

Рекомендовано  
Экспертным советом  
РГП на ПХВ «Республиканский  
центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан  
от «15» сентября 2015 года  
Протокол № 9.

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ**

### **I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ**

**1. Название протокола:** Туберкулез центральной нервной системы у детей с широкой лекарственной устойчивостью

**2. Код протокола**

**3. Код(ы) МКБ-10**

A 17 Туберкулез нервной системы

A 17.0 Туберкулезный менингит

**4. Сокращения, используемые в протоколе:**

АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АД	–	артериальное давление
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
БАС	–	бронхоальвеолярный смыв
БК	–	бациллы Коха
БСМ	–	бактериоскопия мокроты на КУБ
БЦЖ	–	бациллы Кальметта и Герена
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КТ	–	компьютерная томография
КИЕ	–	контрольно измерительные единицы
КУБ	–	кислотоустойчивые бактерии
МБТ	–	микобактерии туберкулеза
МКБ	–	Международная классификация болезней
МЛУ	–	множественная лекарственная устойчивость

МЛУ	–	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
ТБ		
МНО	–	международное нормализованное отношение
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
НКЛ	–	непосредственно контролируемое лечение
ОАК	–	общий анализ крови
ОАМ	–	общий анализ мочи
ПВЖ	–	промывные воды бронхов
СМП	–	спинномозговая пункция
СМЖ	–	спинномозговая жидкость
ПТИ	–	протромбиновый индекс
ПТП	–	противотуберкулезные препараты
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
СМЖ	–	спинномозговая жидкость
ТЕ	–	туберкулиновые единицы
ТМ	–	туберкулезный менингит
ТМЭ	–	туберкулезный менингоэнцефалит
ЦВКК	–	центральная врачебно-консультативная комиссия
ЦНС	–	центральная нервная система
ЧДД	–	частота дыхательных движений
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭЭГ	–	электроэнцефалография
ФА	–	фибринолитическая активность.
GPP	–	рекомендованная лучшая практика (Good practice point)

**5. Дата разработки протокола:** 2015 год.

**6. Категория пациентов:** дети.

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

## **II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций [26].

Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.

C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).  Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

## 8. Определение:

Туберкулез центральной системы с ШЛУ - воспаление мягких мозговых оболочек и головного мозга, вызванное МБТ, штаммы которого устойчивы, по меньшей мере, к изониазиду и рифампицину, а также к одному из фторхинолонов и одному из трех инъекционных препаратов второго ряда (капреомицин, канамицин, амикацин) вызванное МБТ с широкой лекарственной устойчивостью [3,4].

## 9. Клиническая классификация[3,4,8,10]:

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

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

По течению:

- осложненный;
- неосложненный.

## 10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

**Показания к плановой госпитализации:** нет.

## Показания к экстренной госпитализации:

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

## 11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

**11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне при экстренной госпитализации и по истечении сроков более 10 дней с момента сдачи анализов в соответствии с приказом МО:**

- сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни;
- физикальное обследование (подсчет пульса, ЧДД, измерение АД, аускультация, пальпация, перкуссия и т.д.);
- исследование неврологического статуса (уровень сознания, менингеальные знаки, патологические симптомы, очаговая симптоматика, наличие осложнений);
- антропометрия (измерение роста и веса);

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- постановка микрореакции препитации с кардиолипидным антигеном в сыворотке крови;
- биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, тимоловая проба, глюкоза, общий белок, мочевины, креатинин, АСТ, электролиты – К<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Са<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>);
- определение маркеров вирусного гепатита ИФА методом;
- анализ крови ВИЧ методом ИФА;
- определение группы крови по системе АВО;
- определение резус-фактора крови;
- коагулограмма (ПТИ, ФА, АЧТВ, времени свертывания крови);
- определение времени кровотечения;
- исследование спинномозговой жидкости общеклиническое;
- микроскопия спинномозговой жидкости на кислотоустойчивые бактерии (КУБ);
- выделение ДНК из биологического материала молекулярно-генетическим методом (Gene-XpertMTB/Rif, HAIN – test);
- бактериологическое исследование биологического материала на микобактерии туберкулеза (выделение чистой культуры);
- определение чувствительности к противомикробным препаратам выделенных культур;
- рентгенография черепа (2 проекции);
- электроэнцефалография (с компьютерной обработкой);
- компьютерная томография головного мозга (с контрастированием);
- магниторезонансная томография головного мозга (с контрастированием);
- туберкулиновая проба Манту 2ТЕ.

