

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «04» апреля 2019 года
Протокол №61

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ТУБЕРКУЛЕЗ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ У ВЗРОСЛЫХ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
A17	Туберкулез нервной системы

1.1 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотр 2019 г.)

1.2 Сокращения, используемые в протоколе:

БОИ-большие остаточные изменения

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

КУБ – кислотоустойчивые бактерии

МБТ – микобактерии туберкулеза

мг – миллиграмм

мл – миллилитр

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПАСК – парааминосалициловая кислота

ПТО – противотуберкулезная организация

ПТП – противотуберкулезные препараты

ОАК – общий анализ крови;

ОАМ – общий анализ мочи;

РКИ – рандомизированные клинические испытания

СМП – спинномозговая пункция

СМЖ – спинномозговая жидкость

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТБ – туберкулез

ТМ – туберкулезный менингит

ТБ МЛУ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

УД – уровень доказательности

ЦНС – центральная нервная система
 ЭЭГ – электроэнцефалография
 GPP – рекомендованная лучшая практика
HBsAg - поверхностный антиген вируса гепатита В
 ИРЛ- Индивидуальный режим лечения
 Bdq – Бедаквилин
 Dlm – Деламамид
 Lzd – Линезолид
 Cfz – Клофоземин
 Imp/Cln – Имипенем/циластатин
 Cm- капреомицин
 Am- амикацин
 Km- канамицин
 Mfx-моксифлоксацин
 Pto-протионамид
 Cs-циклосерин
 Z-приазинамид
 E-этамбутол
 H-изониазид

1.3 Пользователи протокола: фтизиатры, врачи общей практики, терапевты, фельдшера, врачи общей практики, анестезиологи, реаниматологи, невропатологи, нейрохирурги, врачи скорой медицинской помощи.

1.4 Категория пациентов: взрослые.

1.5 Шкала уровня доказательности [28]:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты, которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую российскую популяцию.

D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.		
GPP	Наилучшая	фармацевтическая	практика.

Определение. туберкулезное воспаление мягких мозговых оболочек и вещества головного мозга, вызванное МБТ, штаммы которого устойчивы, по меньшей мере, к рифампицину[1].

1.6 Классификация:

Клиническая классификация [2,5,9,11]:

Основные клинические формы:

- базилярный менингит;
- менингоэнцефалит;
- цереброспинальный менингит.

Осложнения:

- блокада ликворных путей;
- эпилепсия;
- гидроцефалия;
- невриты черепно – мозговых нервов;
- снижение интеллекта;
- парезы параличи;
- слепота и глухота и др.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ**

Диагностические критерии:

Жалобы:

- общая слабость;
- снижение аппетита;
- головная боль (головные боли, как правило, распирающего характера очень мучительны для пациента, могут локализоваться в затылочной области и отдавать в шейный отдел позвоночника) (УД - В);
- повышение температуры;
- патологическая сонливость;
- тошнота;
- повторные рвоты не связанная с приемом пищи, не приносящая облегчение;
- запоры;
- раздражительность;
- эйфория;
- апатия.

Наличие менингеальных симптомов:

- нарушение сознания;
- расстройства ЦНС;
- симптомы поражения ЧМН;
- патологических рефлексы;
- тоническое напряжение мышц туловища и конечностей;
- постепенное развитие менингеального симптомокомплекса на фоне фебрильной или гектической температуры.

Анамнез:

- наличие контакта с больным МЛУТБ (УД - В);
- нарушение режима в предыдущих эпизодах лечения;
- сведения о ранее перенесенном туберкулезе (УД - В);
- неудовлетворительные материально - бытовые условия;
- вредные условия производства;
- вредные привычки;

сопутствующие патологии с высоким риском заболевания туберкулезом

Физикальное обследование:

Общий неврологический осмотр:

- оценка степени нарушения сознания по шкале Глазго (см. приложение №1);
- лежит на боку, ноги подтянуты к животу, согнуты в коленях (поза «легавой собаки»), опистотонус;
- симптомы интоксикации: понижение питания/веса, бледность кожных покровов, снижение тургора ткани, наличие поствакцинальных знаков;
- общая гиперестезия (светобоязнь, гиперестезия кожи, непереносимость шума);
- бледность кожных покровов (цианоз, периорбитальный цианоз, акрацианоз);
- нарушение эластичности кожи (сухость/потливость);
- снижение тургора тканей;
- вегетативно-сосудистые расстройства (стойкий красный дермографизм, пятна Труссо, тахикардия, сменяющаяся брадикардией);
- выявление симптомов на глазном дне выявление симптомов внутричерепного давления.

