

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ МЕНИНГИТ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ДИАГНОСТИКЕ

Л.В. Ключкова, М.Э. Лозовская, Е.Б. Васильева, Ю.А. Яровая

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

Tuberculosis meningitis in children: modern requirements to diagnostics

L.V. Klochkova, M.E. Lozovskaja, E.B. Vasilyeva, Yu.A. Yarovaja

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: проанализировать причины поздней диагностики и особенности течения туберкулезных менингитов у детей на современном этапе.

Материалы и методы: изучены данные официальной статистики частоты туберкулезных менингитов у детей по Российской Федерации за 17 лет (2000–2016 гг.), изучены частота, особенности течения и диагностики туберкулезных менингитов у детей в Санкт-Петербурге за 12 лет (2005–2016 гг.).

Результаты: в Российской Федерации за 2000–2016 гг. число туберкулезных менингитов у детей снизилось с 51 до 13 случаев в год. В Санкт-Петербурге с 2005 по 2016 г. имело место 7 случаев туберкулезного менингита у детей, из них умерли 4 ребенка, выжили — 3. Предрасполагающими факторами к развитию туберкулезного менингита были возраст до 3 лет (5 из 7 детей), наличие семейного туберкулезного контакта (6 из 7), отсутствие вакцинации БЦЖ (5 из 7 детей), плохие социальные условия (5 из 7). У 3 из 7 детей туберкулезный менингит развился на фоне ВИЧ-инфекции. В настоящее время появились новые методы верификации туберкулезной инфекции (Диаскинтест, QuantiFERON-TB Gold, T-SPOT.TB), быстрые методы идентификации МБТ (полимеразная цепная реакция, посев материала на МБТ на жидкие питательные среды в автоматизированном комплексе Bactec). Однако редкость случаев туберкулезного менингита привела к отсутствию фтизиатрической настороженности, поздней диагностике туберкулезного менингита и летальным исходам. Приведены 3 случая из клинической практики.

Заключение: для улучшения исходов туберкулезных менингитов необходимо повысить фтизиатрическую настороженность в учреждениях общей лечебной сети, особенно в отношении детей из групп риска; уметь устанавливать факт инфицирования МБТ, применяя современные методы; использовать все методы этиологической диагностики, включая новые быстрые методы ПЦР и Bactec, как в ликворе, так и в других материалах; без промедления назначать противотуберкулезные препараты при подозрении на туберкулезный менингит.

Ключевые слова: туберкулезный менингит, дети, иммунодиагностика, лабораторная диагностика.

Abstract

The aim: to analyze reasons of late diagnostics and course specifics of tuberculosis meningitis (TBM) in children in Saint Petersburg, Russia.

Materials and methods: Data was obtained from the Russian official statistics on the frequency of childhood tuberculosis meningitis in 2000-2016. We also analyzed the frequency, the course and the diagnostic specifics of tuberculosis meningitis in children in 2005–2016 in Saint Petersburg.

Results and discussion: In the Russian Federation the number of children diagnosed with tuberculosis meningitis per year was reduced from 51 in 2000 to 13 in 2016. In Saint Petersburg over the period of 2005 to 2016 there were seven registered cases of childhood tuberculosis meningitis. Unfortunately only three children out of seven in Saint Petersburg tuberculosis meningitis cases survived. The main factors associated with tuberculosis meningitis in children were young age, children three years old and younger (5 out of 7 children), the presence of a TB patient in the family (6 out of 7 children), lack of BCG vaccination (5 out of 7 children), and poor socio-economic situation (5 out of 7 children). Three out of seven children developed tuberculosis meningitis after becoming HIV positive.

The following methods of tuberculosis meningitis diagnostics exist in Russia: Diaskintest, PCR, and Bactec culture tests for Mycobacterium tuberculosis. QuantiFERON-TB Gold and T-SPOT.TB are available but too expensive for most patients. However, a low prevalence of tuberculosis meningitis cases resulted in insufficient attention to TBM, late diagnostics and fatal cases. Three clinical cases were analyzed.

Conclusion: To improve tuberculosis meningitis treatment outcomes it is necessary to raise awareness of TB infection among treatment providers, especially when evaluating high risk children population. It is critical to determine presence of latent Mycobacterium tuberculosis, use all etiological diagnostic methods, including PCR and Bactec, when analyzing cerebrospinal fluid and other specimen, and initiate anti-TB treatment immediately when tuberculosis meningitis is suspected.

Key words: Tuberculosis meningitis, children, immunodiagnosics, laboratory diagnostics.

Введение

Туберкулезный менингит — специфическое воспаление мозговых оболочек (мягкой и паутинной), вызываемое микобактериями туберкулеза (МБТ). У детей 0–14 лет среди всех случаев заболевания туберкулезом менингит составляет 0,4%. [1]. Поражение нервной системы является одним из наиболее тяжелых вариантов генерализации и прогрессирования первичной туберкулезной инфекции и основной причиной смертности от туберкулеза в детском возрасте [2–4]. Так, по данным Н.Г. Камаевой и Ю.П. Чугаева [5], из 52 изученных аутопсий умерших от туберкулеза детей в 34 наблюдениях (63%) имело место специфическое поражение мозговых оболочек. Отмечается высокий уровень инвалидизации детей, перенесших туберкулезный менингит [6, 7]. Группой повышенного риска по заболеванию туберкулезным менингитом являются дети раннего возраста. В современных условиях туберкулезный менингит у детей до 3 лет продолжает протекать крайне тяжело и часто сопровождается вовлечением в процесс других органов и систем (84,3%) [8]. В Российской Федерации с начала XXI в. отмечается снижение случаев туберкулезных менингитов в абсолютных цифрах с 51 до 13 [9].

