

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

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

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

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

АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время

БЦЖ – бациллы Кальметта и Герена

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

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

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ПТИ – протромбиновый индекс

ПТП – противотуберкулезные препараты

СМП – спинномозговая пункция

СМЖ – спинномозговая жидкость

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТБ – туберкулез

ТЕ – туберкулиновые единицы

ТМ – туберкулезный менингит

УД – уровень доказательности
 ЦВКК – центральная врачебно-консультативная комиссия
 ЦНС – центральная нервная система
 ЧДД – частота дыхательных движений
 ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭЭГ – электроэнцефалография
 ФА – фибринолитическая активность

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 [18].

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 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.
GPP	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

8. Определение:

Туберкулез центральной системы с широкой лекарственной устойчивостью - 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) [1,2,3].

9. Клиническая классификация [2,5,9,11]:

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

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

По течению:

- осложненный;
- неосложненный.

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания к плановой госпитализации: не проводится

Показания к экстренной госпитализации: наличие активного туберкулезного поражения ЦНС и мозговых оболочек.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне: не проводится

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне: не проводится

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: не проводится

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования не проведенные на амбулаторном уровне):

- 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 – K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺);
- определение маркеров вирусного гепатита ИФА методом;
- анализ крови ВИЧ методом ИФА (УД – А);
- определение группы крови по системе АВО;
- определение резус-фактора крови;
- коагулограмма (ПТИ, ФА, АЧТВ, времени свертывания крови);
- определение времени кровотечения;
- общеклиническое исследование спинномозговой жидкости (УД – В);
- микроскопия спинномозговой жидкости на КУБ (УД – А);
- 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) (УД – А);
- магниторезонансная томография головного мозга (с контрастированием) (УД – А);
- туберкулиновая проба Манту 2ТЕ.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования не проведенные на амбулаторном уровне):

- рентгенография органов грудной клетки обзорная (2 проекции) (УД – В);
- 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.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- сбор жалоб и анамнеза;
- оценка неврологического статуса;
- физикальные обследования.

12. Диагностические критерии постановки диагноза:

12.1 12.1 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 [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 (ассиметрия 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).

12.3 Лабораторные исследования [2,3,5,7,8,9,11,13]:

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 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.

12.4 Инструментальные исследования [2,4,5,11]:

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.

Рентгенография органов грудной клетки: выявление активного ТБ или следов перенесенного первичного процесса.

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, стафилококковый и др.) менингиты	быстро нарастающая головная боль, тошнота, озноб, рвота	острое. Возможен короткий продром (несколько часов)	резкая, с нарастанием в первые часы и сутки	значительное повышение температуры (39-40°C) озноб, гиперемия кожи	оглушённость, сопор, кома. Иногда бред, галлюцинации.
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,	постепенное, с нарастанием общих симптомов интоксикации,	в начале – незначительная с постепенным нарастанием	субфебрильная температура тела с преобладанием признаков	сознание сохранно/нарушено (при неблагоприятном течении)

	умеренная головная боль	астении.		интоксикации	
менингизм при общих инфекциях и соматических заболеваниях	умеренная головная боль	различное (острое, постепенное)	невыраженные	зависит от основного заболевания	нет. Исключены 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 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	(-)	(-)

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, лечение проводится в режиме IV категории (препаратами первого, второго и третьего ряда) непрерывно в два этапа по стандартной схеме:

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.

- **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 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.

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.

14.1 . 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.

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);
- пипразинамид – 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.

С патогенетической целью проводится и применяются:

Длительность симптоматического лечения зависит от клинико – лабораторной динамики.

Коррекция гипопропротеинемии и гиповолемии:

- альбумин – 5-10 % 3-6 мл/кг в/в капельно на основании показателей белка и коагулограммы (УД-С) [19].

Глюкокортикоиды (в остром периоде болезни, при тяжелом течении, , развитии острого нарушения мозгового кровообращения, при неврологических осложнениях) в сочетании с препаратами калия и под контролем АД:

- преднизолон – раствор для инъекций – 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].

