

CARACTERISTICA MENINGITEI TUBERCULOASE LA ADULȚI

Stela KULCIȚKAIA dr. în șt. med., conf. univ.¹

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Catedra de pneumoftziologie

e-mail: stela.kulcitkaia@usmf.md, tel: 069319109

Rezumat

Meningita tuberculoasă este o formă gravă de tuberculoză extrarespiratorie, reprezintă inflamația meningelor cerebrale cauzată de infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*. Datorită proximității inflamației față de creier și măduva spinării -aproape de centrele de importanță vitală, meningita tuberculoasă are evoluție severă și pronostic nefavorabil. Aprecierea aspectelor clinice, paraclinice și evolutive al meningitei tuberculoase la adulți. *Material și metode:* cercetarea de tip cohortă, retrospectivă, descriptivă a cuprins 46 adulți cu diagnosticul de meningită tuberculoasă care s-au internat pentru tratament în IMSP Spitalul Clinic Municipal Ftiziopneumologie mun. Chișinău în aa. 2000-2018. *Rezultate:* raportul bărbați/ femei a fost - 4,75/1. A predominat vârsta bolnavilor de pînă la 40 ani - 21 (46%) și vârsta între 40-60 ani - 20 (43%). Contact cu bolnavi de tuberculoză pulmonară în anamneză au avut 32 (70%) pacienți, dintre care 28 (60%) – contact îndelungat, mai mult de un an la domiciliu sau instituționalizat. Factori de risc, cunoscuți în dezvoltarea tuberculozei, au fost prezenți în 100% cazuri. Co-infecția TB/HIV fără terapie antiretrovirală a fost determinată la 12 (26%) bolnavi. Majoritatea bolnavilor cu meningită tuberculoasă au fost depistați prin adresare – 44 (96%). Meningita a fost diagnosticată ca boală primară la 8 (17%) și complicație a unei forme clinice de TB la 38 (83%). Tuberculoză cu atingere pulmonară au avut 32 (70%) pacienți: 22 (68%) - forma infiltrativă, 6 (17%) - fibro-cavitară și 4 (15%) - tuberculoză diseminată. TB extrarespiratorie a fost diagnosticată la 14 (30%) pacienți. Etiologia tuberculoasă a meningitei a fost confirmată preponderent prin indicatorii analizei lichidului cefalorahidian – pleocitoză limfocitară, reacție pozitivă Pandy, hipoglicorahie. Din anul 2013 – prin GeneXpert Rif. Confirmarea etiologiei tuberculoase prin GeneXpert Rif pozitiv în lichidul cefalorahidian a fost la 6 (13%) pacienți. Tratament pentru tuberculoză susceptibilă a fost administrat la 31 (68%) bolnavi, tratament pentru tuberculoză drogerezistentă - la 15 (22%) bolnavi. În 10% cazuri tratamentul antituberculos nu s-a reușit a fi inițiat. Studiul a stabilit rezultate fatale în 100%.

Cuvinte-cheie: meningită, tuberculoză, diagnostic, tratament.

Summary. Particularities of tuberculous meningitis in adults

Tuberculous meningitis is a serious form of extrapulmonary tuberculosis, which represents the inflammation of brain membranes caused by infection with *Mycobacterium tuberculosis*. Because of the proximity of inflammation to the brain and spinal cord - close to centers of vital importance, tuberculous meningitis has severe evolution and poor prognosis. The assessment of clinical, paraclinical and evolutionary aspects of tuberculous meningitis in adults was the aim of the study. *Material and methods:* it was performed a retrospective, cohort type research on 46 adults with TB meningitis, who were hospitalized for treatment in IMSP Municipal Clinical Hospital Ftiziopneumologie mun. Chisinau for 2000-2018

years. *Results:* male/female ratio was 4.75/1. The age of patients under 40 years of age - 21 (46%) and age 40-60 years - 20 (43%) prevailed. 32 (70%) patients are from contact clusters, including 28 (60%) with >1 year contact at home or institutionalized. Associated risk factors were in 100% cases. TB/HIV non TARV users - 12 (26%). 44 (96%) cases were found by addressing. Meningitis was diagnosed as primary disease in 8 (17%), or complication of an early known TB in 38 (83%). Pulmonary TB were 32 (70%), among them 22 (68%) – infiltrative form, fibro-cavitary tuberculosis – 6 (17%), disseminated form - 4 (15%) and 14 (30%) of patients had extrapulmonary TB. TB etiology of meningitis was confirmed by CSF analysis, as criteria: serous CSF, pleocytosis, positive Pandy reaction, hypoglycorahia and from 2013 with GeneXpert Rif. Diagnosed with GeneXpert Rif - 6 (13%) patients. 31(68%) patients were treated for drug-susceptible TB and 15 (22%) for DR-TB. Fatal outcome was in 100% cases.