Туберкулезный менингит по характеру воспалительного процесса в оболочках и спинномозговой жидкости относится к серозным менингитам. В этиологической структуре серозных менингитов микобактерии туберкулеза (МБТ) составляют не более 1%, тогда как преобладают энтеровирусы (61%), герпес-вирусы (7%), вирус клещевого энцефалита (6%), боррелии (10%), иерсинии (2%) [10]. Нередко мысль о туберкулезной природе менингита возникает только после того, как больной длительное время получал без желаемого результата антибиотики широкого спектра действия по поводу предполагаемого менингита или менингоэнцефалита другой этиологии [11]. В связи с этим при наличии у ребенка менингита неясной этиологии туберкулезный менингит должен быть включен в диагностический ряд с первых дней заболевания [12–14]. Поздняя диагностика туберкулезного менингита и, следовательно, несвоевременное начало лечения (позднее 10-го дня заболевания) уменьшают шансы на выздоровление и приводят к летальному исходу [15]. В последние годы появились новые методы диагностики латентной туберкулезной инфекции и локальных форм туберкулеза легочной и внелегочной локализации. Это, в первую очередь, внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, разработанным отечественными учеными в 2008 г., — препаратом Диаскинтест, который содержит два антигена вирулентной *Mycobacterium tuberculosis* — ESAT-6

и CFP-10, отсутствующие у вакцинного штамма *Mycobacterium bovis* BCG, а также тесты *in vitro*, использующие эти же антигены: QuantiFERON-TB Gold (QFT) «Cellestis» (Австралия) и T-SPOT.TB «Oxford Immunotec» (Великобритания). Также во фтизиатрии в последние годы внедрены молекулярно-генетические методы экспресс-диагностики МБТ, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР), ускоренный культуральный метод детекции МБТ на жидких питательных средах в автоматизированном комплексе Bactec. Применение всех этих методов при туберкулезном менингите представлены в единичных научных работах [16–19].

Цель исследования — проанализировать причины поздней диагностики и особенности течения туберкулезных менингитов у детей на современном этапе.

Материалы и методы

Изучены данные официальной статистики частоты туберкулезных менингитов у детей по РФ за 17 лет (1995–2016 гг.), изучены частота, особенности течения и диагностики туберкулезных менингитов у детей в Санкт-Петербурге за 12 лет (2005–2016 гг.). Приведены 3 клинических примера.

Результаты и обсуждение

По данным М.В. Шиловой (2015), число детей, заболевших туберкулезом мозговых оболочек, в РФ в 2014 г. равно 13 (в 2013 г. — 12, в 2012 г. — 19, в 2011 г. — 18, в 2010 г. — 20, в 2009 г. — 23, в 2008 г. — 22, в 2007 г. — 23, в 2006 г. — 22, в 2005 г. — 27, в 2004 г. — 16, в 2003 г. — 36, в 2002 г. — 42, в 2001 г. — 41, в 2000 г. — 51) (рис. 1) [9].

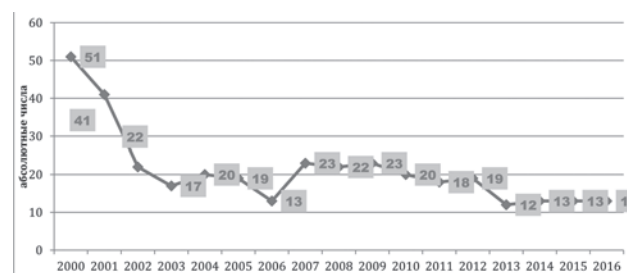


Рис. 1. Динамика абсолютного числа детей, заболевших туберкулезным менингитом в России

В 2015–2016 гг. число детей, заболевших туберкулезным менингитом, было таким же — 13. Однако эти сведения неполные, т.к. часть туберкулеза ЦНС и мозговых оболочек регистрируются как диссеминированные формы туберкулеза [9].