**11.5. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне при экстренной госпитализации и по истечении сроков более 10 дней с момента сдачи анализов в соответствии с приказом МО:**

- рентгенография органов грудной клетки обзорная (2 проекции);
- продольная томография органов грудной клетки.
- КТ органов грудной клетки и средостения;
- ЭКГ;
- ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки);
- тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении.

**12. Диагностические критерии постановки диагноза:**

**12.112.1 Жалобы и анамнез:**

**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, Диаскинтест);
- 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)

#### **12.2 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.

##### **Неврологический статус:**

- 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 (ассиметрия лица, сглаженность носогубной складки – симптом «паруса», девиация языка;
- г) III 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.

### **12.3 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 0,33 промилли);
- плеоцитоз – от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в 1 мм<sup>3</sup> (100-300), лимфоцитарный, смешанный в начале заболевания (нейтрофильно-лимфоцитарный, лимфоцитарно-нейтрофильный) плеоцитоз 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-Xpert MTB/Rif - ТБ+, устойчивость к R//HAIN – test -ТБ+, устойчивость к HR, фторхинолонам и аминогликозиду;
- бактериологический – рост культуры МБТ+ на плотной и жидкой средах с устойчивостью 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.

### **12.4 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.

### 12.5 Показания для консультации узких специалистов:

- невропатолог – для диагностики и динамической оценки поражения ЦНС;
- нейрохирург– при гидроцефалии, нарушении ликвородинамики для определения тактики ведения;
- офтальмолог (окулиста) – для определения нарушения зрения и коррекции на фоне приема ПТП;
- инфекционист – для исключения неспецифической этиологии менингита и при развитии побочных реакции;
- эндокринолог – при наличии эндокринной патологии;
- диетолог – для коррекции питания у детей раннего возраста;
- гастроэнтеролог – при патологии желудочно-кишечного тракта на фоне приема ПТП;
- гинеколог - при нарушении менструального цикла;
- психолог/психотерапевт – с целью психологической поддержки ребенка и родителей/опекунов.
- психиатр – при изменении психического и поведенческого состояния на фоне приема ПТП;
- кардиолог – при симптомах заболевания сердечно-сосудистой системы на фоне приема ПТП;
- стоматолог – для санации очагов хронической инфекции;
- анестезиолог - реаниматолог – для определения типа анестезии, а также согласования тактики ведения предоперационного периода;
- социальный работник – для выявления социальных проблем и оказания социальной поддержки.

### 12.6 Дифференциальная диагностика:

Таблица – 1. Дифференциальная диагностика туберкулеза ЦНС.

Клиническая форма	Типичные жалобы	Характерное начало	Выраженность менингеальных симптомов	Общие инфекционные симптомы	Изменения сознания
гнойные (менингококковый, пневмококковый, стафило-стрептококк)	быстро нарастающая головная боль, тошнота, озноб,	острое. Возможен короткий продром (несколько часов)	резкая, с нарастанием в первые часы и сутки	значительно повышенная температура (39-40°С) озноб, гиперемия кожи	оглушенность, сопор, кома. Иногда бред, галлюцинации.

овый и др.) менингиты	рвота				
серозные вирусные менингиты (паротитный, энтеровирусный, острый лимфоцитарный хориоменингит и др.)	головная боль, озноб, 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, потливость, тошнота, умеренная головная боль	постепенное, с нарастанием общих симптомов интоксикации, астении.	в начале – незначительная с постепенным нарастанием	субфебрильная температура тела с преобладанием признаков интоксикации	сознание сохранено/нарушено (при неблагоприятном течении)
менингизм при общих инфекциях и соматических заболеваниях	умеренная головная боль	различное (острое, постепенное)	невыраженные	зависит от основного заболевания	нет. Исключение составляют 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	лимфоциты (70-98%), санация через 16-28 дней	нейтрофилы (70-95%), санация через 10-30 дней

		4-7 мес.		
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	(-)	(-)

### 13. Цель лечения:

- купирование менингеального синдрома (восстановление сознания);
- санация спинномозговой жидкости до нормы;
- купирование симптомов интоксикации (эрадикация, элиминация возбудителя);
- предупреждение развития осложнений.

### 14. Тактика лечения:

Общий курс химиотерапии детей ТБ ЦНС с ШЛУ составляет 27 – 33 месяцев.