Key-words: meningitis, tuberculosis, diagnosis, treatment

Резюме. Характеристика туберкулезного менингита у взрослых

Туберкулезный менингит является серьезной формой внелегочного туберкулеза, который представляет собой воспаление оболочек мозга, вызванное инфекцией *Mycobacterium tuberculosis*. Из-за близости воспаления к головному и спинному мозгу - вблизи жизненно важных центров, туберкулезный менингит имеет тяжелое течение и неблагоприятный прогноз. Целью исследования была оценка клинических, параклинических аспектов и особенности течения туберкулезного менингита у взрослых. *Материал и методы:* Когортное ретроспективное описательное исследование включило 46 взрослых с диагнозом туберкулезный менингит, которые были госпитализированы для лечения в Муниципальную Клиническую Больницу Фтизиопневмологии мун. Кишинев за 2000-2018 годы. *Результаты:* соотношение мужчин и женщин составило 4,75/1. Преобладали пациенты в возрасте до 40 лет - 21 (46%) и в возрасте от 40-60 лет - 20 (43%). Контакт с больными туберкулезом в анамнезе имели 32 (70%) пациента, в том числе 28 (60%) с длительным контактом, больше одного года дома или в учреждения. Факторы риска для развития туберкулеза присутствовали в 100% случаях. Ко-инфекция ТБ/ВИЧ без антиретровирусной терапии была определена у 12 (26%) пациентов. Большинство пациентов с туберкулезным менингитом - 44 (96%) были выявлены при обращении. Менингит был диагностирован как первичное заболевание у 8 (17%) и как осложнение клинической формы легочного туберкулеза у 38 (83%). Туберкулез легких имели 32 (70%), из них: 22 (68%) - инфильтративная форма, 6 (17%) - фиброзно-кавернозный туберкулез и 4 (15%) – диссеминированный туберкулез. Внелегочной туберкулез был диагностирован у 14 (30%) пациентов. Туберкулезная этиология менингита была подтверждена в основном показателями анализа цереброспинальной жидкости - лимфоцитарный плеоцитоза, положительная реакции Панди, гипогликорахия. С 2013 года для подтверждения диагноза был введен - GeneXpert Rif. Подтверждение туберкулезной этиологии положительным результатом GeneXpert Rif в спинномозговой жидкости было у 6 (13%) пациентов. Лечение чувствительного туберкулеза было назначено 31 (68%) пациентам, лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза – 15 (22%) пациентам. В 10% случаев противотуберкулезное лечение не удалось начать. Исследование выявило фатальные результаты в 100% случаев.

Ключевые слова: менингит, туберкулез, диагностика, лечение.

Introducere

Afectarea sistemului nervos central în bolile infecțioase reprezintă o urgență majoră în managementul acestor maladii. [1].

Meningita tuberculoasă este una dintre cele mai grave forme de tuberculoză extra-pulmonară. Boala prevede implicarea meningelui în procesul inflamator cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*. [1]. Meningita tuberculoasă este asociată cu o frecvență înaltă a sechelelor neurologice și mortalitatea de 50% din cazuri, dacă nu este prompt diagnosticată și tratată [1, 2]. Meningita tuberculoasă reprezintă 3% din toate cazurile de meningită bacteriană [4]. Această localizare a maladiei reprezintă 5-15% dintre tuberculoza extra-pulmonară. Incidența tuberculozei extra-pulmonare și a meningitei tuberculoase este în creștere (Kruijshaar et al., 2009). Boala apare atunci când tuberculi subependimali sau subpiali, cunoscuți și sub denumirea de „Rich foci”, însămânțate în timpul baciilei infecției primare sau a tuberculozei diseminate, se rup în spațiul subarahnoidian. Inflamația tubercu-

loasă este însoțită și de edem care agravează mai mult afectarea encefalului. [7]