В Санкт-Петербурге за период с 2005 по 2016 г. имело место 7 случаев туберкулезного менингита у

детей, из них умерли 4 ребенка, выжили — 3. Двое умерших детей — мигранты, не имевшие регистрации в Санкт-Петербурге. Из 7 заболевших 5 были дети раннего возраста (до 3 лет), один дошкольник 4 лет и один школьного возраста (13 лет). У всех пациентов туберкулезный менингит был проявлением генерализованного туберкулеза, у 3 детей в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Большинство пациентов (5 из 7) были из неблагополучных социально-бытовых условий. У 6 из 7 детей был семейный или родственник туберкулезный контакт с больным бактериовыделителем, но он был установлен уже по факту заболевания ребенка, поэтому профилактические мероприятия не проводились. Вакцинация БЦЖ отсутствовала у 5 из 7 детей. Начиная с 2009 г., для верификации туберкулезной инфекции, в том числе при туберкулезных менингитах, для постановки внутрикожной пробы используется антиген туберкулезный рекомбинантный Диаскинтест (ДСТ) вместо пробы Манту с 2 ТЕ или параллельно с ней. Из 4 пациентов с туберкулезным менингитом, которым был поставлен ДСТ, у 3 детей он имел отрицательный результат и лишь у 1 — положительный (как и проба Манту 2 ТЕ). Это объясняется наличием анергии, обусловленной как тяжелым течением самого туберкулезного процесса, так и наличием ВИЧ-инфекции. Другой инновационный метод иммунодиагностики туберкулеза — квантифероновый тест QuantiFERON-TB Gold (QFT) in vitro (аналог ДСТ) — в 2 случаях туберкулезного

менингита оказался чувствительнее ДСТ и должен обязательно применяться при подозрении на туберкулезную этиологию заболевания. По-прежнему остаются актуальными традиционные методы этиологической диагностики туберкулезного менингита с исследованием всего доступного патологического материала, особенно ликвора: микроскопия с окраской по Цилю — Нильсену, люминесцентная микроскопия в том числе выпадающей фибриновой пленки, посев на жидкие и плотные питательные среды. Учитывая необходимость срочной диагностики, преимущество имеют методы быстрой идентификации МБТ: ПЦР и Bactec (автоматизированный комплекс выращивания МБТ на жидких средах). ПЦР ликвора позволяет подтвердить диагноз в течение 1 — 2 дней. К сожалению, все случаи летальных исходов имели место при поздней диагностике туберкулезного менингита, причем врачам не приходила в голову сама мысль о возможной туберкулезной этиологии заболевания. Об этом свидетельствует тот факт, что у 2 детей генерализованный туберкулез, осложненный туберкулезным менингитом, был диагностирован посмертно в нетуберкулезных стационарах города.

Алгоритм диагностики туберкулезного менингита поможет практическому врачу заподозрить специфический процесс ЦНС и своевременно принять правильное решение (рис. 2).

При поступлении в стационар пациента с менингеальным синдромом, как и с любой другой па-

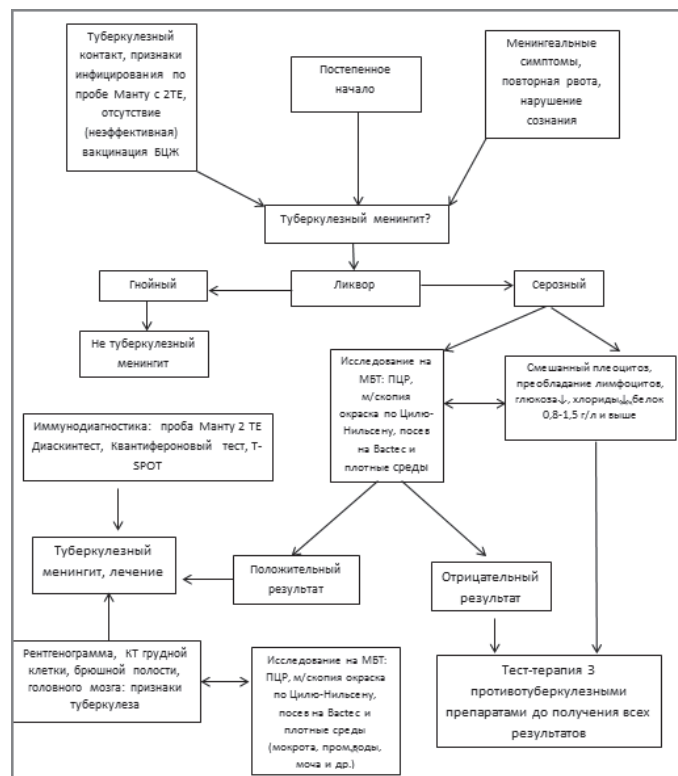


Рис. 2. Алгоритм диагностики туберкулезного менингита

тологией, подозрительной на туберкулез, в приемном покое обязательно выполняется клинический минимум обследования на туберкулез, принятый еще в середине прошлого столетия (клинический анализ крови, общий анализ мочи, рентгенограмма грудной клетки, проба Манту 2ТЕ, посев мокроты или промывных вод бронхов на МБТ). Устанавливаются контакты с больными туберкулезом, особенно это имеет значение у детей раннего возраста, проживающих в семейном контакте с бактериальными родителями или другими родственниками. Выясняются данные о проведении вакцинации и ревакцинации БЦЖ с оценкой постпрививочных знаков на плечиках ребенка, а также оценивается динамика туберкулиновых проб Манту с 2 ТЕ (эти данные зафиксированы в сертификате профилактических прививок). Анализ полученных сведений позволяет врачу установить факт инфицирования МБТ или подтвердить поствакцидную аллергию. В современных условиях обязательным компонентом диагностики туберкулеза любой локализации является постановка внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (белок СFP10-ESAT6 0,2 мкг) – препаратом Диаскинтест (ДСТ) [20]. Если пациент оказывается зараженным МБТ, то постепенное начало заболевания, сопровождающееся общеинфекционными симптомами, появление рвоты в конце первой недели заболевания (продромальный период), а в дальнейшем развитие типичной картины менингита – период раздражения ЦНС (положительные менингеальные симптомы, поражение черепно-мозговых нервов, фебрильная лихорадка, гиперестезия, рвота, нарушение сознания) позволяют на основании исследования спинномозговой жидкости (СМЖ) заподозрить, а в дальнейшем установить диагноз туберкулезного менингита.