Больным ТБ ЦНС с ШЛУ лечение проводится в режиме IV категории непрерывно в два этапа по стандартной схеме:

- **первый этап** – интенсивная фаза проводится в стационаре (в отделении реанимации в соответствии с тяжестью) 12– 15 месяцев, ежедневно – 7 дней в неделю (стационар), в стационар замещающих условиях – 6 дней в неделю;
- **второй этап** – поддерживающая фаза, проводится в стационарных или стационар замещающих (стационар на дому, дневной стационар) или в амбулаторных условиях 15 – 18 месяцев ежедневно – 6 дней в неделю.

В процессе лечения больные ежемесячно взвешиваются, и осуществляется коррекция дозировок ПТП. Каждая доза ПТП принимается под непосредственным контролем медицинского работника.

Однократный прием всей суточной дозы ПТП второго и третьего ряда допускается при хорошей переносимости пациентом. При плохой переносимости суточные дозы этионамида/протионамида, циклосерина и ПАСК назначается в 2 приема [1,2,3].

Суточный объем вводимой парентерально жидкости определяется из расчета

8-10 мг/кг/сутки. Измеряется суточный объем вводимой и выделенной жидкости. Место лечения решается ЦВКК с учетом состояния больного и осложнений ТБ ЦНС, социального статуса.

Перевод на поддерживающую фазу лечения по IV категории осуществляется при клинико – лабораторной и неврологической динамике с санацией ликвора (нормализация клеток, белка, хлоридов, сахара) после 12-15 месяцев в интенсивной фазе. Лица с исходно отрицательными результатами посева и/или микроскопии переводится после 8 месяцев лечения в интенсивной фазе.

*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 ШЛУ:** 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 ШЛУ осуществляется в соответствии с результатами ТЛЧ и назначенным режимом лечения, требованиями инфекционного контроля [25].

**Тактика лечения при побочных реакциях ПТП:**

- 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, плазмаферез [2,3];
- при невозможности устранения побочных реакций, противотуберкулезный препарат, вызвавший токсическую реакцию, отменяется временно или постоянно.

**Тактика лечения при осложнениях 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.

**Тактика лечения при трофических расстройствах:**

- 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.

**Тактика лечения при контрактуре 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.

**14.1. Немедикаментозное лечение:**

**Режим: I, II.**

I режим – строго постельный в положении лежа до санации ликвора. Расширение

режима постепенного достижения санации ликвора и купирования менингеальных знаков (Прежим).

### Диета–стол 11.

Питание больных ТБ ЦНС с ШЛУ, 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.

### 14.2. Медикаментозное лечение:

Таблица –3. Стандартная схема лечения больных ТБ менингитом с ШЛУ у детей

Фазы лечения	Категория IV
Интенсивная	12-15 Cm(Km/Am)+ Mfx+ Pto(Eto)+ Cs+ PAC+ Amx-Clv+ Clr +Z+ E*
Поддерживающая	15-18 Mfx+ Pto(Eto)+ Cs+ PAC+ Amx-Clv+ Clr +Z+ E*

Примечание: цифра перед буквами указывает на продолжительность фазы в месяцах. Один месяц лечения означает прием 30 доз.

\*Этамбутол назначается при сохраненной чувствительности.

**Интенсивная фаза** проводится по стандартной схеме: капреомицин (Cm)/канамицин (Km)/амикацин (Am) + моксифлоксацин (Mfx) + этионамид/протионамид (Eto/Pto) + циклосерин (Cs) + аминосалициловая кислота (PAC) + амоксициллина – клавулант (Amx-Clv) + кларитромицин (Clr) +пиразинамид (Z) + этамбутол (E) (этамбутол - при сохранении чувствительности и переносимости).

**Поддерживающая фаза** также проводится по стандартной схеме: моксифлоксацин + этионамид/протионамид + циклосерин + ПАСК + амоксициллина клавуланат + кларитромицин (Mfx + Eto/Pto + Cs + PAC + Amx-Clv + Clr); при сохранении чувствительности и переносимости – этамбутол.

### Суточная доза ПТП назначается из расчета мг/кг/сутки (УД-А) [1,2,4,5,6,7]:

- капреомицин – 15-30 мг/кг (максимальная – 1,0г.) в/м х 1 раз в день;
- канамицин – 15-30 мг/кг (максимальная – 1,0г.) в/м х 1 раз в день;
- амикацин – 15-30 мг/кг (максимальная – 1,0г.) в/м х 1 раз в день;
- моксифлоксацин – 7,5 – 10 мг/кг(максимальная – 400 мг) внутрь;
- этионамид – 15-20 мг/кг (максимальная – 1,0г.) внутрь х 2 раза в день;
- протионамид – 15-20 мг/кг (максимальная – 1,0г.) внутрь х 2 раза в день;
- циклосерин –15-20 мг/кг (максимальная – 1,0г.) внутрь 1х 2 раз в день;
- аминосалициловая кислота (ПАСК) – 150 мг/кг (максимальная – 8,0 г);
- пасканат – 300 мг/мл 200-300 мл в/в капельно х 3 раза в неделю, чередуя с ПАСК внутрь;
- амоксициллина клавуланат – амоксициллина 35 мг/мг при весе до 50 кг и 2000 мг при весе 50 кг и более;
- кларитромицин – 15-20 мг/кг (максимальная – 1,0 г);