Для улучшения микроциркуляции:

- декстроза 5/10/40% – при использовании для парентерального питания у детей в первый день препарат вводят в дозе, из расчета – 6 г/кг в сутки. В последующем суточную дозировку, при необходимости, увеличивают до 15 г/кг. Максимальная скорость введения – 0,75 г/кг в час (УД С).

При расчете дозы Декстрозы обязательно следует учитывать допустимый объем вводимой детям жидкости: при их весе от 10 до 20 кг он составляет 45-100 мл/кг в сутки, при весе от 2 до 10 кг – 100-165 мл/кг в сутки.

Дегидратационная терапия с целью–профилактики отека и набухания головного мозга:

- маннитол – ввенно (медленно струйно или капельно), в виде 10–20% раствора в дозе 0,5–1,5 г/кг; суточная доза не должна превышать 140–180 г. Лиофилизированную массу растворяют водой для инъекций или 5% раствором

декстрозы (УД В) [23];

- фуросемид - максимальная доза при приеме внутрь для детей составляет 6 мг/кг. Для детей начальная суточная доза для парентерального применения - 1 мг/кг. При гидроцефалии: 1 мг/кг, противопоказан детям до 6 лет (УД В) [24];
- ацетазоламид – по 1 таблетке (250мг) утром натощак по схеме + + + – – (1/1,5 мес.). При гидроцефалии: 30-50 мг/кг (УД В II) [24];
- аскорбиновая кислота 5% 4,0 в/венно, струйно на физиологическом растворе 0,9% – детям в возрасте старше 6 лет (УД С) [25].

Противосудорожная терапия:

- оксибутират натрия – детям назначают препарат внутрь в дозе 150 мг/кг (в 5 % растворе глюкозы). Внутривенно вводят детям в дозе 100 мг/кг в 30 - 50 мл 5 % раствора глюкозы в течение 5 - 10 мин(УД А) [26];
- магния сульфат – детям вводят из расчета 20-40 мг на кг, в/мышечно (УД С) [27];
- диазепам – детям от 30 дней до 5 лет - в/в (медленно) 0.2-0.5 мг каждые 2-5 мин до максимальной дозы 5 мг, от 5 лет и старше - 1 мг каждые 2-5 мин до максимальной дозы 10 мг (УД С) [28].

Ноотропная терапия:

- глиатилин – 1,0-3,0 г. в/в капельно № 10-15, 1,0 г. в/м в сутки, затем по 400 мгх 2 раза в день внутрь в течение месяца (УД С) [29];
- цитиколин – 0.5 г-1г дважды в сутки внутривенно, в течение 14 дней, затем 0.5-1г дважды в сутки внутримышечно, в виде сиропа – 1 мл (дозированный шприц) (УД С) [30].

Коррекция нарушений мозгового кровообращения

- циннаризин по 25 мг. х 3 раза - 15/30 дней (УД В) [40].

Профилактика и лечение побочных реакций на ПВР:

Витамины групп А, С:

- 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];
- тиамин – для детей, в зависимости от возраста, — 0,3–1,5 мг раствор для инъекций 5 %(УД В) [32];
- аскорбиновая кислота 5% 4,0 в/венно, струйно на физиологическом растворе 0,9% – детям в возрасте старше 6 лет (УД С) [25].
- цианокобаламин – по 200-500 мкг на одну инъекцию, с постепенным наращиванием дозировок, при улучшении состояния – снижают дозу до 100 мкг в сутки. Курс терапии 2 недели. Раствор для инъекций противопоказан для детей до 3 лет (УД С) [33].

Антациды:

- алюминия оксид, магния оксид – по 1мл. х 3 раза в день перед едой –15/20 дней (УД С) [34].

Гепатопротекторы:

- урсодезоксихолевая кислота – капсула, внутрь по 250 мг х 3 раза в день, в течении 30 дней до нормализации клинико-лабораторных показателей;
- адеметионин – по 1 таблетке (400 мг) 1 раз в сутки, внутрь – в течении 30 дней до нормализации клинико-лабораторных показателей;
- аргинин – по 1 таблетке 3 раза в день внутрь – в течение 30 дней до нормализации клинико-лабораторных показателей и др.

Согласно данным руководства Американского колледжа гастроэнтерологии (American College of Gastroenterology — ACG) назначение гепатопротекторов имеет наиболее низкий уровень доказательности (DeVault K.R. et al., 2005), но лечение может быть назначено по усмотрению врача.