Неврологический статус [2,5,8,9,10,11]:

Положительные менингеальные симптомы:

- ригидность мышц затылка (1-4 поперечных пальца и более);
- Брудзинского (верхний, средний, нижний);
- Кернига (с обеих сторон).

Патологические рефлексы:

- Оппенгейма;
- Шеффера;
- Бабинского;

- Россолимо;
- Гордона;
- клонус стоп.

Поражение черепно-мозговых нервов:

- III пара (расходящееся косоглазие, птоз, анизокория);
- VI пара (сходящееся косоглазие, диплопия);
- VII пара (асимметрия лица, сглаженность носогубной складки – симптом «паруса», девиация языка;
- II пара (снижение остроты, выпадение поля, частичная или полная потеря зрения);
- поражение бульбарных нервов (IX, X, XII) – гнусавость, афония, поперхивание, икота, слюнотечение, в тяжелых случаях;
- поражение вещества мозга и осложнения: парезы, параличи, судороги, гиперкинезы, блок ликворных путей, гидроцефалия, отек и водянка головного мозга (УД – А).

Лабораторные исследования:

Изменения в ликворограмме:

- повышение внутричерепного давления в пределах до 300 мм вод. ст., а иногда и выше (в норме 100 – 200 мм вод. ст.);
 - ликвор бесцветный, прозрачный, ксантохромный (спинальная форма, блок ликворных путей);
 - повышение содержания белка (до 1,5-2% при норме 0,33промили);
 - плеоцитоз – от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в 1 мм³ (100-300), лимфоцитарный, смешанный плеоцитоз в начале заболевания (нейтрофильно-лимфоцитарный, лимфоцитарно-нейтрофильный) с последующим переходом в лимфоцитарный (70-80%), при спинальной форме и блоке высокое содержание белка при сравнительно низком плеоцитозе (белково-клеточная диссоциация);
 - снижение сахара (в норме 2,8-3,9 ммоль/л);
 - снижение хлоридов (норма 120-130 ммоль/л);
 - выпадение нежной фибринозной паутинообразной пленки в течение суток стояния в пробирке;
 - реакция Панди – положительная качественная реакция на белок;
 - СМЖ - бактериоскопически на КУБ (-, +, ++, +++);
 - молекулярно-генетическими методами Gene-XpertMTB/Rif – ТБ+, устойчивость к R //HAIN - test – ТБ+, устойчивость к HR, фторхинолону и аминогликозиду;
 - бактериологический – рост культуры МБТ+ на плотной и жидкой средах, устойчивость штамма к рифампицину и изониазиду, одному из фторхинолонов и аминогликозидов;
- ОАК** - зависит от давности процесса и по мере прогрессирования, наблюдается лейкоцитоз, лимфопения, увеличение СОЭ мм/час;

ОАМ - небольшая протеинурия, единичные лейкоциты и эритроциты, возможны – нормальные показатели.

Инструментальные исследования:

Изменения на КТ и МРТ головного мозга: симптомы внутренней гипертензии, расширение желудочков, изменения в области турецкого седла, в более поздние сроки отек и набухание головного мозга.

ЭЭГ – структурные и очаговые изменения в различных отделах головного мозга.

