

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ ЛЕЧЕНИЯ
ТУБЕРКУЛЕЗ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ С
МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ У
ВЗРОСЛЫХ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола – Туберкулез центральной нервной системы с множественной лекарственной устойчивостью у взрослых

2. Код протокола:

3. Код (ы) МКБ-10

A 17 Туберкулез нервной системы

17.0 Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы

4. Сокращения, используемые в протоколе

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

КУБ – кислотоустойчивые бактерии

МБТ – микобактерии туберкулеза

мг – миллиграмм

мл – миллилитр

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПАСК – парааминосалициловая кислота

ПВР – препараты второго ряда

ПТО – противотуберкулезная организация

ПТП – противотуберкулезные препараты

РКИ – рандомизированные клинические испытания

СМП – спинномозговая пункция

СМЖ – спинномозговая жидкость

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТБ – туберкулез

ТМ – туберкулезный менингит

ТБ ШЛУ – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

УД – уровень доказательности

ЦВКК – центральная врачебно-консультативная комиссия

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

GPP – рекомендованная лучшая практика

5. Дата разработки протокола – 2015 год.

6. Категория пациентов - взрослые.

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

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций [17].

Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты, которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию.
B	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.
C	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 нервной системы с множественной лекарственной устойчивостью у взрослых – туберкулезное воспаление мягких мозговых оболочек и вещества головного мозга, вызванное МБТ, штаммы которого устойчивы, по меньшей мере, к рифампицину[1].

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

Основные клинические формы:

- базилярный менингит;
- менингоэнцефалит;
- цереброспинальный менингит.

Осложнения:

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

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания для плановой госпитализации: не проводится.

Показания для экстренной госпитализации:

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

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 [16,17]:

- сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни;
- антропометрия (измерение роста и веса);
- физикальное обследование;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- исследование спинномозговой жидкости общеклиническое (давление, цвет, прозрачность, цитоз с определением клеточного состава, белок, сахар, хлориды, реакция Панди, фибринозная пленка);
- микроскопия спинномозговой жидкости на кислотоустойчивые бактерии (УД - GPP);
- бактериологическое исследование спинномозговой жидкости на МБТ*
- биохимический анализ крови (общий белок и его фракции, мочевины, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба, электролиты, глюкоза крови);
- коагулограмма (ПТИ, фибриноген, ФА, время свертываемости, МНО);
- выделение ДНК из биологического материала молекулярно-генетический

методом (УД - GPP);

- определение группы крови по системе АВО;
- определение резус-фактора крови;
- микрореакция на сифилис;
- анализ крови на ВИЧ методом ИФА (УД - GPP);
- исследование функции внешнего дыхания;
- электрокардиографическое исследование;
- рентгенография обзорная органов грудной клетки (2 проекции) (УД - GPP);
- проба Реберга (для определения фильтрационной способности почек перед назначением и контроля химиотерапии);
- компьютерная томография головного мозга (УД - GPP).

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования не проведенные на амбулаторном уровне) [16,17]:

- исследование крови на стерильность без отбора колоний (при высокой температуре тела -3хкратно);
- бактериологическое исследование мокроты (без выделения чистой культуры);
- бактериоскопия мокроты на БК (УД - GPP);
- бактериологическое исследование мокроты (выделение чистой культуры) (УД - GPP);
- бактериологическое исследование мокроты, смывов из бронхов на микобактерию туберкулеза (УД - GPP);
- определение чувствительности к противомикробным препаратам выделенных культур (УД - GPP);
- ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек);
- аудиометрия (речевая, тональная пороговая);
- компьютерная томография органов брюшной полости;
- компьютерная томография органов грудной клетки и средостения;
- магниторезонансная томография головного мозга (УД - GPP);
- эхоэнцефалография (УД - GPP);
- кровь на гликозированный гемоглобин;
- кровь на С-реактивный белок;
- исследования на беременность (экспресс-тест полоски);
- исследование крови на ХЧГ;
- анализ крови на онкомаркеры.

