

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

ТУБЕРКУЛЕЗ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

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 2018 г.)

1.2 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АД – артериальное давление

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БК – бациллы Коха

БЦЖ – бациллы Кальметта и Герена

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

КУБ – кислотоустойчивые бактерии

ЛФК – лечебная физическая культура

МБТ – микобактерии туберкулеза

МКБ – Международная классификация болезней

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

МЛУ ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ПАСК – пара-аминосалициловая кислота

СМП – спинномозговая пункция

СМЖ – спинномозговая жидкость

ПТИ – протромбиновый индекс

ПТП – противотуберкулезные препараты

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СМЖ – спинномозговая жидкость

ТМ – туберкулезный менингит
 ТМЭ – туберкулезный менингоэнцефалит
 ЦВКК – центральная врачебно-консультативная комиссия
 УД – уровень доказательности
 ЦНС – центральная нервная система
 ЧДД – частота дыхательных движений
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭЭГ – электроэнцефалография
 GPP – рекомендованная лучшая практика
 HBsAg- поверхностный антиген вируса гепатита В
 ИРЛ - Индивидуальный режим лечения
 СРЛ - стандартный режим лечения
 ФА – фибринолитическая активность
 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

1.3 Пользователи протокола: педиатры, врачи общей практики, фельдшера, врачи скорой медицинской помощи, инфекционисты, невропатологи, фтизиатры, нейрохирурги.

1.4 Категория пациентов: дети

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.

1.6 Определение. Туберкулез центральной системы с множественной лекарственной устойчивостью - воспаление мягких мозговых оболочек и головного мозга, вызванное МБТ, штаммы которого устойчивы, по меньшей мере, к рифампицину, фторхинолону и/или аминогликозиду[3,4].

1.7 Классификация:

Клиническая классификация [3,4,8,10]:

В зависимости от распространенности и локализации патологического процесса выделяют 3 основные формы ТМ:

- базилярный менингит;
- туберкулезный менингоэнцефалит;
- цереброспинальный лептопахименингит (спинальный).

По течению:

- осложненный;
- неосложненный.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ**

Диагностические критерии:

Жалобы:

- головная боль (локализация, интенсивность, характер);
- повышение температуры;
- тошнота и рвота, центрального генеза;
- снижение (отсутствие) аппетита и массы тела;
- патологическая сонливость;
- вялость;
- недомогание;
- раздражительность, плаксивость;
- запоры.

Анамнез:

- контакт с больным ТБ, МЛУ ТБ, ШЛУ ТБ;
- сведения о ранее перенесенном туберкулезе/инфицировании МБТ и проведенном лечении (химиотерапия, химиопрофилактика);
- данные о вакцинации/ревакцинации БЦЖ, наличие поствакцинального знака БЦЖ, сведения об иммунологических тестах (туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным);
- сопутствующая патология с высоким риском заболевания туберкулезом (поликлинические группы «риска», перенесенная черепно-мозговая травма).
- анамнез заболевания (начало и симптомы заболевания, течение, проведенное обследование и лечение, его эффективность до установления ТБ этиологии)

Физикальное обследование:

Общий осмотр:

- пациент сонливый, заторможен /без сознания;
- 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);
- выбухание родничка и пульсация, расхождение шов черепа (у детей раннего возраста), увеличение окружности головы;
- дефицит массы тела (истощение) (УД – В).

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

- положительные менингеальные симптомы: ригидность мышц затылка (1-4 поперечных пальца), Брудзинского (верхний, средний, нижний), Кернига (с обеих сторон);
- патологические рефлексы (Оппенгейма, Шеффера, Бабинского, Россолимо, Гордона), клонус стоп;
- поражение черепно-мозговых нервов:
 - а) III пара (расходящееся косоглазие, птоз, анисокория);
 - б) VI пара (сходящееся косоглазие, диплопия);

- в) VII пара (асимметрия лица, сглаженность носогубной складки – симптом «паруса», девиация языка;
- г) II пара (снижение остроты, выпадение поля, частичная или полная потеря зрения);
- д) 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;
 - нарушение функции тазовых органов.