При ликвородиагностике необходимо обратить внимание на цитоз 200 – 300 клеток в 1 мкл, белок повышен до 0,8 – 1,5 г/л и выше, лимфоциты 60 – 70%, нейтрофилы 30 – 40%, снижение глюкозы и хлоридов (глюкоза 1,0 – 1,5 ммоль/л, хлориды 90 – 100 ммоль/л), выпадение нежной фибринозной пленки при стоянии ликвора в течение 6 – 12 – 24 ч, провести поиски МБТ методами микроскопии и посева. Поможет в диагностике ПЦР исследование не только СМЖ, но и промывных вод бронхов, желудка, мочи и других патологических материалов, а также посева на жидкие питательные среды. Положительные результаты ДСТ свидетельствуют в пользу наличия туберкулезной инфекции и туберкулезной природы менингита, однако отрицательные результаты ДСТ и пробы Манту с 2ТЕ не отрицают туберкулезной его этиологии в силу вторичной анергии, характерной для генерализованных форм туберкулеза, наличия сопутствующей ВИЧ-инфекции. Поэтому, наряду с внутрикож-

ными пробами, целесообразно использовать диагностические тесты *in vitro*, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами крови интерферона-гамма (ИФН- γ). В настоящее время для иммунодиагностики туберкулеза в Российской Федерации используются два таких теста: QuantiFERON-TB Gold (Cellestis, Австралия) или Квантифероновый тест и T-SPOT.TB (Англия).

Обзорная рентгенограмма грудной клетки, компьютерная томография (КТ) органов грудной и брюшной полостей, головы помогут определить туберкулезные изменения в различных органах (инфильтраты, очаги, кальцинаты). Консультации невролога, окулиста (осмотр глазного дна), фтизиатра окончательно решат вопрос о специфическом процессе. Если диагноз туберкулезного менингита установлен, то сразу же назначается специфическая терапия, включающая 4 противотуберкулезных препарата (ППП). Если результаты обследования в работе, то рекомендуется назначить тест-терапию из 3 препаратов, не дожидаясь их получения.

Клинический пример № 1

Мальчик 13 лет из неустановленного туберкулезного контакта, удовлетворительных социальных условий, привит вакциной БЦЖ в роддоме, рубчик 5 мм. Результаты туберкулиновой пробы Манту в течение всей жизни сомнительные (папула 2 – 3 мм), в год заболевания папула 5 мм. Начало заболевания постепенное, под маской повторных ОРВИ в течение 6 мес. Появление суставного синдрома, лихорадки $t = 39^\circ$. Госпитализирован с диагнозом «Ювенильный хронический артрит? Хронический тонзиллит». Диагноз стационара: «Рецидивирующая стрептококковая инфекция, острая дистрофия миокарда, течение артрита, бактериальный эндокардит. На рентгенограмме грудной клетки: утолщена плевра, милиарная диссеминация не оценена (рис. 3). Через 1 месяц пребывания в стационаре развился менингит, был обследован на все возможные инфекции, кроме туберкулеза. Через 1,5 мес. после госпитализации нарастание мозговой симптоматики, заторможенность до сопора, возбуждение с галлюцинациями, брадикардия, судороги, усиление симптомов со стороны черепно-мозговых нервов: отведение левого глаза вверх, разная ширина глазной щели.

Через 2 мес. после госпитализации: кома III, летальный исход. Консультация фтизиатра за сутки до смерти. Исследования ликвора: № 1 (за 2 ½ недели до смерти): белок – 0,5 г/л; цитоз – 11 клеток в 1 мкл, нейтрофилы – 79%, лимфоциты – 21%, посев на стерильность – микрофлора не выделена; № 2 (за 4 дня до смерти): цитоз – 21 клетка в 1 мкл, преобладают лимфоциты, белок 3,0 г/л, хлориды 85,0 ммоль/л (снижены), глюкоза 0,22 ммоль/л