Persoanele cu risc crescut de meningită tuberculoasă includ copiii cu tuberculoză primară și pacienții cu imunodeficiență cauzată de îmbătrânire, malnutriție și/sau comorbidități cum ar fi infecția cu HIV, diverse neoplasme. Majoritatea pacienților nu cunosc date despre antecedente de infecție tuberculoasă, dar în aproximativ jumătate din cazuri se pot găsi dovezi ale bolii pulmonare [4]. În meningita tuberculoasă sunt cunoscute semne clinice foarte sugestive: cefaleea intensă, sindromul hipertermic și sindromul de vomă. [8].

Reieșind din patogeneză meningitei tuberculoase, prin producerea modificărilor ischemice ireversibile, provocarea se concentrează în jurul diagnosticului rapid și promptitudinea acțiunilor terapeutice. Polimorfismul clinic și lipsa specificității semnelor radiologice și biologice, cu excepția identificării *Mycobacterium tuberculosis* prin testul de amplificare al acidului nucleic (PCR) la nivelul lichidului ce-

falorahidian, face diagnosticul dificil și sunt frecvent responsabile pentru întârzierea în acțiunile managementului terapeutic adecvat. Testul cutanat la tuberculină este pozitiv doar în aproximativ la 50% dintre pacienții cu meningită tuberculoasă. [3, 4].

Rata mortalității în rândul pacienților cu meningită tuberculoasă din secțiile de reanimare și terapie intensivă poate să ajungă sau chiar să depășească 50%. Pronosticul în meningita tuberculoasă este direct dependent de promptitudinea diagnosticului și indicarea tratamentului etiotrop. [1, 2]. Rezistența la medicamente și infecția cu HIV sunt complicațiile care fac mai dificil tratamentul și conduita pacienților cu meningită tuberculoasă. [6]. Scopul studiului a fost aprecierea aspectelor clinice, paraclinice și evolutive în meningita tuberculoasă la adulți. Obiective pentru atingerea scopului studiului au fost: 1. Analiza particularităților clinico-paraclinice în evoluția meningitei de etiologie tuberculoasă la adulți. 2. Identificarea factorilor de risc în dezvoltarea meningitei tuberculoase. 3. Stabilirea criteriilor de diagnostic și diagnostic diferențial ale meningitei tuberculoase.

Materiale și metode

Studiul descriptiv, retrospectiv și selectiv efectuat a inclus 46 cazuri de meningită tuberculoasă la adulți care s-au internat pentru tratament în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopulmonologie Chișinău în perioada anilor 2000-2018. Diagnosticul de meningită tuberculoasă s-a stabilit conform recomandărilor OMS și Protocolului Clinic Național 123 „Tuberculoza la adult”. Criterii de includere în studiu au fost vârsta mai mare de 18 ani, cazurile bolnavilor cu meningită tuberculoasă cu/fără confirmare prin analiza LCR, înregistrate în perioada anilor 2000-2018. Criterii de excludere au fost vârsta mai mică de 18 ani, cazurile cu meningită de altă etiologie decât tuberculoasă. Materialul primar a fost colectat prin analiza fișelor medicale de observație clinică a pacienților, extrase din arhiva IMSP SCMF. Prelucrarea statistică a materialului. Datele indicatorilor evaluați au fost prezentate în formă de valori absolute și procentuale, prin intermediul cărora au fost obținute proporția și raportul. Rezultatele obținute prin analiza indicatorilor studiați au fost prezentate în formă textuală, tabelară și grafică. Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului a fost efectuată în mod computerizat utilizând aplicația Microsoft Office Excel 2016. Au fost analizate datele primare și calculate: valoarea mediei aritmetice simple, abaterea medie pătratică, rata, proporția, raportul, eroarea standard [9].

Rezultate și discuții

A fost efectuat un studiu retrospectiv, selectiv și descriptiv pe un lot de 46 pacienți adulți cu diagnosti-

cul: meningită tuberculoasă. Pacienții selectați au fost diagnosticați și internați pentru tratament în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din Chișinău, în perioada anilor 2000-2018.

S-a constatat predominarea semnificativă a persoanelor de gen masculin - 38 (82,60± 5,58%) comparativ cu persoanele de gen feminin- 8 (17,39± 5,58%) cazuri. Respectiv, raportul bărbați/femei fiind de 4,75/1 în lotul de studiu.