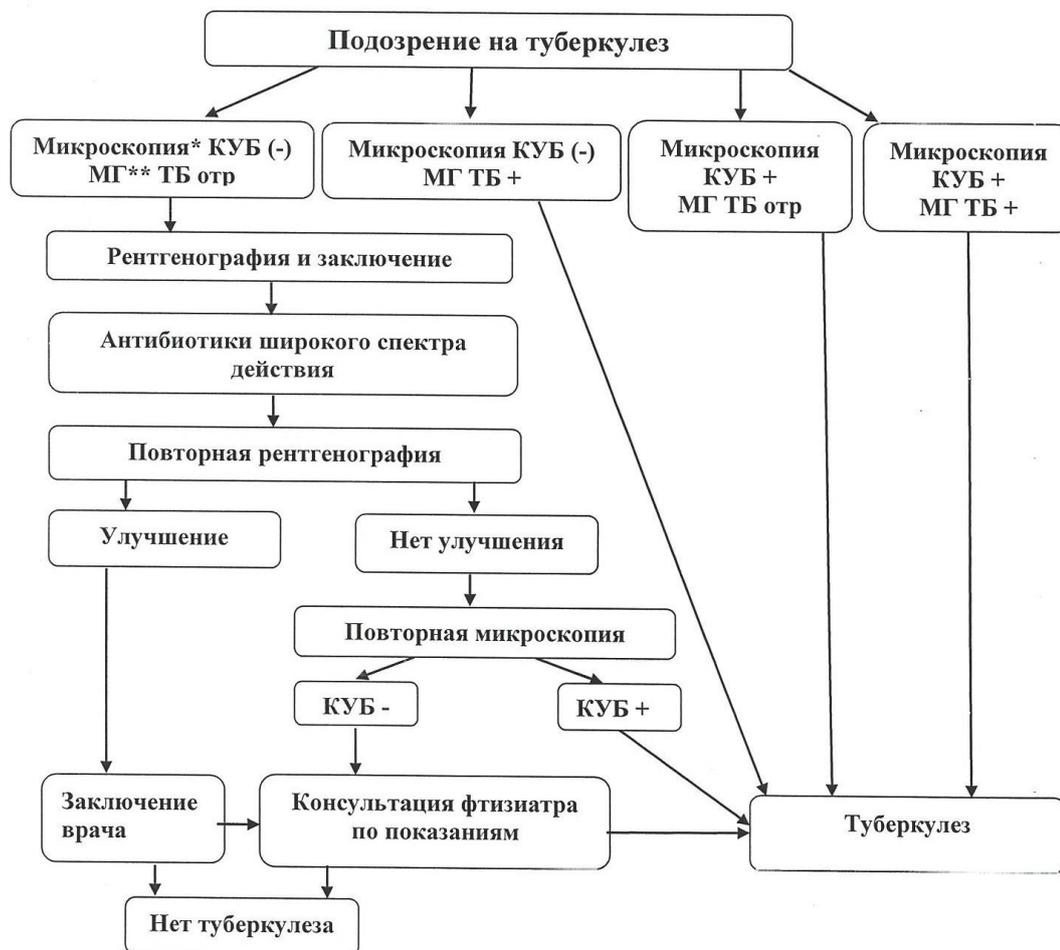
Консультации узких специалистов- по показаниям

2.1 Диагностический алгоритм[1]:

51

Приложение 1
к Инструкции по организации
оказания медицинской помощи по туберкулезу

Диагностический алгоритм обследования больного при подозрении на туберкулез



*Микроскопическое исследование мокроты проводится из 2 образцов.

**МГ (молекулярно-генетическое исследование) проводится с 1 порции патологического материала.

Примечание: при отсутствии бактериологического или гистологического подтверждения окончательное решение принимается централизованной врачебно-консультативной комиссией с учетом характера рентгенологических изменений в легких, наличия отягощающих факторов и рода деятельности лица с патологическими изменениями в легких.

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица – 2. Дифференциальная диагностика менингитов

Клиническая форма	Типичные жалобы	Характерное начало	Выраженность менингеальных симптомов	Общепаразитарные симптомы
гнойные (менингококковый, пневмококковый, стафило-стрептококковый и др.) менингиты	быстро нарастающая головная боль, тошнота, озноб, рвота	острое. возможен короткий продрома (несколько часов)	Резкая, с нарастанием в первые часы и сутки	значительное повышение температуры (39-40°С) озноб, гиперемия кожи
Серозные вирусные менингиты (паротитный, энтеровирусный, острый лимфоцитарный хориоменингит и др.)	Головная боль, озноб, тошнота, реже рвота	Острое, иногда после катара дыхательных путей и желудочно-кишечных расстройств	умеренная, преобладает внутричерепная гипертензия	умеренная лихорадка, иногда двухфазная, кратковременная (3—7 сут.)
Туберкулёзный менингит	Утомляемость, анорексия, потливость, тошнота, несильная головная боль	Постепенное с общих симптомов астении, иногда у взрослых острое	Незначительная вначале с постепенным нарастанием	Субфебрилитет с преобладанием признаков интоксикации

Менингизм при общих инфекциях и соматических заболеваниях	Несильная головная боль	Различное	Умеренная	Зависит от основного заболевания
---	-------------------------	-----------	-----------	----------------------------------

