лет) девочка соматически здорова,

отклонений в физическом и нервно-психическом развитии нет. Результаты иммунологического обследования: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л в 13 лет – папула 7 мм, пробы с препаратом диаскинтест в 13 и 14 лет – отрицательные.

Дискуссия. Дифференциальная диагностика туберкулезного и кандидомикозного менингоэнцефалита сложна из-за схожести клинической картины: подострое начало, волнообразное течение, головная боль, субфебрильная (реже фебрильная) температура тела, преобладание менингеального синдрома над интоксикационным, постепенный переход к периоду появления оболочечных симптомов и поражению базальных отделов головного мозга (в среднем в течение 4–6 недель), красный дермографизм, застойные диски зрительных нервов (отражающие повышение внутричерепного давления), а также аналогичные изменения в показателях спинномозговой жидкости – ксантохромия, лимфоцитарный плеоцитоз, снижение уровня глюкозы, повышение содержания белка.

Для туберкулезного менингита наиболее вероятны специфические факторы риска: контакт с больным туберкулезом, отсутствие вакцинации БЦЖ, малые размеры поствакцинального знака, развитие заболевания в период «виража» (или в течение первых двух лет после инфицирования МБТ), положительная или гиперергическая реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л (при этом необходимо учитывать вероятность возможной отрицательной анергии на фоне выраженной вторичной иммунной недостаточности). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки зачастую выявляются признаки активного туберкулеза или остаточные туберкулезные изменения (даже их отсутствие не позволяет отвергнуть туберкулезную этиологию). Прямая бактериоскопия материала методом окраски по Циль-Нильсену и люминесцентная микроскопия позволяют выявить МБТ лишь в тех случаях, когда имеется обильное бактериовыделение. Рост культуры МБТ на жидких и плотных питательных средах удается получить в течение 1–3 месяцев, но не всегда.

Кандидомикозный менингоэнцефалит возникает обычно в результате эндогенной инфекции вследствие вторичной иммунной недостаточности, и на фоне микозного поражения слизистых оболочек полости рта. Провоцирующую роль часто играет длительное применение антибактериальных препаратов, кортикостероидных гормонов, иммунодепрессантов [1]. Нередко причиной развития инфекционного поражения ЦНС у ребенка являются различные травмы головы, которые ведут к нарушению защитных свойств гематоэнцефалического барьера, увеличивая его проницаемость [5]. Недостаточный эффект от лечения флуконазолом вызвал необходимость смены препарата на интраконазол.

Выводы

1. Провоцирующим фактором развития менингоэнцефалита является травма головы, способствующая проникновению грибов рода *Candida crusei* через гематоэнцефалический барьер.

2. Выявление одного и того же возбудителя (грибов рода *Candida crusei*) микологическим методом из ликвора и слизистой оболочки полости рта свидетельствует о кандидомикозном поражении ЦНС.

3. В неясных диагностических случаях поражения ЦНС можно использовать терапию *ex juvantibus*, в частности прием интраконазола вызвал улучшение клинического состояния, а в дальнейшем и выздоровление пациентки.

4. Несмотря на то, что кандидомикозные менингоэнцефалиты встречаются очень редко, практикующим врачам необходимо иметь постоянную настороженность в отношении данной нозологической единицы.

Список литературы:

1. Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев А.П., Лесников А.Л. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней: руководство для врачей. – Л.: Медицина, 1991. – С. 267.

2. Медицинский портал UDoktora.net. Кандидозный менингит. – 2012. – URL: <http://udoktora.net/disease/kandidoznyi-meningit/> (дата обращения: 18.02.2015).

3. Пантелеев А.М., Супрун Т.Ю., Малашенков Е.А. и соавт. Особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных по материалам Городской туберкулезной больницы № 2 // «Инфекционные болезни – 2006» Альманах, посвященный 125-летию юбилею ГИБ № 30 им. С.П. Боткина. – СПб., 2007. – С. 150–154.

4. Пантелеев А.М. Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №5 – С. 97–98.

5. Управление здравоохранения Керченского Городского Совета // Официальный сайт Здравоохранения г. Керчи. Менингит. – 2015. – URL: <http://www.zdrav-kerch.org/index.php/spravochnoe/bolezni/infektsionnye-zabolevaniya/enterovirusnaya-infektsiya/2184-meningit> (дата обращения: 21.02.2015).

6. Хоменко А.Г. Туберкулез. – М.: Медицина, 1996. – С. 494.