Противорвотные:

- метоклопрамид – детям назначают в дозах в соответствии с возрастом, в возрасте 3–14 лет: максимальная разовая доза 0,1 мг на 1 кг веса, максимальная суточная доза — 0,5 мг на 1 кг веса. (внутримышечно, внутривенно — по 10 мг 3–4 раза в день. Средняя продолжительность курса – 4–6 недель, в отдельных случаях – до 6 месяцев (УД В) [35].

Наркотические анальгетики:

- тримеперидин – тримеперидин – детям старше 2 лет применяют в зависимости от возраста: у детей 2–3 лет разовая доза составляет 0,15 мл 2% раствора (3 мг тримеперидина), максимальная суточная – 0,6 мл (12 мг); 4–6 лет: разовая – 0,2 мл (4 мг), максимальная суточная – 0,8 мл (16 мг); 7–9 лет: разовая – 0,3 мл (6 мг), максимальная суточная – 1,2 мл (24 мг); 10–12 лет: разовая – 0,4 мл (8 мг), максимальная суточная – 1,6 мл (32 мг); 13–16 лет: разовая – 0,5 мл (10 мг), максимальная суточная – 2 мл (40 мг) (УД В) [36].

Ингибиторы фибринолиза:

- апротинин – начальная доза 500 000 ЕД, затем каждый час по 50 000 ЕД, в последующие дни, после улучшения состояния больного и лабораторных показателей, постепенно уменьшают суточную дозу до 300 000-500 000 ЕД (УД С) [37].

Лечение и профилактика бактериальной инфекции:

Назначают антибиотики широкого спектра после исследования микрофлоры на вторичную флору с учетом результата ее чувствительности.

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне: не проводится

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

симптоматическая:

- жаропонижающие средства;
- противосудорожные средства;
- противорвотная терапия.

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне: [1,2,7]: перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения):

Противотуберкулезные препараты:

- пиразинамид – 400 мг, 500 мг таблетка (УД А) [4,7];
- этамбутол – 400 мг, таблетка (УД А) [4,7];
- капреомицин – 1 г., порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (УД А) [4];
- амикацин – 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (УД А) [4];
- канамицин – 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения (УД А) [4];
- моксифлоксацин – 400 мг, таблетка (УД А) [4];
- этионамид – 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (УД А) [4];
- протионамид – 250 мг, таблетка, покрытая пленочной оболочкой (УД А) [4]; ;
- циклосерин – 250 мг, капсула (УД А) [4];
- аминосалициловая кислота – гранулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, порошок;
- амоксициллина клавуланат – таблетка 375 мг, 625 мг (УД А) [4,5];
- кларитромицин – таблетка 500 мг (УД А) [4,6].

Другие препараты (имеющих 100% вероятность применения):

- пиридоксин таблетка 10 мг, 20 мг; раствор для инъекций 1%, 5% в ампуле 1 мл;
- глютаминовая кислота – таблетка, покрытая оболочкой 250мг (УД С) [38]
- комбинация различных электролитов: калия, магния аспарагинат – таблетка, растворы во флаконах по 250; 500 мл (УД С) [39];

перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (менее 100% вероятности применения).

Гормональные препараты:

- преднизолон – таблетка 5 мг; раствор для инъекций 30 мг/мл, ампула;
- дексаметазон –раствор для инъекций 4 мг/мл, ампула;

Диуретики:

- маннитол, раствор для инфузий 15% 200мл, флакон;
- фуросемид – раствор для инъекций 20 мг/2мл, ампула; таблетка 0,02г.

Сердечно-сосудистые средства:

- ацетилсалициловая, магния гидроксид – таблетка 150 мг. Противопоказан детям до 16 лет;
- дигоксин – раствор для инъекции 0,25 мг/1 мл, ампула; таблетка 0,25 мг (УД В) [40];
- аминофиллин – раствор для инъекции 2,4% 5 мл, ампула. Противопоказан детям до 6 лет - риск удушья (УД С) [41];

Растворы, применяющие для коррекции водного, электролитного обмена

- калия и магния аспарагинат—при наличии прямого показания – раствор для в/венного введения, флакон 500 мл.