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 0,33промилли);
- плеоцитоз – от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в 1 мм³ (100-300), лимфоцитарный, смешанный в начале заболевания (нейтрофильно-лимфоцитарный, лимфоцитарно-нейтрофильный) плеоцитоз с последующим переходом в лимфоцитарный (70-80%), при спинальной форме и блоке ликворных путей 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-/ТБ+, устойчивость к R//HAIN – test – ТБ-/ТБ+, устойчивость к HR, фторхинолону и/или аминогликозиду;
- бактериологический – рост культуры МБТ (выделение чистой культуры) на плотной и жидкой средах, с определением чувствительности, по меньшей мере, к рифампицину, или к рифампицину и изониазиду;
- 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:

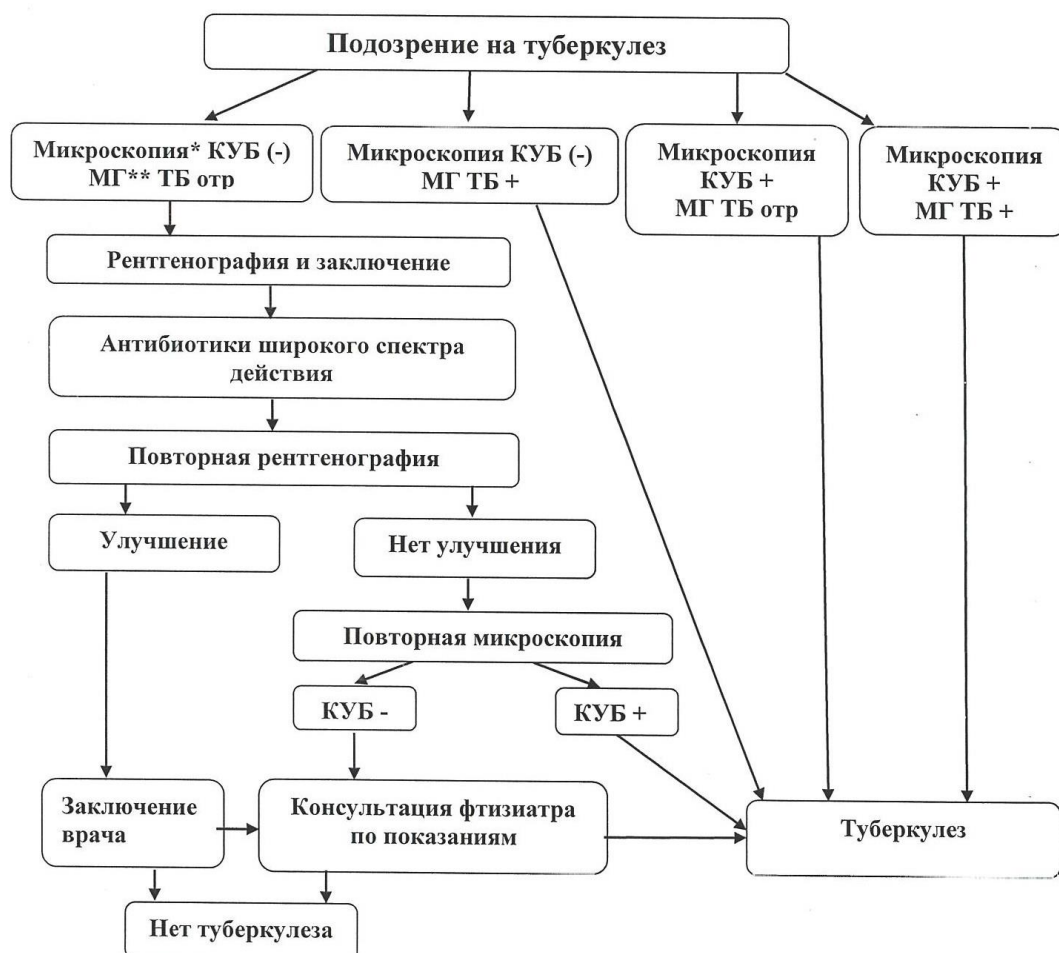
Рентгенография черепа в 2 проекциях: пальцевые вдавления, расхождение швов у детей раннего возраста.

Изменения на КТ и МРТ головного мозга: симптомы внутренней гипертензии, расширение желудочков, вторичная гидроцефалия, изменения в области турецкого седла, в более поздние сроки отек и набухание головного мозга; воспалительные изменения в виде тени очагов и/или фокусов затенения с четкими контурами, полости распада в ткани головного мозга; ЭЭГ – структурные и очаговые изменения в различных отделах головного мозга.

Консультации узких специалистов- по показаниям

2.1 Диагностический алгоритм[1]:

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 – 1. Дифференциальная диагностика туберкулеза ЦНС.