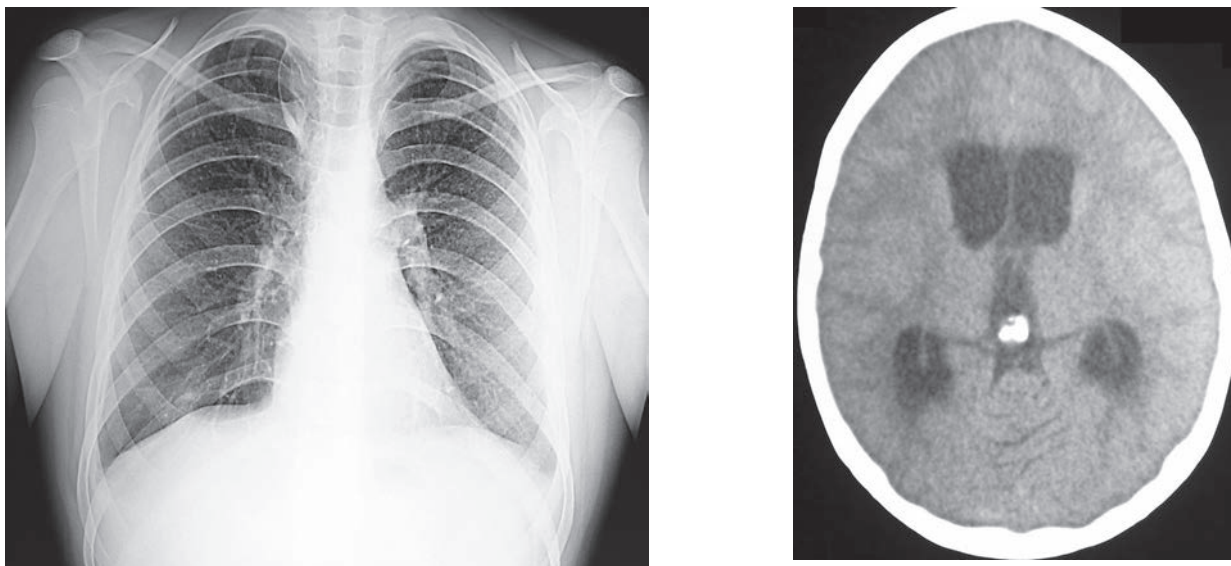


Рис. 3. Данные лучевой диагностики (клинический пример № 1): а — рентгенограмма легких: мелкие милиарные очажки по всем легочным полям; б — компьютерная томограмма головного мозга: гидроцефалия

(снижена), микрофлора не высеяна. Патолого-анатомический диагноз: первичный туберкулез легких, подострое течение, в стадии прогрессирования, с лимфогематогенной диссеминацией: множественные милиарные бугорки разной давности в легких (рис. 4); лимфоузлах (паратрахеальных, перибронхиальных, ворот печени); небных миндалинах; печени; почках; туберкулез плевры (со сращением листков); головного мозга (лептоменингит; эпендиматит, хореоидит), с очагами некроза коры больших полушарий, развитием прогрессирующей гидроцефалии (см. рис. 4). Диагноз установлен посмертно и подтвержден гистологическими исследованиями, обнаружением МБТ методом ПЦР в ткани легкого и иммуногистохимическими исследованиями.

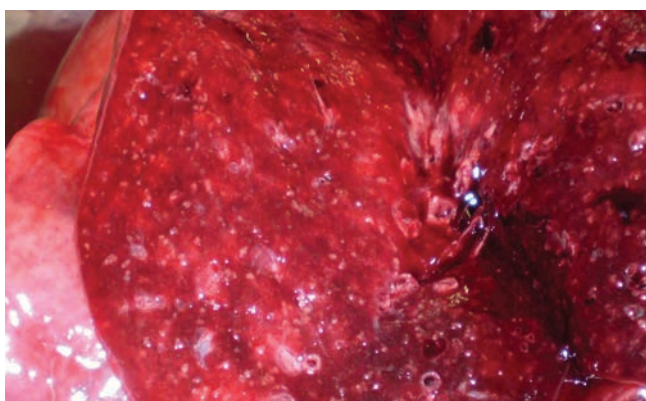


Рис. 4. Макропрепарат легочной ткани — милиарные очаги (клинический пример № 1)

Клинический пример № 2

Девочка 7 мес. из семьи нелегальных мигрантов из Таджикистана, семейный бацилярный контакт с отцом с рождения. Сведения о туберкулезном контакте до заболевания ребенка не были известны туберкулезному диспансеру, отец от туберкулеза не лечился. Девочка не привита вакциной БЦЖ (отказ матери в родильном доме). Начало заболевания постепенное: в течение месяца отмечались субфебрилитет, вялость, снижение аппетита, кашель. Диагноз направления: ОРВИ, пневмония.

Госпитализирована в стационар с жалобами на температуру 39°C, кашель, насморк, через 7 ч развились генерализованные судороги, была переведена в отделение интенсивной терапии. Состояние тяжелое. Кома I–II ст. Тремор. Дыхание жесткое, влажные хрипы. Гепатоспленомегалия. Менингеальные симптомы положительные. Переведена на ИВЛ со дня поступления. В ликворе цитоз — 195/3 (146 лимфоциты, 49 нейтрофилы), белок — 1,65 г/л, сахар — 1,8 ммоль/л (в крови — 6,11 ммоль/л), хлориды — 10^8 ммоль/л. Рентгенограмма грудной клетки — тотальная диссеминация по всем легочным полям (рис. 5) с последующим образованием полости распада в нижней доле правого легкого (рис. 6). Проба Манту 2 ТЕ — отрицательная, Диаскинтест — отрицательный, QuantiFERON-TB положительный. Обнаружена ДНК МБТ методом ПЦР в промывных водах бронхов, желудка, крови, моче, ликворе. Установлен диагноз: «Генерализованный первичный туберкулез: Туберкулез ЦНС