Таблица-3. Показатели ликвора в норме и при менингитах различной этиологии

Показатель	Норма	Туберкулёзный менингит	Вирусные менингиты	Бактериальные менингиты
Давление	100-150 мм вод.ст., 60 капель в мин	Повышено	Повышено	Повышено
Прозрачность	Прозрачная	Прозрачная или слегка опалесцирующая	Прозрачная	Мутная
Цитоз, кл/мкл	1 -3 (до 10)	До 100-450	400-1000 и более	Сотни, тысячи
Клеточный состав	Лимфоциты, моноциты	Лимфоциты (60-80%), нейтрофилы, санация через 4-7 месяцев	Лимфоциты (70-98%), санация через 16-28 дней	Нейтрофилы (70-95%), санация через 10-30 дней
Содержание глюкозы	2,2-3,9 ммоль/л	Резко понижено	Норма	Понижено
Содержание хлоридов	122-135 ммоль/л	Понижено	Норма	Понижено
Содержание белка	До 0,2-0,5 г/л	Повышено в 3-7 раз и более	Норма или незначительно повышено	Повышено в 2-3 раза
Реакция Панди	0	+++(+)	0/+	+++
Фибриновая плёнка	Нет	Часто	Редко	Редко
Микобактерии	Нет	"+" в 50% случаев	Нет	Нет

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение на амбулаторном этапе не проводится.

3.2 Медикаментозное лечение

Виды лечения ТБ ЦНС с МЛУ:

1) Стандартный режим лечения:

- интенсивная фаза – 8-12 месяцев -(Cm/Km/Am+Lfx (Mfx)+Pto+Cs (PAS)+Z+E);

- поддерживающая фаза – 12 месяцев- (Lfx (Mfx)+Pto+Cs(PAS)+Z)

Перевод на поддерживающую фазу по IV режиму проводится при наличии двух последовательных отрицательных результатов посевов мокроты при наличии положительной клинико-рентгенологической динамики.

2) Индивидуальный режим лечения назначается с учетом результатов ТЛЧ и в схеме лечения необходимо присутствие пяти лекарственных препаратов с подтвержденной или вероятно сохраненной чувствительностью МБТ из следующего списка: Lfx (Mfx), Cm (Am), Pto, Cs, Lzd, Cfz, Bdq, Dlm, Z, E, H(высокая доза), PAS, Amx/Clv, Imp/Cln. Длительность лечения по данному режиму 20 месяцев.

Таблица 12. Построение схемы ИРЛ

	Шаги построения схемы ИРЛ
1	Обязательное включение в режим лечения следующих трех препаратов (за исключением случаев, когда они не могут быть использованы) из группы А: фторхинолоны, бедаквилин и линезолид
2	Включение в схему клофазимина и циклосерина
3	Включение для формирования полного режима лечения и, в тех случаях, когда вышеуказанные препараты не могут быть использованы следующих препаратов: - этамбутол - деламанид - пипразинамид - имипенем-циластатин с амоксициллин-клавулановой кислотой (меропенем) - инъекционные ПТП - протионамид -ПАСК

Таблица– 13. Рекомендуемые суточные дозы (мг) противотуберкулезных препаратов для взрослых. [1,4,6].

Препараты	Суточная дозировка *	30-35 кг	36-45 кг	46-55 кг	56-70 кг	>70 кг
Пиразинамид	20–30 мг/кг один раз в день	800-1000 мг	1000 мг	1000-1200 мг	1500-1600 мг	2000 мг
Этамбутол	15–25 мг/кг один раз в день	600 - 800 мг	800 мг	1000-1200 мг	1200-1600 мг	1600 - 2000 мг
Левифлоксацин	Менее 30 кг 500 мг один раз в день	500 мг	750 мг	1000 мг	1000 мг	1000 мг
Моксифлоксацин	400 мг один раз в день при индивидуальном режиме	400 мг				
	400-800 мг один раз в день при краткосрочном режиме		400 мг		800 мг	
Канамицин**	15–20 мг/кг один раз в день	500 мг	500 - 750 мг	750-1000 мг	1000 мг	1000 мг
Амикацин**	15–20 мг/кг один раз в день	500 мг	500 - 750 мг	750-1000 мг	1000 мг	1000 мг
Капреомицин	15–20 мг/кг один раз в день	500 мг	500 - 750 мг	750-1000 мг	1000 мг	1000 мг
Протионамид	15-20 мг/кг	500 мг	500 мг	750 мг	750 мг	1000 мг
Циклосерин	15-20 мг/кг	500 мг	500 мг	500-750 мг	750 мг	750 - 1000 мг
Парааминосалицилат	1500 мг/кг,	8 г	8 г	8 г	8 г	8–12 г