Distribuind pacienții în grupuri de vârstă, au predominat semnificativ bolnavii din grupul cu vârsta 19-40 ani, cu 21 (45,65±7,34%) cazuri, urmat de grupul de vârstă 40-60 ani în 20 (43,47±7,30%) cazuri și prevalența nesemnificativă a pacienților cu vârsta mai mare de 60 ani - 5 (10,86±4,58%) cazuri. Analizând statutul civil în lotul de studiu s-a constatat că jumătate din bolnavi au avut statut de celibatar - 23 (50±7,37%) cazuri, urmat de grupul celor divorțați/văduvi - 12 (26,08±6,47%) cazuri și doar în 11 (23,91±6,28%) cazuri – aveau familie. Persoane neîncadrate în câmpul de muncă (neangajați, invalizi și pensionari) au fost 41 (89,13± 4,59%).

Bolile asociate și comorbiditățile au predominat semnificativ, cu preponderență pentru afecțiuni respiratorii - 32 (28,6±4,27%) cazuri, urmate de afecțiuni ale sistemului digestiv - 19 (17,0± 3,55%) cazuri, dintre care hepatită cronică - 16 (14,3± 3,31%) cazuri, afecțiuni ale sistemului nervos - 6 (5,4± 2,13%) cazuri, printre care 3 bolnavi cu traumatism cranio-cerebral, afecțiuni renale - 5 (4,5±1,95%) cazuri, afecțiuni cardiovasculare - 2 (1,8± 1,25%) cazuri și anemie - 1 (0,9± 0,89%) caz. Bolile asociate care conferă risc sporit de îmbolnăvire, printre care și infecția HIV - 38 (33,9± 4,47%) cazuri, unde doar 2 (5,26± 3,62%) bolnavi administrau TARV.

Riscul îmbolnăvirii de meningită tuberculoasă, deprinderile nocive, bolile asociate și factorul social sunt interdependente. Deprinderile nocive, care cresc riscul îmbolnăvirilor au fost: tabagismul în 35 (76,08±6,28%) cazuri, consumul de alcool în 29 (63,04±7,11%) cazuri și utilizarea stupefiantelor - 15 (32,60± 6,91%) cazuri. Istoricul de detenție a fost evaluat în 10 (21,7± 6,08%) cazuri, ce rezultă prin comportament neglijent față de sănătate. Migrația ca un alt factor social, a fost atestat în 11 (23,9± 6,29%) cazuri.

Din punct de vedere epidemiologic, contactul tuberculos a fost semnificativ la 28 (60,9%) cazuri, față de 18 (39,1%) cazuri cu date necunoscute, caracteristica contactului fiind permanentă pentru fiecare al 2-lea identificat. Cu toate acestea a fost atestată o diferență însemnată a celor neexaminați - 42 (91,3± 4,15%) cazuri, ca fiind cu risc sporit raportat la cei examinați în 4 (8,7± 4,15%) cazuri. Estimând condi-

țiile de viață ale bolnavilor, am apreciat o importanță valoare nesatisfăcătoare a condițiilor de trai - 31 (67,39± 6,91%) cazuri și respectiv alimentație - 37 (80,43± 5,84%) cazuri, relevant la numărul de persoane cu condiții satisfăcătoare - 15 (32,60± 6,91%) cazuri și alimentație - 9 (19,56±5,84%) cazuri.

Depistarea a bolnavilor a fost prin adresare la medic (calea pasivă) în 44 (95,65±3,01%) cazuri. Prin examen profilactic (calea activă) au fost doar 2 bolnavi (4,35± 3,01%), ne cătând la prezența semnelor clinice și în aceste două cazuri. Debutul bolii a fost acut la toți bolnavii depistați prin adresare. Au predominat statistic semnificativ pacienți în retratament - 24 (52,17±7,37%) cazuri, dintre care pierduți din supraveghere - 13 (28,26±6,64%) cazuri, recidivă - 8 (17,39±5,59%) cazuri, eșec terapeutic - 3 (6,52± 3,64%) cazuri, urmați de pacienții de tip „caz nou” 22 (47,83±7,37%) cazuri.