- пиразинамид – 30 – 40 мг/кг (максимальная – 2,0 г) внутрь 1 раз в день;
- этамбутола – 25 мг/кг (максимальная – 1,6 г) внутрь 1 раз в день.

**Глюкокортикоиды** (в остром периоде болезни, при тяжелом течении, развитии острого нарушения мозгового кровообращения, при неврологических осложнениях):

- преднизолон – у детей применяют из расчета: в возрасте 2-12 месяцев - 2-3 мг/кг; 1-14 лет - 1-2 мг/кг внутривенно медленно. Режим дозирования индивидуальный. Преднизолон в таблетках для детей применяют в возрасте с 3-х лет и старше начальная доза составляет 1 - 2 мг/кг массы тела в сутки в 4 - 6 приемов, поддерживающая - 0,3 - 0,6 мг/кг/сутки. При получении терапевтического эффекта дозу постепенно снижают - по 5 мг, затем по 2,5 мг с интервалами в 3 - 5 дней, отменяя сначала более поздние приёмы. При длительном приеме препарата суточную дозу следует снижать постепенно (УД - А) [19].
- дексаметазон – доза эквивалентная к дозе преднизолона. В тяжелых случаях и в начале лечения применяют до 10/15 мг препарата в сутки, поддерживающая доза может составлять при этом 2/4,5 мг и более в сутки. Средняя суточная доза 2/3 мг делится на 2-3 приема. При лечении небольшими дозами препарат назначают однократно утром (УД - А) [21,22].

#### **Витамины:**

- пиридоксин – для детей от 6 мес. до 1 года - 0,5 мг; от 1 года до 1,5 лет - 0,9 мг; от 1,5 до 2 лет - 1 мг; от 3 до 4 лет - 1,3 мг; от 5 до 6 лет - 1,4 мг; от 7 до 10 лет - 1,7 мг; от 11 до 13 лет - 2 мг; для юношей 14-17 лет - 2,2 мг (УД - А) [30,31];

#### **С патогенетической целью и при побочных реакциях на ПТП:**

- медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

#### **14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне:**

**Физиотерапевтические процедуры** – по достижении санации ликвора и в режимах II – III:

- легкий общий массаж в постели больного до ЛФК;
- массаж конечностей при гемипарезе.

#### **14.4. Хирургическое вмешательство:**

##### **14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:**

##### **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.

#### **14.5 Профилактические мероприятия:**

- своевременное проведение первичной вакцинации новорожденным детям;
- своевременное проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции.

#### **14.6 Дальнейшее ведение:**

- 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 I Г группе – больные, не подлежащие лечению ПТП.

#### **15. 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».

### **III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА**

#### **16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Серикбаева Кагаз Султангалиевна – кандидат медицинских наук, РГКП Национальный центр проблем туберкулеза МЗСР, руководитель отделения для лечения детей и подростков с ТБ и МЛУ ТБ;
- 2) Кастыкпаева Лариса Владимировна – РГКП Национальный центр проблем туберкулеза МЗСР, отделение для лечения детей и подростков с ТБ и МЛУ ТБ, научный сотрудник;
- 3) Латанова Хамида Еркебулановна – РГКП Национальный центр проблем туберкулеза МЗСР, отделение для лечения детей и подростков с ТБ и МЛУ ТБ, врач ординатор;
- 4) Тулемисова Гульнур Душановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии, АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования»;
- 5) Бектурсынов Бакытжан Умиргалиевич – РГКП «Национальный центр проблем туберкулеза» МЗСР, отделение для хирургического лечения легочного ТБ и МЛУ ТБ, врач ординатор.
- 6) Жусупова Гульнар Даригеровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, АО «Медицинский университет Астана».

#### **17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.**

## **18. Рецензент:**

Ракишева Анар Садуевна – доктор медицинских наук, профессор, РГКП «КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова», заведующая кафедрой фтизиопульмонологии.