Лекарственные средства, влияющие на коагуляцию:

- гепарин-старше 3 лет- раствор для инъекции, флакон5000 МЕ (УД А) [44].
- аминокaproновая кислота – раствор для инфузий 5% -, флакон 100,0 мл УД С) [45];
- этамзилат – таблетка 250 мг;раствор для инъекции 12,5% - 2 мл., ампула (УД С) [40];
- апротинин – порошок для приготовления раствора для инфузий 10000 КИЕ, флакон. (УД С) [43].

Препараты, улучшающие мозговое кровообращение и восстановления энергетического дефицита нейромедиаторного обмена:

- цитиколин – раствор для приема внутрь 10г30,0 мл; 10г/100,0 мл, флакон; раствор для инъекции, ампула 500 мг 4 мл;
- циннаризин–таблетка 25 мг (УД В) [40].;
- пирацетам – таблетка 200мг; раствор для инъекции 20% 5 мл, ампула;
- глутаминовая кислота – таблетка 250мг;

Лекарственные средства с гепатопротекторным действием:

- адеметионин – таблетка 400мг.; лиофилизат для приготовления раствора для в/венного введения с растворителем 5 мл 400 мг., флакон Безопасность и эффективность применения у детей до 18 лет не установлены;
- левокарнитин – раствор для инъекций 1г/5мл., ампула; для приема внутрь1г/10мл., флакон Карнитина оротат, ДЛ – карнитина хлорид, В6,В12, аденозин, порошок для приготовления раствора для инъекций 1 г.; капсула 50мг противопоказан детям и подросткам до 18 лет;
- карнитина оротат, антитоксическая фракция экстракта печени, аденинсоляной кислоты, В6, В12, капсула;
- эссенциальные фосфолипиды, раствор для в/венного введения 5мл., ампула; капсула;
- урсодезоксихоливая кислота, капсула 250мг.

Витамины и минеральные вещества:

- раствор ретинола пальмитат, альфа токоферола ацетат – капсула 200 мг;
- токоферола ацетат – капсула 200 мг;

Витамины группы В:

- пиридоксин – раствор для инъекции 5%, ампула1 мл;
- тиамин – раствор для инъекции 5%, ампула 1 мл.

Витамины группы С:

- аскорбиновая кислота– раствор для инъекций 5%, ампула2 мл; капли для приема внутрь100 мг/ мл – 30 мл, флакон.

Антибиотики группы карбапенемов:

- цефепим, порошок для приготовления раствора для инъекции, флакон 1000 мг.

В – лактамные лекарственные средства:

Антибиотики цефалоспоринового ряда:

- цефепим – детям старше 12 лет-порошок для приготовления раствора для инъекции, флакон 500мг, 1000 мг (УД С) [67];

Комбинированные антибактериальные средства

- тикарциллин+клавулановая кислота – порошок для приготовления раствора для инъекции 3,2, флакон (УД С) [67].

Макролиды:

- спирамицин – порошок для приготовления раствора для инъекции, флакон1,5 млнМЕ; таблетка1,5 млн МЕ, противопоказан детям до 6 лет (риск удушья); (УД С) нет исследований у детей.
- рокситромицин – таблетка150 мг, противопоказан детям с массой тела менее 40 кг (УД С) 6 [43];
- азитромицин – капсула 125 мг, 250 мг, 500 мг; порошок лиофилизированный для приготовления инфузионного раствора 500 мг, флакон; порошок для приготовления оральной суспензии 200 мг/5 мл 30 мл, флакон (УД С) 6 [47].

Сульфаниламиды и триметоприм:

- сульфаметаксазол+триметоприм – суспензия 240 мг/5 мл, флакон; таблетка 120 мг, 480 мг. Противопоказан детям до 3 лет (за исключением лечения или профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci*) (УД С) 6 [48].

Нитрофураны и производные фосфорной кислоты:

- фуразолидон – таблетка 0,05 г. Противопоказан детям до 6 лет (УД С) [49].