Клиническая форма	Типичные жалобы	Характерное начало	Выраженность менингеальных симптомов	Общие инфекционные симптомы	Изменения сознания
гнойные	быстро	острое.	резкая, с	значительно	<u>оглушённо</u>

(менингококковый, пневмококковый, <u>стафилококковый</u> и др.) менингиты	нарастающая <u>головная боль</u> , <u>тошнота</u> , <u>озноб</u> , <u>рвота</u>	Возможен короткий <u>продром</u> (несколько часов)	нарастанием в первые часы и сутки	е повышение температуры (39-40°C) <u>озноб</u> , <u>гиперемия кожи</u>	<u>супур, кома</u> . Иногда <u>бред</u> , <u>галлюцинации</u> .
серозные вирусные менингиты (паротитный, энтеровирусный, острый лимфоцитарный хориоменингит и др.)	головная боль, <u>озноб</u> , тошнота, реже рвота	острое (после катаральных явлений и желудочно-кишечных расстройств)	умеренная, с преобладанием внутричерепной гипертензии	умеренная лихорадка, иногда двухфазная, кратковременная (3 – 7 сут.)	сознание сохранено
туберкулёзный менингит	утомляемость, анорексия, <u>потливость</u> , <u>тошнота</u> , умеренная <u>головная боль</u>	постепенное, с нарастанием общих симптомов интоксикации, <u>астении</u> .	в начале – незначительная с постепенным нарастанием	<u>субфебрильная температура тела</u> с преобладанием признаков <u>интоксикации</u>	сознание сохранено/нарушено (при неблагоприятном течении)
менингизм при общих <u>инфекциях</u> и соматических заболеваниях	умеренная <u>головная боль</u>	различное (острое, постепенное)	невыраженные	зависит от основного заболевания	нет. Исключены составяют крайне тяжёлые формы.

Таблица – 2. Показатели ликвора в норме и при патологии

Показатели	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 – 600	400 – 1000 и более	сотни, тысячи
клеточный состав	лимфоциты, моноциты	лимфоциты (60-80%), нейтрофилы, санация через 4-7 мес.	лимфоциты (70-98%), санация через 16-28 дней	нейтрофилы (70-95%), санация через 10-30 дней
содержание глюкозы	2,8-3,9 ммоль/л	резко понижено	норма	понижено
содержание хлоридов	120-130 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	(–)	+++	(–)/(+)	+++
фибриновая плёнка	нет	часто	редко	редко
микобактерии туберкулеза	нет	(+) до начала лечения в 50% случаев бактериоскопией	(–)	(–)
		(+) G-XpertMTB/Rif	(–)	(–)

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение на амбулаторном этапе не проводится.

3.2 Медикаментозное лечение

Индивидуальный режим лечения назначается детям с пре-ШЛУ ТБ и ШЛУ ТБ с учетом результатов ТЛЧ (детям с подозрением на МЛУ ТБ основывается на ТЛЧ источника инфекции) и переносимости ПТП.

В схеме лечения необходимо присутствие пяти лекарственных препаратов с подтвержденной или вероятно сохраненной чувствительностью МБТ из следующего списка: левофлоксацин (Lfx) (моксифлоксацин Mfx), капреомицин (Cm) (амикацин, (Am)), протионамид (Pto), циклосерин (Cs), линезолид (Lzd), клофазимин (Cfz), бедаквилин (Bdq), деламанид (Dlm), пиразинамид (Z), этамбутол (E), изониазид высокая доза (H), парааминосалициловая кислота (PAS), амоксицилин- клавулоновая кислота (Amx/Clv), имипенем-циластатин (Imp/Cln.), меропенем (Mpn)

Продолжительность индивидуального режима лечения составляет не менее 20 месяцев, прием препаратов – ежедневно 7 дней в неделю.

Таблица 15. 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 – 16. Рекомендуемые суточные дозы (мг/кг) противотуберкулезных препаратов ИРЛ для детей

Препарат	Суточная доза, мг/кг/сут.	Частота приема	Максимальная суточная доза
бедаквилин	300 мг в день – в первые 2 недели, затем по 200 мг - 3 раза в неделю		200-300
деламанид	<20 кг – не рекомендовано	2 раза в день	200
	20-34 кг 50 мг в течение 24 недель		
	> 35 кг 100 мг		
линезолид	детям < 10 лет 10 мг	2 раза в день	600
	детям ≥10 лет 300 мг		
клофазимин	1 мг/кг	1 раз в день	200
левофлоксацин	≤ 5 лет: 15-20;	2 раз в день	1000
	> 7,5-10: 10-15	1 раз в день	
моксифлоксацин	7,5-10	1 раз в день	400
протионамид	15-20	2 раза в день	1000
циклосерин	15-20	1 - 2 раза в день	1000
параамино-	20 - 300	2 - 3 раза в	8000

салициловая кислота		день	
пиразинамид	30-40	1 раз в день	2000
этамбутол	25	1 раз в день	1600
меропенем	20-40 мг/кг в/в	каждые 8 часов	6000
амоксцилин/ клавулановая кислота (только при назначении имипенема)	Расчет на клавулановую кислоту по 125 мг за 30-40 минут до инъекции имипенема	2 раза в день	2000

Детям - препараты назначают строго на вес, из расчета мг/кг/сутки, ежемесячным контролем и коррекцией дозировок ПТП.