Analizând simptomatologia clinică prezentă la internare la pacienții din lotul cercetat, am constatat caracterul polimorf al simptomelor în majoritatea cazurilor. Au fost evidențiate atât componentele sindromului meningian (triada clinică: cefalee, febră, vomă de tip „central” cu semne meningiene suspecte), sindromul de intoxicație (astenie, inapetență, transpirații nocturne, scădere în greutate), cât și sindromul bronhopulmonar (tusea, expectorațiile muco-purulente). Totuși o predominare elocventă a sindromului meningian, cu cefalee - 46 (100%) cazuri, sindrom hipertermic - 40 (86,96±4,97%) cazuri și vomă - 32 (69,56± 6,78%) cazuri. În lotul de studiu sindromul de intoxicație a fost apreciat cu calificativul pronunțat în 30 (65,22±7,02%) cazuri, moderat - 12 (26,09±6,47%) cazuri, ușor - 4 (8,70±4,15%) cazuri. Semnele sindromului bronhopulmonar au fost exprimate ușor - 6 (13,04±4,97%) cazuri, moderat în 17 (36,95±7,12%) cazuri iar în 23 (50±7,37%) cazuri au avut evoluție pronunțată. Apreciind ponderea semnelor clinice prezente la bolnavii în lotul de studiu am constatat că cel mai frecvent simptom al sindromului de intoxicație a fost astenia fizică - 45 (97,83±2,15%) cazuri, inapetența și scăderea ponderală au persistat la același număr de cazuri - 41 (89,13±4,59%), transpirații nocturne - 40 (86,96±4,97%) cazuri, febră - 26 (56,52± 7,31%) cazuri, subfebrilitate -18 (39,13±7,20%) cazuri. Particularitățile sindromului bronhopulmonar indică persistența junghiului toracic la 44 (95,65± 3,01%) bolnavi, ca indicator al afectării pleurale, tusea în 42 (91,30± 4,15%) cazuri, urmată de dispnee la efort în 37 (80,43± 5,85%) cazuri. Este de remarcat că tusea productivă a predominat la bărbați comparativ cu femeile, fapt care poate fi explicat prin predominarea populației masculine în studiu și prin confirmarea tabagismului activ la majoritatea din ei.

Conform particularităților radio-imagistice și formelor clinice ale bolnavilor investigați am remarcat predominarea tuberculozei infiltrative - 22 (47,8± 7,37%) cazuri, fibro-cavitare - 6 (13,0± 4,97%) cazuri, care a fost preluată din contingentul celor pierduți din supraveghere, diseminată - 4 (8,7± 4,15%) cazuri, fiind condiționat de ponderea afecțiunilor cu potențial imunopresiv și tuberculoza extra-pulmonară în 14 (30,4±6,78%) cazuri. Formele clinice precum cele care au evoluat cu infiltrație se atestă în toate cele 32 (100%) cazuri, diseminație - 27 (84,37±6,42%) cazuri și destrucție - 30 (93,75±4,28%) cazuri, diagnosticate în majoritatea cazurilor.

Examenul prin cultura sputei s-a efectuat la 27 bolnavi, la 5 (15,62±6,42%) bolnavi tentativa de preluare s-a soldat cu insucces. Confirmarea prin cultura clasică pozitivă la 13 (40,62±8,68%) cazuri, prin BACTEC pozitiv - 15 (46,87±8,82%) cazuri, astfel la 6 bolnavi, din cei 27, fără confirmare bacteriologică. Din 21 bolnavi, la care a fost posibil de determinat sensibilitatea, rezistența la preparate antituberculoase de prima linie în 17 (80,95±8,57%) cazuri, totuși în 4 (19,05±8,57%) cazuri sensibilitatea este păstrată. În conformitate, cu rezultatul culturii din 17 cazuri s-a dovedit: monorezistență - 3 (17,65±9,25%), polirezistență - 2 (11,76±7,81%) și MDR- 12 (70,59± 11,05%) bolnavi.