Противогрибковые лекарственные средства:

- вориконазол– таблетки покрытые оболочкой 50 мг, 200 мг; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (УД С) 6 [50];
- флуконазол– капсулы 50 мг, 100 мг, 150 мг; таблетки, покрытые оболочкой 50мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг; раствор для инфузий 200 мг/100 мл; раствор для внутривенного введения 2 мг/мл; сироп 5 мг/мл (УД С) [51];
- кетоконазол – таблетки 200 мг; суппозитории вагинальные 400 мг, шампунь 2 %, мазь 2 %; крем 2 %, противопоказан детям до 6 лет (УД С) [52].

Противовирусные лекарственные средства

- ацикловир –таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг, 400 мг, 800 мг; порошок для приготовления раствора для инъекций 250 мг, 500 мг; мазь для наружного применения 2,5 %, 5 %; крем 5 %; мазь глазная 30 мг/г противопоказан детям до 6 лет (УД С) [53];
- ремантадин – таблетка 50 мг, противопоказан детям до 7 лет (УД С) [54];

Парентеральные растворы;

- аминокислоты, минеральные соли – раствор для в/в введения флакон250 мл, 500 мл, (УД С) [55];
- жировая эмульсия для парентерального питания – эмульсия для в/в инфузии МСТ/ЛСТ 10% 500,0 мл, флакон (УД С) [56].

Плазмозаменяющие средства и кровезаменяющиепрепараты:

- альбумин– раствор для инфузий
- декстроза –5 % и 10% раствор для инфузий, флакон по 100/200мл.
- декстран – 10% раствор для инфузий, флакон 200,0;
- плазма свежезамороженная, одногруппная -0,1л.
- гидроксипропилкрахмал- детям старше 10 лет-раствор для в/в введения 60 мг/мл, флакон 500 мл.

Противосудорожные и противоспазматические средства

- магния сульфат – раствор для инъекций 25%, ампула 5 мл;
- вальпроевая кислота – капсула 150 мг, суспензия, флакон 100 мг, противопоказан детям до 6 лет (УД С) [57];
- карбамазепин – таблетки покрытые пленочной оболочкой 200 мг; таблетки с контролируемым высвобождением (ретард, пролонгированного действия), покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 400 мг(УД С) [58].

Седативные средства;

- диазепам –таблетки, покрытые оболочкой, 5мг,10мг,; раствор для инъекций 10мг/2мл.

Антациды (комбинированные препараты, содержащие гидроксид алюминия, гидроксид магния):

- комбинированные препараты, содержащие гидроксид алюминия, гидроксид магния – детям: от 4 до 12 мес – 7,5 мл (1/2 ч. ложки), детям старше 1 года – 15 мл (1 ч. ложка) 3 раза в сутки. Таблетки следует разжевать или держать во рту до полного растворения, суспензию или гель перед приемом встряхивать. суспензия для приема внутрь; таблетки жевательные 500 мг.

Ингибиторы "протонной помпы":

- эзомепразол – детям старше 12 лет – таблетки, покрытые оболочкой 20 мг, 40 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 40 мг противопоказан детям до 12 лет при ГЭРБ и детям и подросткам до 18 лет по другим показаниям, кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- омепразол – детям старше 12 лет-капсулы, капсулы кишечнорастворимые 10 мг, 20 мг; порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 40 мг;
- висмута трикалия дицитрат – детям старше 6 лет-таблетки, покрытая оболочкой, 120 мг (УД С) [57];

Препараты пищеварительных ферментов:

- панкреатин – таблетки в кишечнорастворимой оболочке 25 ЕД, 1000 ЕД, 3500 ЕД; капсула в кишечнорастворимой оболочке содержащие минимикросферы 150 мг, 300 мг; порошок; драже, противопоказан детям и подросткам до 6 лет, для страдающих муковисцидозом до 15 лет (УД С) нет исследований у детей.

Противорвотные средства:

- домперидон –таблетка 10 мг;сироп, капли для приема внутрь, суспензия 1мг/мл.

- метоклопрамид – детям старше 6 лет- раствор для инъекций 10 мг, ампула 2 мл; таблетка 10 мг;
- ондансетрон – раствор 2мг/2мл, 4мг/2мл-ампула, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 4 мг, 8 мг, противопоказан детям до 4 лет при химио- и лучевой терапии и детям до 2 лет при анестезии (УД С) [60].