## **19. Указание условий пересмотра протокола:**

Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

## **20. Список использованной литературы:**

1. Приказ МЗСР РК №19 от 22.08.2014 г. «Инструкция по организации и осуществлению профилактических мероприятий 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4284189/>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11450868>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25163514>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9564467>.
6. <http://aac.asm.org/content/39/12/2827>
7. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>
8. Абилдаев Т.Ш., Абдукаримов Х.Х., Арымбаева А.Б. Диагностика мозговых оболочек и центральной нервной системы (Пособие для врачей), Алматы 2011. – 18 с.
9. Бугакова С.Л. Туберкулезный менингит. Вопросы патогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и исходов / Учебное пособие. – Астана. – 2008. – 95 с.
10. Елуфимова В.Ф. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы // Пробл. туб. и болезней легких. – 2005. – № 1. – С. 3 – 10.
11. 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.
12. 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.
13. Беркос К.П., Царева Т.И. Туберкулезный менингит у детей– Ташкент. – 1965. - 124 с.
14. Гаврилов А.А., Батыров Ф.А., Богданова Е.В. и др. Туберкулезный менингит у детей раннего возраста // Пробл. туб. 2001. – № 1. – С. 34–36.
15. Внелегочный туберкулез. Руководство для врачей. Под редакцией профессора А.В.Васильева.–Санкт Петербург.–2000.– С.147–171.

16. Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г. и др. Диагностика туберкулезного менингита// Пробл. туб.. – 2001. – № 7. – С. 60–62.
17. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children –2<sup>nd</sup>ed. – Geneva,Switzerland.– WHO/HTM/TB/2014.03. –126p
18. RAPID ADVICE Treatment of tuberculosis in childrenWHO/HTM/TB/2010.13. – 19p
19. Tuberculosis. A. Global Emergency: Case Notification Update (February 1996) Global Tuberculosis Programme World Health Oraganisation. Geneva, 1996 (WHO/TB 96.197.–S. 1–2).
20. UNAIDS and WHO: Report on Global HIV/AIDS Epidemic, June 1998. Ceneva: Unaid and WHO; 1998.
21. World Health Organization. Guidelines for the control of tuberculosis in prisons. WHO/TB/98.250,. Geneva. – 1998.
22. Lloyd-Evans S., Brocklehurst J.C., Palmer M.K. et al. Пирацетам при цереброваскулярной недостаточности // J. Curr. Med. Res.Opin. 1979.№ 6(5). P. 351-357.
23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23932700>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25904181>.
24. Руководство по лечению туберкулеза у детей,для национальных программ борьбы с туберкулезом.
25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254003>,  
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf> .
26. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445309001868>.
27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18209674>.
28. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445309001868>.
29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642070>.
30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22893778>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22055895>
31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651247>.
32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23877946>.
33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959283>.
34. Руководство по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы стуберкулезом.
35. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK214449/#ch4.s2>.
36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849949> .
37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025626>.
38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24471505>.
39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23015617>.
40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22379915>.
41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24557107>,  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940882> .
42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16547380>.

43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996133>,  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14518352>,  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2132086>.

44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22962431> .

45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25161026>.

46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613570>,  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091562>.

47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138460>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091932>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940882>

48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20563473>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188875>.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26064103>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26010682>

49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24557107>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050855>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24557107>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091932>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940882>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188875>.

50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9163637>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527329>.

51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637520>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25749735>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25748818> .

52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785967>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795142>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24612987>.

53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225499>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8617528>.

54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070947>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25502737>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086015>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25106074>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232453>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137136>.

55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137137>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137136>.

56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232453>.

57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500927>.

58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112852>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16443037>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625539>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258950>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25415374>

59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24472873>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23941670>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23421379>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20830534>  
60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667866>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24576844>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22683686>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244423>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254497>  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775562.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775562)  
57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24806973>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25986191>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20808854>  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724485.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724485)  
58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25986191>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25738821>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25684224>  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470302.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470302)  
59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20302588>  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050512.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050512)  
60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25198265>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24818542>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25960637>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25676060>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488303>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25984662>  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080017.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080017)  
61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24435507>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590343>  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349317.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349317)  
62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25879879>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560405>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25927097>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530283>  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24435507.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24435507)  
63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25384803>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560405>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530283>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092003>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24654353>  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26110914.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26110914)  
63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24147869>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24867512>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672854>  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21478070.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21478070)

64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8869672>.  
65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22295884>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823389>  
66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21069685>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174597>.  
67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12959681>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693284>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266994>