циловая кислота	но не более 8 г в день в два приема					
Бедаквилин	400 мг один раз в день в течение 2 недель, затем по 200 мг 3 раза в неделю					
Деламанид	100 мг два раза в день (суточная доза – 200 мг), менее 35 кг – 100 мг в день					
Клофазимин	При ИРЛ 200 мг ежедневно (2 первых месяца), затем сократить до 100 мг ежедневно. При КРЛ при весе менее 30 кг – 50 мг, от 30 до 50 кг – 100 мг, более 50 кг – 100 мг ежедневно					
Линезолид	600 мг один раз в день	600 мг	600 мг	600 мг	600 мг	600 мг
Амоксициллин/ клавулановая кислота (только при назначении имипенема)	Расчет суточной дозы проводится на клавуланов ую кислоту по 125 мг за 30-40 минут до инъекции имипенема	250 мг	250 мг	250 мг	250 мг	250 мг
Имипенем/ Циластатин	1000 имипенем/1000 мг циластатина два раза в день с интервалом не менее 10 часов					
Меропенем	1000 мг три раза в день (альтернативная доза по 2000 мг два раза в день)					
Высокая доза Изониазида	< 30 кг - 300 мг; 30-50 кг - 400 мг; > 50 кг - 600 мг					

Курс приема препаратов:

- прием препаратов проводится ежедневно;
- суточная доза препаратов принимается в один прием (в интенсивной фазе – 7 дней в неделю, в поддерживающей фазе – 6 дней в неделю);
- в случае возникновения признаков непереносимости суточную дозу можно разделить на два и более приема.

С патогенетической целью и при побочных реакциях на ПТП:

- медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

1) Дальнейшее ведение:

Кратность проведения СМП после установления диагноза ТБ ЦНС с МЛУ: с целью оценки динамики воспалительных изменений в процессе химиотерапии проводится повторные СМП:

- в первую неделю x 2 раза;
- последующие недели *первого месяца* лечения x 1 раз в неделю;
- на *втором* месяце лечения x 1 раз в 2 недели;
- на *третьем и четвертом* месяце лечения x 1 раз в месяц при гладком течении заболевания до достижения санации ликвора, по показаниям – чаще, при нарастании симптомов внутрочерепной гипертензии.

При отрицательной динамике или отсутствии лабораторной, неврологической динамики процесса, пациент представляется на ЦВКК для решения дальнейшей тактики лечения.

Госпитализация пациентов ТБ ЦНС с ШЛУ осуществляется в соответствии с результатами ТЛЧ и назначенным режимом лечения, требованиями инфекционного контроля [25].

- после завершения лечения наблюдаются в ПМСП по месту жительства по 2 группе ДУ;
- срок наблюдения больных - 2 года;
- обследование 2 раза в год (ОАК, ОАМ, микроскопия мокроты, посев, рентгено-томография);
- дополнительные методы обследования по показаниям;
- после снятия с учета по 2 ГДУ наблюдение у ВОП или терапевта в ПМСП в группе риска с обязательным прохождением ФГ-обследования 1 раз в год.

Индикаторы эффективности лечения:

- купирование менингеального синдрома;
- санация ликвора – цитоз ликвора менее 100 клеток в 1 мкл, лимфоцитарного характера (80% лимфоцитов);

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

Показания для плановой госпитализации: не проводится.

Показания для экстренной госпитализации:

- наличие активного туберкулезного поражения ЦНС и мозговых оболочек, с характерными менингеальными симптомами;
- изменения в ликворограмме.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Всем пациентам которые получают специфическое лечение оформляется карта наблюдения туберкулезного больного- форма ТБ01 в которой указывается отметки о приеме ПТП, результаты бактериологических, рентгенологических исследований.

5.2 Немедикаментозное лечение:

Режим: I, II.

I режим – строго постельный в положении лежа до санации ликвора. Расширение режима постепенное по достижении санации ликвора и купирования менингеальных знаков (II режим).

Диета–стол 11.

Питание больных с ШЛУ ТБ, получающих лечение в режиме IV категории, осуществляется 5 раз в сутки с калорийностью не менее 6 тыс. ккал. При нарушении акта глотания, нарушении сознания пища вводится через желудочный зонд в протертом виде. Кормление дробное, перед каждым кормлением желудок промывается водой через зонд.