Рис. 5. Рентгенограмма грудной клетки — тотальная очаговая диссеминация (клинический пример № 2)

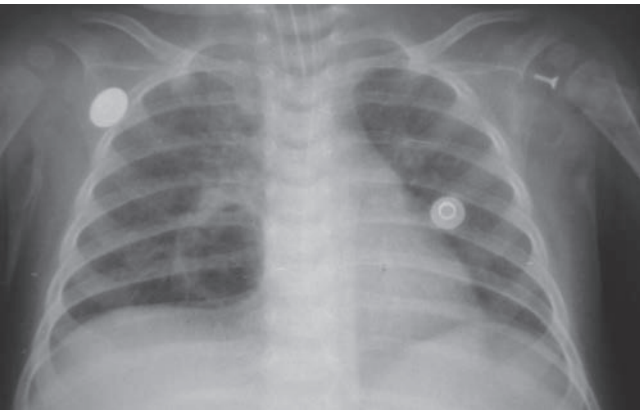


Рис. 6. Рентгенограмма грудной клетки — появление полости распада в нижней доле правого легкого (клинический пример № 2)

(менингоэнцефалит), МБТ(+), острый диссеминированный туберкулез легких в фазе распада, МБТ(+), туберкулез внутригрудных лимфоузлов в фазе инфильтрации, туберкулез мезентериальных лимфоузлов, туберкулез почек, МБТ(+). Специфическая терапия 4 противотуберкулезными препаратами проводилась с первого дня пребывания в стационаре. Несмотря на проводимые лечебные и реанимационные мероприятия, девочка умерла через 3 месяца, не приходя в сознание (рис. 7). Основной причиной неэффективного лечения туберкулезного процесса была его поздняя диагностика в фазе развившегося менингоэнцефалита. Фатальное течение заболевания обусловлено длительным массивным туберкулезным контактом с рождения на фоне отсутствия вакцинации БЦЖ, ранним возрастом ребенка, плохими социальными условиями, отсутствием наблюдения в детской поликлинике.

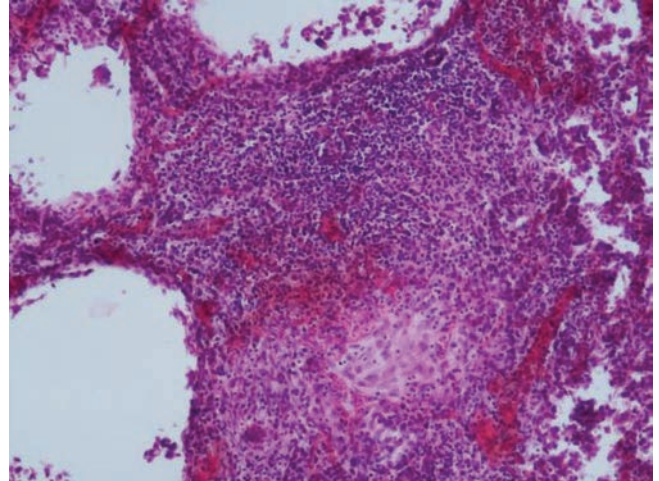


Рис. 7. Микрофотография. Гистологическое исследование легких: туберкулезный бугорок в легком. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. × 200 (клинический пример № 2)

Клинический пример № 3

Мальчик 4 лет 8 мес., приезжий из г. Новокузнецка, из семейного контакта с отцом, страдавшим ВИЧ-инфекцией и умершим от двустороннего инфильтративного туберкулеза в фазе распада и обсеменения, МБТ(+), когда ребенку было 4 мес. По этому поводу на первом году жизни был проведен курс химиопрофилактики и повторно — в 2 года. Повторный контакт был в 4 года 8 мес. со знакомым отчима, больным генерализованным туберкулезом, туберкулезным менингитом. Ребенок не привит вакциной БЦЖ (у матери ВИЧ-инфекция). Поступил на 2-й неделе заболевания. Состояние тяжелое, вялый, горизонтальный нистагм в крайних отведениях. Рефлекс Бабинского положительный с обеих сторон, гиперестезия, резко положительные менингеальные симптомы. КТ грудной клетки: кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах и легочной ткани (рис. 8). Проба Манту с 2 ТЕ, папула 12 мм, Диаскинтест папула 17 мм, QuantiFERON-TB 8,679 МЕ/мл (положит.). Ликвор: цитоз 1296/3 (1096 — мононуклеары, 200 нейтрофилы), белок 2,64 г/л, хлориды — 93 ммоль/л, сахар — 0,7 ммоль/л (в крови — 4,4 ммоль/л). Исследование ликвора на МБТ методом ПЦР-отрицательно, методом Bactec — отрицательно. Из пленки в ликворе методом прямой микроскопии с окраской по Цилю — Нильсену получены *M. tuberculosis*. Поставлен диагноз: «Первичный генерализованный туберкулез: туберкулезный менингит (базиллярная форма), МБТ(+), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бифуркационной и бронхопульмональной групп слева в фазе кальцинации, осложненный очагами отсева

в С6 левого легкого, МБТ (-)». Лечение, начатое с 8-го дня от начала заболевания, привело к полному выздоровлению.