Суточный объем вводимой парентерально жидкости определяется из расчета 8-10 мг/кг/сутки. Измеряется суточный объем вводимой и выделенной жидкости.

В случаях диагностики ТМ, в условиях других лечебных учреждений транспортировка противопоказана, лечение ПТП начинается по месту нахождения больного. Перевод больного в специализированное учреждение осуществляется по решению фтизиатра не менее чем через 2 недели после совместного осмотра с невропатологом.

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 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].

- 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 поликлинике по месту прикрепления в группе риска с обязательным прохождением ФГ-обследования 1 раз в год.

1) Индикаторы эффективности лечения:

- санация ликвора;
- положительная клиническая динамика;
- положительная неврологическая динамика, с минимальными остаточными изменениями;
- лабораторная – нормализация показателей крови и мочи;
- рентгенологическая (КТ, МРТ) стабилизация процесса;
- исход лечения – «лечение завершено».

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: не проводится

1.2 Показания для экстренной госпитализации:

- наличие активного туберкулезного поражения ЦНС и мозговых оболочек, вероятность реанимации – 90%.

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 (Прежим).

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 – по достижении санации ликвора и в режимах II – III:

- легкий общий массаж в постели больного до ЛФК;

- массаж конечностей при гемипарезе;
- фонофорез с 5% раствором гидрокортизона;
- фонофорез с лидазой 32 и 64 ЕД;
- электростимуляция конечностей.

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.

Индивидуальный режим лечения назначается детям с пре-ШЛУ ТБ и ШЛУ ТБ с учетом результатов ТЛЧ (детям с подозрением на МЛУ ТБ основывается на ТЛЧ источника инфекции) и переносимости ПТП.

В схеме лечения необходимо присутствие пяти лекарственных препаратов с подтвержденной или вероятно сохраненной чувствительностью МБТ из следующего списка: левифлоксацин (Lfx) (моксифлоксацин Mfx), капреомицин (Cm) (амикацин, (Am)), протионамид (Pto), циклосерин (Cs), линезолид (Lzd), клофазимин (Cfz), бедаквилин (Bdq), деламанид (Dlm), пиразинамид (Z), этамбутол (E), изониазид высокая доза (H), парааминосалициловая кислота (PAS), амоксицилин- клавулоновая кислота (Amx/Clv), имипенем-циластатин (Imp/Cln.), меропенем (Mpn)

Продолжительность индивидуального режима лечения составляет не менее 20 месяцев, прием препаратам – ежедневно 7 дней в неделю.

Таблица 15. 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 - пиразинамид - имипенем-циластатин с амоксициллин-клавулановой кислотой (меропенем) - инъекционные ПТП - протионамид - ПАСК

Таблица – 16. Рекомендуемые суточные дозы (мг/кг) противотуберкулезных препаратов ИРЛ для детей

Препарат	Суточная доза, мг/кг/сут.	Частота приема	Максимальная суточная доза
бедаквилин	300 мг в день – в первые 2 недели, затем по 200 мг - 3 раза в неделю		200-300
деламанид	<20 кг – не	2 раза в день	200

	рекомендовано		
	20-34 кг 50 мг в течение 24 недель		
	> 35 кг 100 мг		
линезолид	детям < 10 лет 10 мг детям ≥10 лет 300 мг	2 раза в день	600
клофазимин	1 мг/кг	1 раз в день	200
левофлоксацин	≤ 5 лет: 15-20;	2 раз в день	1000
	> 7,5-10: 10-15	1 раз в день	
моксифлоксацин	7,5-10	1 раз в день	400
протионамид	15-20	2 раза в день	1000
цикloserин	15-20	1 - 2 раза в день	1000
параамино-салициловая кислота	20 - 300	2 - 3 раза в день	8000
пиразинамид	30-40	1 раз в день	2000
этамбутол	25	1 раз в день	1600
меропенем	20-40 мг/кг в/в	каждые 8 часов	6000
амоксцилин/ клавулановая кислота (только при назначении имипенема)	Расчет на клавулановую кислоту по 125 мг за 30-40 минут до инъекции имипенема	2 раза в день	2000

Детям - препараты назначают строго на вес, из расчета мг/кг/сутки, ежемесячным контролем и коррекцией дозировок ПТП.