Неопиоидные анальгетики и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС):

- индометацин – таблетка 25 мг; суппозиторий 50 мг; мазь 10% 40 г, тубик , противопоказан детям до 14 лет (УД С) [61].
- метамизол – таблетка 500 мг; раствор для инъекций 50% 2 мл, ампула
- ибупрофен– таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг, 400 мг; таблетки шипучие 200 мг; суспензия для приема внутрь 100мг/5мл; крем для наружного применения; раствор для внутривенного введения 5 мг/мл (УД С) [62];
- парацетамол – таблетка 500мг; суспензия 120мг/5мл, флакон; суппозиторий 80мг, 150 мг, 250 мг (УД С) [63].

Средства, способствующие восстановлению микробиологического баланса кишечника:

- симетикон – капсула 40 мг; эмульсия 100 мл; капли для приема внутрь 25 мл (УД В) [63];
- лиофилизированные бактерии – таблетка - капсула не менее $1,02 \times 10^7$ (УД С) нет исследований у детей.

Миорелаксанты и ингибиторы холинэстеразы:

- пипекурония бромид – порошок лиофилизированный для инъекции 4 мг с растворителем, флакон (УД С) [64];
- толпиризон – рствор для инъекции 1 мл, ампула; таблетка 50 мг, 150 мг, противопоказан детям до 6 лет;

Смазмолитики:

- дротаверин – таблетки 40 мг, 80 мг; раствор для инъекций 40 мг/2 мл, 20мг/мл, 2 %, противопоказан детям до 6 лет (УД С) [65];

14.3 Другие виды лечения:

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

Реабилитация больного, перенесшего ТМ и эффективно завершившего лечение, в условиях санатория при:

- удовлетворительном состоянии больного;
- самостоятельном обслуживании себя;
- минимальных неврологических остаточных изменениях без нарушения психики.

14.3.2 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;
- фонофорез с 5% раствором гидрокортизона;
- фонофорез с лидазой 32 и 64 ЕД;
- электростимуляция конечностей.

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

14.4. Хирургическое вмешательство:

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не проводится.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

Шунтирование ликворных путей:

Показания:

- прогрессирующая гидроцефалия (УД - В) [17];
- 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:

В целях профилактики туберкулезного менингита у детей необходимо проведение следующих мероприятий:

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

14.6 Дальнейшее ведение:

Пациенты ТБ ЦНС с ШЛУ после завершения лечения наблюдаются в туберкулезном диспансере по месту жительства по 2 группе;

Сроки наблюдения пациентов ТБ ЦНС с ШЛУ:

- по II группе при исходе лечения «лечение завершено» – 2 года.
- при исходе «нарушение режима», «неудача лечения» - дальнейшая тактика ведения решается на ЦВКК МЛУ/ШЛУ ТБ;

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, Акционерное общество «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.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензент:

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

19. Указание условий пересмотра протокола:

Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования 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 – 2nd ed. – Geneva, Switzerland. – WHO/HTM/TB/2014.03. – 126p
- 18) RAPID ADVICE Treatment of tuberculosis in children WHO/HTM/TB/2010.13. – 19p
- 19) Tuberculosis. A. Global Emergency: Case Notification Update (February 1996) Global Tuberculosis Programme World Health Organization. Geneva, 1996 (WHO/TB 96. 197.–S. 1–2).
- 20) UNAIDS and WHO: Report on Global HIV/AIDS Epidemic, June 1998. Geneva: 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 с туберкулезом.
- 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>.
- 49) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26064103>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26010682>
- 50) <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>.
51) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9163637>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527329>.
52) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637520>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25749735>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25748818> .
53) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785967>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795142>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24612987>.
54) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225499>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8617528>.
55) <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>.
56) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137137>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137136>.
57) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232453>.
58) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500927>.

59) <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>

60) <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>
61) <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>.
62) <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>.

63) <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>.

64) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20302588>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050512>.

65) <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>.

66) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24435507>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590343>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349317>.

67) <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>.

68) <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>.

69) <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>.

70) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8869672>.

71) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22295884>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823389>

72) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21069685>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174597>.

73) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12959681>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693284>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266994>