Физиотерапевтические процедуры

- Общий массаж;
- ЛФК.

Профилактика осложнений ТБ менингита – включает симптоматическую, патогенетическую, дегидратационную, гормональную, рассасывающую терапию и направлена, на:

- улучшение метаболических процессов и кровообращения головного мозга, сосудов глазного дна;
- профилактику отека и набухания головного мозга;
- профилактику парезов и параличей;
- профилактику окклюзионной гидроцефалии, водянки головного мозга;
- профилактику пролежней.

Профилактика трофических расстройств:

- изменение положения тела больного с интервалом 1-2 часа;
- легкий общий массаж;
- противопролежневые матрасы или мешочки с просом, простыни должны быть хорошо расправлены;
- ежедневная обработка кожи полуспиртовым раствором;
- обработка полости рта фурацилином 1:5000.

Профилактика контрактуры суставов:

- массаж сгибательных и разгибательных групп мышц;

- массаж суставов конечностей;
- фиксирование конечностей в физиологическом положении.

Профилактическая защита глаз – при коме, больному находящемуся с открытыми глазами:

- глазная мазь;
- пассивное закрывание глаз лентой;
- прикладывание салфеток смоченных раствором фурацилина 1:5000.

Лечение вторичного или сопутствующего неспецифического воспаления:

- антибактериальная терапия согласно чувствительности выделенной микрофлоры;
- антимикотическая терапия с учетом чувствительности выделенной Candida.

5.3 Медикаментозное лечение.

Виды лечения ТБ ЦНС с МЛУ:

3) Стандартный режим лечения:

- интенсивная фаза – 8-12 месяцев -(Cm/Km/Am+Lfx (Mfx)+Pto+Cs (PAS)+Z±E);
- поддерживающая фаза – 12 месяцев- (Lfx (Mfx)+Pto+Cs(PAS)+Z)

Перевод на поддерживающую фазу по IV режиму проводится при наличии двух последовательных отрицательных результатов посевов мокроты при наличии положительной клинико-рентгенологической динамики.

4) Индивидуальный режим лечения назначается с учетом результатов ТЛЧ и в схеме лечения необходимо присутствие пяти лекарственных препаратов с подтвержденной или вероятно сохраненной чувствительностью МБТ из следующего списка: Lfx (Mfx), Cm (Am), Pto, Cs, Lzd, Cfz, Bdq, Dlm, Z, E, H(высокая доза), PAS, Amx/Clv, Imp/Cln. Длительность лечения по данному режиму 20 месяцев.

Таблица 12. Построение схемы ИРЛ

	Шаги построения схемы ИРЛ
--	----------------------------------

1	Обязательное включение в режим лечения следующих трех препаратов (за исключением случаев, когда они не могут быть использованы) из группы А: фторхинолоны, бедаквилин и линезолид
2	Включение в схему клофазимина и циклосерина
3	Включение для формирования полного режима лечения и, в тех случаях, когда вышеуказанные препараты не могут быть использованы следующих препаратов: - этамбутол - деламанид - пипразинамид - имипенем-циластатин с амоксициллин-клавулановой кислотой (меропенем) - инъекционные ПТП - протионамид - ПАСК

Таблица– 13. Рекомендуемые суточные дозы (мг) противотуберкулезных препаратов для взрослых. [1,4,6].

Препараты	Суточная дозировка *	30-35 кг	36-45 кг	46-55 кг	56-70 кг	>70 кг
Пипразинамид	20–30 мг/кг один раз в день	800-1000 мг	1000 мг	1000-1200 мг	1500-1600 мг	2000 мг
Этамбутол	15–25 мг/кг один раз в день	600 - 800 мг	800 мг	1000-1200 мг	1200-1600 мг	1600 - 2000 мг
Левифлоксацин	Менее 30 кг 500 мг один раз в день	500 мг	750 мг	1000 мг	1000 мг	1000 мг
Моксифлоксацин	400 мг один раз в день при индивидуальном режиме	400 мг	400 мг	400 мг	400 мг	400 мг
	400-800 мг один раз в день при		400 мг		800 мг	