References

1. Zubik T.M., Ivanov K.S., Kazantsev A.P., Lesnikov A.L. *Differentsial'naya diagnostika infektsionnykh bolezney. Rukovodstvo dlya vrachev* [Differential diagnosis of infectious diseases. Guide for physicians]. Leningrad: Medicine, 1991. 267 p. (in Russian).

2. Meditsinskiy portal UDoktora.net. Kandidoznyy meningit [Medical portal UDoktora.net. Candidal meningitis]. Available at: <http://udoktora.net/disease/kandidoznyi-meningit/> (date of access: 18.02.2015) (in Russian).

3. Panteleev A.M., Suprun T.Yu., Malashenkov E.A. i soavt. Osobennosti tuberkuleza u VICH-infitsirovannykh po materialam Gorodskoy tuberkuleznoy bol'nitsy №2 [Tuberculosis features in HIV-infected patients according to the materials of City TB Hospital №2]. “Infectious diseases – 2006”. Almanac dedicated to the 125th anniversary of CIH №30 named after S.P. Botkin. St. Petersburg, 2007, pp. 150–154 (in Russian).

4. Panteleev A.M. Retsidivy tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiey [Relapses of tuberculosis in patients with HIV]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, 2011, no. 5, pp. 97–98 (in Russian).

5. Upravlenie zdravookhraneniya Kerchenskogo Gorodskogo Soveta. Ofitsial'nyy sayt Zdravookhraneniya g. Kerchi. Meningit. 2015 [Healthcare department of Kerch City Council. Official website of Kerch Healthcare. Meningitis]. Available at: <http://www.zdrav-kerch.org/index.php/spravochnoe/>

bolezni/infektsionnye-zabolevaniya/enterovirusnaya-infektsiya/2184-meningit (in Russian).

6. Khomenko A.G. Tuberkulez [Tuberculosis]. Moscow: Meditsina, 1996. 494 p. (in Russian).

Шурыгин Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии (тел.: 8 (342) 226-43-09, e-mail: alex_shurygin@mail.ru).

Бурухина Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор (тел.: 8 (342) 215-35-72, e-mail: permtubdisp@yandex.ru).

Антонушкина Лариса Анатольевна – врач-фтизиатр, заведующая отделением легочного туберкулеза у детей (тел.: 8 (342) 226-40-14, e-mail: permtubdisp@yandex.ru).

Быкова Анна Александровна – врач-фтизиатр отделения легочного туберкулеза у детей (тел.: 8 (919) 447-31-66, e-mail: permtubdisp@yandex.ru).

Быкова Марина Сергеевна – интерн кафедры фтизиопульмонологии (тел.: 8 (908) 276-83-80, e-mail: m.borisova@bk.ru).

Мандик Елена Анатольевна – интерн кафедры фтизиопульмонологии (тел.: 8 (961) 758-78-49, e-mail: elena.mandik@mail.ru).

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

ГБУЗ ПК «ПКД «Фтизиопульмонология», 614990, Россия, г. Пермь, ул. шоссе Космонавтов, д. 160.

Shurygin Alexandr Anatolyevich – Doctor of Medical Science, docent, head of the department of phthisiopulmonology (tel. 8 (342) 226-43-09, e-mail: alex_shurygin@mail.ru).

Buruhina Ludmila Vasilyevna – Doctor of Medical Science, professor (tel.: 8 (342) 215-35-72, e-mail: permtubdisp@yandex.ru).

Antonushkina Larisa Anatolyevna – phthisiatrician, head of the department of pulmonary tuberculosis in children (tel.: 8 (342) 226-40-14, e-mail: permtubdisp@yandex.ru).

Bykova Anna Alexandrovna – phthisiatrician of the department of pulmonary tuberculosis in children (tel.: 8 (919) 447-31-66, e-mail: permtubdisp@yandex.ru).

Bykova Marina Sergeevna – intern of the department of phthisiopulmonology, Perm State Medical University named after E.A. Wagner (tel.: 8 (908) 276-83-80, e-mail: m.borisova@bk.ru).

Mandik Elena Anatolyevna – intern of the department of phthisiopulmonology, Perm State Medical University named after E.A. Wagner (tel.: 8 (961) 758-78-49, e-mail: elena.mandik@mail.ru).

Perm State Medical University named after E.A. Wagner, 26, Petropavlovskaya street, Perm, 614990, Russia

Perm Regional TB Dispensary "Phthisiopulmonology", 160, street Highway Kosmonavtov, Perm, 614990, Russia.