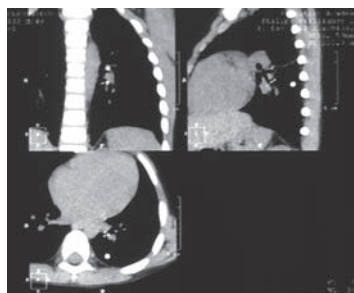


Рис. 8. КТ грудной клетки — кальцинаты во внутригрудных лимфоузлах и легочной ткани (клинический пример № 3).

Заключение

Таким образом, для улучшения исходов туберкулезных менингитов необходимо:

1. Повысить фтизиатрическую настороженность врачей в учреждениях общей лечебной сети, особенно в отношении детей из групп риска.
2. Уметь устанавливать факт инфицирования МБТ, использовать современные методы — Диаскинтест, Квантифероновый тест, T-SPOT, вести поиск туберкулезных контактов путем ФЛГ обследования окружения.
3. Использовать все методы этиологической диагностики, включая быстрые методы ПЦР и Вастес, как в ликворе, так и в других материалах.
4. Обязательно включать туберкулез в дифференциально-диагностический ряд при отсутствии эффекта от неспецифических антибактериальных средств.
5. Без промедления назначать противотуберкулезные препараты при подозрении на туберкулезный менингит, не дожидаясь окончательных результатов обследования.

Литература

1. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. — М., 2015. — 312 с.
2. Янченко, Е.Н. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы / Е.Н. Янченко // Туберкулез у детей и подростков : руководство для врачей / под ред. Е.Н. Янченко, М.С. Греймер. — СПб.: Гиппократ, 1999. — С.183—197.
3. Кобелева, Я.М., Летальные случаи туберкулеза у детей: клинико-эпидемиологич. данные / Я.М. Кобелева [и др.] // Уральский мед. журн. — 2011. — № 1. — С. 72—76.
4. Чугаев, Ю.П., Клинико-морфологическая характеристика летальных случаев первичного туберкулеза у детей раннего возраста / Ю.П.Чугаев, Л.М. Гринберг // Совершенствование борьбы с туберкулезом и неспецифически-

ми заболеваниями органов дыхания в промышленном регионе: материалы Свердловского филиала НПО «Фтизиопульмонология». — Свердловск, 1991. — С. 96—100.

5. Камаева, Н.Г. Опыт выявления и диагностики туберкулеза мозговых оболочек у детей / Н.Г. Камаева, Ю.П. Чугаев // Медицинский альянс. — 2014. — № 2. — С. 32—38.
6. Bang, N.D. Clinical presentation, diagnosis, mortality and prognostic markers of tuberculosis meningitis in Vietnamese children: a prospective descriptive study / N.D. Bang, M. Caws, T.T. Truc, T.N. Duong, N.H. Duong, D.T. Ha e.a. // BMC Infect Dis. 2016 Oct 18; 16 (1):573
7. Dhawan, S.R., Predictors of Neurological Outcome of Tuberculous Meningitis in Childhood: A Prospective Cohort Study From a Developing Country / S.R. Dhawan, A. Gupta, P. Singhi, N. Sankhyan, P. Malhi, N. Khandelwal // J Child Neurol. 2016 Dec;31(14):1622-1627.
8. Севостьянова, Т.А. Туберкулезный менингит у детей раннего возраста / Т.А. Севостьянова [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. — 2014 — № 5 — С. 32—39.
9. Шилова, М.В. Туберкулез в России в 2014 году : монография / М.В. Шилова. — М.: Издательство «Перо», 2015. — 240 с.
10. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы/ Н.В. Скрипченко [и др.] // Российский Вестник перинатологии и педиатрии — 2016. — Т. 61, № 4. — С. 9—22.
11. Скрипченко, Н.В. Бактериальные серозные менингиты / Н.В. Скрипченко, М.Н. Сорокина, В.В. Иванова // Бактериальные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003. — С. 229—283.
12. Скрипченко, Н.В. Цереброспинальная жидкость и перспективы ее изучения / Н.В. Скрипченко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — № 6. — С. 88—97.
13. Вильниц, А.А. Клинико-эпидемиологические аспекты генерализованной менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга / А.А Вильниц [и др.] // Педиатр. — 2017. — Т. 8. — С. 84.
14. Клочкова, Л.В. Актуальные вопросы современной диагностики туберкулезного менингита у детей на современном этапе / Л.В. Клочкова, М.Э. Лозовская // V юбилейный Балтийский конгресс по детской неврологии : Сборник материалов конгресса / под редакцией профессора В.И. Гузевой. — СПб.: Изд. «Человек и здоровье», 2015. — С.192—193.
15. Туберкулез у детей и подростков : руководство / под ред. О.И. Король, М.Э. Лозовской. — СПб.: Питер, 2005. — 432 с.
16. Харченко, Г.А. Туберкулезный менингит у детей и подростков / Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова, О.Н.Чабанова // Туберкулез и болезни легких. — 2017. — № 1. — С. 47—50.
17. Лозовская, М.Э. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей / М.Э. Лозовская [и др.] // Педиатр. — 2014. — Т. 5, № 3. — С. 46—50.
18. Rumzan, A. Childhood tubercular meningitis: an institutional experience and analysis of predictors of outcome. A. Rumzan., K. Navil, R. Asimi, A. Wani, R. Makhdoomi, A. Jain // Pediatr Neurol. 2013 Jan;48(1):30-5.
19. Vita, S. Immunological diagnosis as an adjunctive tool for an early diagnosis of tuberculous meningitis of an immune competent child in a low tuberculosis endemic country: a case report. / S. Vita, C. E. Caraffa, M. C. Mascia, F. Mengoni, M.G. Paglia, C. Mancarella, D. Colistra, C. Di Biasi, R.M. Ciardi, C.M. Mastroianni, V. Vullo // BMC Res Notes. 2017 Mar 13;10(1):123.

20. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. — М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. — 36 с.

References

1. Tuberculosis in the Russian Federation, 2012/2013/2014. — Moscow (Russia), 2015. — 312 p.
2. Yanchenko EN., Greymer MS. Tuberculosis at children and teenagers: The management for doctors. Saint-Petersburg (Russia): Hippocrates; 1999, 336 p.
3. Kobeleva YaM, Greenberg LM, Chugayev YuP, et al. Lethal cases of tuberculosis in children: kliniko-epidemiological data. Ural'skij medicinskij zhurnal. 2011; 1: 72-76.
4. Chugayev YuP, Greenberg LM. The klinikal and morfological characteristic of lethal cases in infants with primary tuberculosis. Sverdlovsk (Russia): Materialy Sverdlovskogo filiala NPO «Ftiziopul'monologija»; 1991; 96-100.
5. Kamayeva NG, Chugayev YuP. The experience of revealing and diagnostics of tubercular meningitis in children. Medicinskij al'jans. 2014; 2: 32-38.
6. Bang ND, Caws M, Bang ND, et al. Clinical presentation, diagnosis, mortality and prognostic markers of tuberculosis meningitis in Vietnamese children: a prospective descriptive study. BMC Infect Dis. 2016; Oct 18; 16 (1):573
7. Dhawan SR, Gupta A, Singhi N, et al. Predictors of Neurological Outcome of Tuberculous Meningitis in Childhood: A Prospective Cohort Study From a Developing Country. J.Child Neurol. 2016 Dec;31(14):1622-1627.
8. Sevostyanova TA, Klimov GV, Shirshov IV, et al. Tubercular meningitis in infants. Tuberkulez i social'no znachimye zabol-evanija. 2014; 5: 32-39.
9. Shilova MV, Tuberculosis in Russia in 2014: Monograph. Moscow (Russia): Pero; 2015.240 p.
10. Skripchenko NV, Ivanova MV, Vilnits AA, Skripchenko EYu Neuroinfections at children tendencies and prospects. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 4: 9-22.
11. Sorokina MN, Ivanova VV., Bacterial meningitis in children. Moscow (Russia): Medicine; 2003. 320 p.
12. Skripchenko NV et al, Cerebrospinal fluid and prospects of its studying Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2011; 6: 88-97.
13. Vilnits AA, Ivanova MV, Skripchenko NV., et al. Kliniko-epidemiological aspects of a generalized meningococcal infection in children and teenagers of St. Petersburg. Pediatr. 2017; 8, 84.
14. Klochkova LV, Lozovskaya ME. Actual issues of modern diagnosis of tubercular meningitis in children at the present stage. Materials of V Baltic congress on children's neurology. Saint-Petersburg; 2015. p.192-193.
15. Korol OI, Lozovskaya ME. Tuberculosis in children and teenagers. Saint-Petersburg (Russia) Piter; 2005. 432 p.
16. Harchenko GA, Kimirilova OG, Chabanova ON. Tubercular meningitis in children and teenagers. Tuberkulez i bolezni legkih. 2017; 1:47-50.
17. Lozovskaya ME, Belushkov VV, Gurina OP, et al. Comparative evaluation of innovative diagnostic tests for latent and active TB infection in children. Pediatr. 2014; 3:46-50.
18. Rumzan A, Navil K, Asimi R. et al. Childhood tubercular meningitis: an institutional experience and analysis of predictors of outcome. Pediatr Neurol. 2013 Jan;48(1):30-5.
19. Vita S, Caraffa CE, Mascia MC. et al. Immunological diagnosis as an adjunctive tool for an early diagnosis of tuberculous meningitis of an immune competent child in a low tuberculosis endemic country: a case report. BMC Res Notes. 2017 Mar 13;10(1):123.
20. Federal clinical recommendations about diagnostics and treatment of a latent tuberculosis infection in children. Moscow (Russia) ROOI «Zdorov'e cheloveka» 2015. 36 p.

Авторский коллектив:

Клочкова Людмила Владимировна — доцент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)321-33-36, e-mail: lklochkova@yahoo.com

Лозовская Марина Эдуардовна — заведующая кафедрой фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)321-33-36, e-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Васильева Елена Борисовна — доцент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н., доцент, тел.: 8(812)321-33-36, e-mail: helenchern27@mail.ru

Яровая Юлия Анатольевна — доцент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)321-33-36, e-mail: julia_yarovaya@mail.ru