	краткосрочном режиме					
Канамицин**	15–20 мг/кг один раз в день	500 мг	500 - 750 мг	750-1000 мг	1000 мг	1000 мг
Амикацин**	15–20 мг/кг один раз в день	500 мг	500 - 750 мг	750-1000 мг	1000 мг	1000 мг
Капреомицин	15–20 мг/кг один раз в день	500 мг	500 - 750 мг	750-1000 мг	1000 мг	1000 мг
Протионамид	15-20 мг/кг	500 мг	500 мг	750 мг	750 мг	1000 мг
Циклосерин	15-20 мг/кг	500 мг	500 мг	500-750 мг	750 мг	750 - 1000 мг
Парааминосалициловая кислота	1500 мг/кг, но не более 8 г в день в два приема	8 г	8 г	8 г	8 г	8–12 г
Бедаквилин	400 мг один раз в день в течение 2 недель, затем по 200 мг 3 раза в неделю					
Деламанид	100 мг два раза в день (суточная доза – 200 мг), менее 35 кг – 100 мг в день					
Клофазимин	При ИРЛ 200 мг ежедневно (2 первых месяца), затем сократить до 100 мг ежедневно. При КРЛ при весе менее 30 кг – 50 мг, от 30 до 50 кг – 100 мг, более 50 кг – 100 мг ежедневно					
Линезолид	600 мг один раз в день	600 мг	600 мг	600 мг	600 мг	600 мг
Амоксициллин/клавулановая кислота (только при назначении имипенема)	Расчет суточной дозы проводится на клавулановую кислоту по 125 мг за 30-40 минут до инъекции имипенема	250 мг	250 мг	250 мг	250 мг	250 мг

Имипенем/ Циластатин	1000 имипенем/1000 мг циластатина два раза в день с интервалом не менее 10 часов
Меропенем	1000 мг три раза в день (альтернативная доза по 2000 мг два раза в день)
Высокая доза Изониазида	< 30 кг - 300 мг; 30-50 кг - 400 мг; > 50 кг - 600 мг

Курс приема препаратов:

- прием препаратов проводится ежедневно;
- суточная доза препаратов принимается в один прием (в интенсивной фазе – 7 дней в неделю, в поддерживающей фазе – 6 дней в неделю);
- в случае возникновения признаков непереносимости суточную дозу можно разделить на два и более приема.

Кратность проведения СМП после установления диагноза ТБ ЦНС с МЛУ: с целью оценки динамики воспалительных изменений в процессе химиотерапии проводится повторные СМП:

- в первую неделю x 2 раза;
- последующие недели *первого месяца* лечения x 1 раз в неделю;
- на *втором* месяце лечения x 1 раз в 2 недели;
- на *третьем и четвертом* месяце лечения x 1 раз в месяц при гладком течении заболевания до достижения санации ликвора, по показаниям – чаще, при нарастании симптомов внутричерепной гипертензии.

При отрицательной динамике или отсутствии лабораторной, неврологической динамики процесса, пациент представляется на ЦВКК для решения дальнейшей тактики лечения.

Госпитализация детей ТБ ЦНС с МЛУ осуществляется в соответствии с результатами ТЛЧ и назначенным режимом лечения, требованиями инфекционного контроля [25].

Тактика по профилактике и устранению побочных реакций:

- применение симптоматических и патогенетических средств, купирующих побочные реакции;
- увеличить кратность приема, изменить время приема и способ введения препаратов или временно снизить дозу препарата;
- при неэффективности первых двух принципов, временно (на 2-3 дня) отменить препарат, либо заменить его аналогом [2,4,5,6];
- при побочных реакциях, таких как судорожный приступ, коллапс, анафилаксия, острый психоз токсический гепатит сразу отмена всех ПТП.

- симптоматическая терапия, направленная на устранение токсических побочных реакций;
- после стойкого устранения побочной реакции, лечение ПТП возобновляется по принципу с менее токсичного к более токсичному препарату. При аллергических реакциях лечение возобновляется со сниженной дозировкой препарата, которая постепенно увеличивается до необходимой суточной дозы [2];
- при неэффективности лечения токсического гепатита и аллергических реакций назначаются кортикостероиды, плазмоферез [2,3];
- при невозможности устранения побочных реакций, противотуберкулезный препарат, вызвавший токсическую реакцию, отменяется временно или постоянно.

Курс приема препаратов:

- прием препаратов проводится ежедневно;
- суточная доза препаратов принимается в один прием (в интенсивной фазе – 7 дней в неделю, в поддерживающей фазе – 6 дней в неделю);
- в случае возникновения признаков непереносимости суточную дозу можно разделить на два и более приема.