La baza diagnosticului de laborator orientat spre etiologia tuberculoasă a meningitei este studiul lichidului cefalorahidian. Conform specificității lichidul cefalorahidian prezintă un aspect caracteristic, care asigură diagnosticul pozitiv. Modificări în LCR indicative pentru etiologia TB au fost depistate la 35 (76,09±6,29%) cazuri, la 5 (10,87±4,59%) bolnavi tentativa de efectuare a puncției lombare a fost cu insucces, în 5 (10,87±4,59%) cazuri nu s-a efectuat și într-un caz (2,17±2,15%) a fost refuz. Sumarul LCR, relevă: un număr mare de celule de ordinul sutelor (200-700), de obicei cu predominanța limfocitelor, cu o concentrație crescută a proteinelor de 1-4 g/l, ca rezultat al inflamației, o concentrație scăzută a glucozei și clorurilor, reacția Pandy pozitivă și formarea pânzei de fibrină.

Evaluând ierarhizarea factorilor implicați în dezvoltarea meningitei tuberculoase, am reliefat că în vârful piramidei ierarhice a fost stabilit indicatorii: imunodeficiența cauzată de infecția HIV, statutul comorbid, istoricul de detenție, vulnerabilitatea socio-economică. Aceste constatări redau necesitatea fortificării măsurilor de suport educațional și social în calitate de reducere a riscurilor eșecului terapeutic la bolnavii adulți cu meningită tuberculoasă. Evoluția meningitei tuberculoase la adulții din lotul de studiu a fost gravă, cu prognostic negativ în toate cazurile.

O evoluție mai puțin gravă a bolii s-a constatat în cazurile cu începerea tratamentului în primele zile de suspexii la meningita tuberculoasă.

Tratamentul bolnavilor de meningită tuberculoasă a fost inițiat conform tipului de caz: standardizat-45,6%, individualizat - 47,8% și empiric - în 6,5% cazuri. Durata tratamentului în staționar a variat în funcție de gradul de severitate al maladiei. În primele 4 zile au fost 23 (50±7,37%) cazuri de deces, urmate de 5-9 zile în 13 (28,26±6,64%) cazuri și în rândul celor care au stat mai mult de 10 zile, în 10 (21,74±6,08%) cazuri. Paralel s-a administrat terapie cu dezinfectante, diuretice și simptomatice. Sfârșit letal, pe fon de edem cerebral și decerebrare s-a constatat în toate cazurile.

Concluzii

1. Meningita tuberculoasă la adulți are evoluție severă și prognostic nefavorabil.
2. Factorii de risc în dezvoltarea meningitei TB sunt stările însoțite de imunosupresie- infecția cu HIV, statutul comorbid, istoric de detenție și vulnerabilitatea socio-economică.
3. Diagnosticul meningitei tuberculoase la adulți se bazează pe modificări specifice în lichidul cefalorahidian (pleocitoza mărită, glicorahia scăzută, proteine mărite, formarea „pânzei”) - prezente în 76,09%.
4. Diagnosticul diferențial al meningitei TB la

adulți se referă la: meningitele seroase primare preponderent de etiologie virală, meningita în cadrul HIV care poate fi de etiologie diferită (sifilis, citomegalovirus).

Bibliografie

1. Zunt J. R. *Tuberculosis of the Central Nervous System*. In: Continuum (Minneapolis), 2018, vol. 24, p. 1422-1438.
2. Tarakad S. Ramachandran et al. *Tuberculous Meningitis*. Valabil pe: <https://emedicine.medscape.com/article/1166190-overview/> [accesat la 10.10.2018].
3. Protocol Clinic Național. *Tuberculoza la adult*. Chișinău, 2017, 140 p. Valabil pe http://fiziopneumologie.asm.md/files/u1/PNC-TB-adult_20_09_2017_0.pdf
4. Verdon R., Chevret S., Laissy J. P., Wolff M. *Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases*. In: *Clinical Infectious Diseases*, 1996, vol. 22, no. 6, p. 982-988.
5. World Health Organization. *Global tuberculosis report, Geneva*, 2018, p. 1-277.
6. WHO. *Global tuberculosis report, 2018*. Valabil pe https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (citat 24.05.2019).
7. Dr. Iulian Diaconescu, *Meningitele tuberculoase*. Editura Națională, 2000.
8. Lungu A., Mihalache D., Sinițchi G. ș. a. *Aspecte ale sindromului febril în meningita tuberculoasă*. *Practica Medicală*, 2010, vol. 5, no. 4(20).
9. Spinei L. Lozan O., Badan V. *Biostatistica*. Chișinău, ed. Tipografia centrală, 2009, 94 p.