Суточный объем вводимой парентерально жидкости определяется из расчета 8-10 мг/кг/сутки. Измеряется суточный объем вводимой и выделенной жидкости.

В случаях диагностики ТМ, в условиях других лечебных учреждений транспортировка противопоказана, лечение ПТП начинается по месту нахождения больного. Перевод больного в специализированное учреждение осуществляется по решению фтизиатра не менее чем через 2 недели после совместного осмотра с невропатологом.

Кратность проведения СМП после установления диагноза ТБ ЦНС с МЛУ: с целью оценки динамики воспалительных изменений в процессе химиотерапии проводятся 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 IV группе – в течение всего курса лечения;
- во II группе – при эффективном завершении лечения с исходом «лечение завершено». Срок наблюдения – 2 года. 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 III группе – больные, не подлежащие лечению ПТП.

6. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе

- санация ликвора;
- положительная клиническая динамика;
- положительная неврологическая динамика, с минимальными остаточными изменениями;
- лабораторная – нормализация показателей крови и мочи;
- рентгенологическая (КТ, МРТ) стабилизация процесса;
- исход лечения – «лечение завершено».

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Серикбаева Кагаз Султангалиевна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» МЗ РК, руководитель отделения для лечения детей и подростков с ТБ и МЛУ ТБ.
- 2) Кастыкпаева Лариса Владимировна – научный сотрудник РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» МЗ РК, отделение для лечения детей и подростков с ТБ и МЛУ ТБ.
- 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:

Ракишева Анар Садуевна – доктор медицинских наук, профессор, АО «Национальный медицинский университет», заведующая кафедрой 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 Ракишева А.С., Г.Цогт. Фтизиатрия.: Учебник. - Алматы, 2014г.- 420 с.
- 3 Руководство по менеджменту случаев туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Республике Казахстан (методические рекомендации). – Астана. – 2014.- 175 с.
- 4 Руководство по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с туберкулезом
- 5 Абилдаев Т.Ш., Абдукаримов Х.Х., Арымбаева А.Б. Диагностика мозговых оболочек и центральной нервной системы (Пособие для врачей), Алматы 2011. – 18 с.
- 6 Бугакова С.Л. Туберкулезный менингит. Вопросы патогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и исходов / Учебное пособие. – Астана. – 2008. – 95 с.
- 7 Елуфимова В.Ф. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы // Пробл. туб. и болезней легких. – 2005. – № 1. – С. 3 – 10.
- 8 Куликовская Н.В., Ванеева Т.В., Мороз И.А. Возможности лабораторной диагностики при туберкулезном менингите // Пробл. туб. и болезней легких. – 2005. - № 8. – С. 39 – 42.
- 9 Ракишев Г.Б., Абдукаримов Х.Х., Бочаров С.А., Серикбаева К.С. Интенсивная терапия туберкулеза мозговых оболочек центральной системы / Пособие для врачей. – Алматы. – 2008. – 32 с.
- 10 Беркос К.П., Царева Т.И. Туберкулезный менингит у детей– Ташкент. – 1965. - 124 с.
- 11 Гаврилов А.А., Батыров Ф.А., Богданова Е.В. и др. Туберкулезный менингит у детей раннего возраста // Пробл. туб. 2001. – № 1. – С. 34–36.
- 12 Внелегочный туберкулез. Руководство для врачей. Под редакцией профессора А.В. Васильева.–Санкт Петербург.–2000.– С.147–171.
- 13 Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г. и др. Диагностика туберкулезного менингита// Пробл. туб.. – 2001. – № 7. – С. 60–62.
- 14 Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children –2nded. – Geneva, Switzerland.– WHO/HTM/TB/2014.03. –126p
- 15 RAPID ADVICE Treatment of tuberculosis in children WHO/HTM/TB/2010.13. – 19p

- 16 Tuberculosis. A. Global Emergency: Case Notification Update (February 1996) Global Tuberculosis Programme World Health Organisation. Geneva, 1996 (WHO/TB 96. 197.–S. 1–2).
- 17 UNAIDS and WHO: Report on Global HIV/AIDS Epidemic, June 1998. Geneva: Unaid and WHO; 1998.
- 18 World Health Organization. Guidelines for the control of tuberculosis in prisons. WHO/TB/98.250,. Geneva. – 1998.
- 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.
- 24 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273825/EMLc-6-eng.pdf?ua=1>