5.4 Хирургическое вмешательство:

Шунтирование ликворных путей:

Показания: прогрессирующая гидроцефалия, водянка головного мозга, блок ликворных путей.

Противопоказания к операции:

- увеличение белка в СМЖ > 1 г/л;
- текущий воспалительный процесс в головном мозгу;
- толщина мозгового плаща 5 мм и меньше.

5.5 Дальнейшее ведение

- по IВ группе – в течение всего курса лечения;
- во II группе – при эффективном завершении лечения с исходом «лечение завершено». Срок наблюдения – 2года. За тем снимается с диспансерного учета ПТО и наблюдается в ПМСП в группе риска по туберкулезу;
- при исходе «нарушение режима», «неудача лечения»- дальнейшая тактика ведения решается на ЦВКК МЛУ/ШЛУ ТБ;
- в IГ группе – больные, не подлежащие лечению ПТП.

6. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения

- купирование менингеального синдрома;
- санация ликвора – цитоз ликвора менее 100 клеток в 1 мкл, лимфоцитарного характера (80% лимфоцитов);

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Берикова Эльмира Ахметжановна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии» МЗ РК, медицинский директор;
2. Бектасов Сагит Жубатканович – магистр медицинских наук, РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии» МЗ РК, заведующий отделением легочного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью;
3. Калиева Мира Маратовна- АО «Национальный научный центр хирургии имени А.Н. Сызганова», клинический фармаколог.

7.1 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.2 Рецензенты:

Сыздыкова Нурбиби Сыздыковна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», доцент кафедры фтизиопульмонологии.

7.3 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.4 Список использованной литературы:

1. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 декабря 2017 года № 994 "Об утверждении Инструкции по организации оказания медицинской помощи по туберкулезу".
2. Приказ №19 от 22.08.14г. МЗ РК, НЦПТ РК. – Алматы, 2014. 187.
3. Инфекционный контроль в борьбе с туберкулезом //Методические рекомендации НЦПТ РК. –Алматы 2015. -108с.
4. Об утверждении протоколов диагностики и лечения № 764 от 28.12.2007.
5. О внесении изменений и дополнений в приказ МЗ РК от 28.12.2007 № 764 «Об утверждении протоколов диагностики и лечения» № 490 от 01.08.2011г.
6. Руководство по Менеджменту случаев туберкулеза с МЛУ и ШЛУ в Республике Казахстан: Метод. рекоменд. Астана 2014. - 175.

7. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза (пер. с англ.) ВОЗ. 2007. С.208.
8. Руководство по контролю над туберкулезом в Республике Казахстан. Алматы 2008. -257.
9. Кутырева Ю.Г., Труханова И.Г. Коматозные состояния. Интенсивная терапия: Учебное пособие. – Самара, 2013. -168с.
10. Перельман М.И: Корякин В.А., Богадельникова И.В. Фтизиатрия: Учебник. -3 изд., перераб. и дополн. – М.:ОАО Изд. «Медицина», 2004. - 520 с.
11. Ракишева А.С., Цогт Г.: Фтизиатрия: Учебник – Алматы, 2014. - 240с.
12. Беркос К.П., Царева Т.И. Туберкулезный менингит у детей.- Ташкент.- 1965. 124с.
13. Вайнштейн И.Г., Гращенков Н.И. Менингиты. // Руководство для врачей. М.- Медгиз. - 1962. - с. 155-205.
14. Внелегочный туберкулез. Руководство для врачей. Под редакцией профессора А.В.Васильева.- 2000.– с.147-171.
15. Внелегочный туберкулез. Руководство для врачей. Под редакцией профессора А.В. Васильева.- 2000.– с.147-171.
16. CDC. Updated Guidelines for the Use of Rifabutin or Rifampin for the treatment and Prevention of TB among HIV-infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. MMWR 2000; 49 (No. 9).
17. Tuberculosis. A. Global Emergency: Case Notification Update (February 1996) Global Tuberculosis Programme World Health Organisation. Geneva, 1996 (WHO/TB 96. 197.- S. 1-2).
18. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control NICE guidelines [CG117] Published date: March 2011 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg117/chapter/1-recommendations>.
19. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug- resistant tuberculosis. // WHO. June 2013.
20. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug- resistant tuberculosis. // WHO. October 2014.
21. Policy implementation package for new TB drug introduction.//WHO. 2014.
22. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.// WHO.2015
23. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis// WHO. 2016.