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- сбор жалоб и анамнеза;
- оценка неврологического статуса;

- физикальные обследования.

12. Диагностические критерии:

12.1 Жалобы и анамнез[16,17]:

Жалобы:

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

Наличие менингеальных симптомов:

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

Анамнез:

- сведения о ранее перенесенном туберкулезе [16,17];
- наличие контакта с больным туберкулезом [16,17];
- неудовлетворительные материально - бытовые условия;
- вредные условия производства;
- сопутствующие патологии с высоким риском заболевания туберкулезом.

12.2 Физикальное обследование:

Общий неврологический осмотр:

- оценка степени нарушения сознания по шкале Глазго (см. приложение №1);
- лежит на боку, ноги подтянуты к животу, согнуты в коленях (поза «легавой собаки»), опистотонус;
- симптомы интоксикации: понижение питания/веса, бледность кожных покровов, снижение тургора ткани, наличие поствакцинальных знаков;
- общая гиперестезия (светобоязнь, гиперестезия кожи, непереносимость шума);
- бледность кожных покровов (цианоз, периорбитальный цианоз, акрацианоз);

- нарушение эластичности кожи (сухость/потливость);
- снижение тургора тканей;
- вегетативно-сосудистые расстройства (стойкий красный дермографизм, пятна Труссо, тахикардия, сменяющаяся брадикардией);
- выявление симптомов на глазном дне выявление симптомов внутричерепного давления.

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

Положительные менингеальные симптомы:

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

Патологические рефлексy:

- 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 [1,4]:

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:

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

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

12.5 Показания для консультации специалистов[1,8]:

- консультация невропатолога – для динамической оценки поражения ЦНС;
- консультация нейрохирурга – при гидроцефалии, нарушении ликвородинамики;
- консультация окулиста – определение и динамическое наблюдение за изменениями на глазном дне;
- консультация инфекционист – исключение неспецифической этиологии менингита;
- консультация кардиолога – при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии;
- консультация акушер – гинеколога при наличии беременности/при выявлении патологии репродуктивных органов;
- консультация оториноларинголога при выявлении патологии ЛОР органов на фоне приема ПТП;
- консультация психиатра при выявлении специфических жалоб;
- консультация психолога при нестабильных психоэмоциональных состояниях;
- консультация дерматолога при неспецифических изменениях кожных покровов.
- 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 Дифференциальный диагноз[4]:

Таблица – 2. Дифференциальная диагностика менингитов

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

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

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

13. Цели лечения:

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

14. Тактика лечения:

Лечение пациентов ТБ мозговых оболочек и ЦНС проводится в условиях специализированных учреждений. При выявлении ТБ мозговых оболочек и ЦНС в общей лечебной сети, с 1-го дня необходимо начать противотуберкулезное лечение с соблюдением инфекционного контроля.

Решение о переводе (транспортировке) пациентов в ПТО через 2 недели лечения ПТП, после повторной консультации невропатолога и фтизиатра.

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.

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, плазмаферез [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 пациентов с МЛУ 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:

Общий курс лечения МЛУ ТБ составляет – 20-24 месяцев:

- интенсивная фаза – 8-12 месяцев;
- поддерживающая фаза – 12 месяцев.

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

Интенсивная фаза лечения при МЛУ ТБ:

Стандартная схема лечения:

Капреомицин/канамицин/амикацин + офлоксацин (левофлоксацин) + этионамид (протионамид) + циклосерин + пипразинамид + ПАСК; (при сохраненной чувствительности к этамбутолу – E можно подключить в схему на весь курс лечения)

Таблица– 12. Рекомендуемые суточные дозы (мг) противотуберкулезных препаратов для взрослых. [1,4,6] (УД - D).

Название препарата	Суточные дозы препаратов				Способ применения
	Вес (кг)				
	<33 кг	33-49 кг	50-70 кг	>70 кг	
Пипразинамид (Z)	30-40 мг/кг	1000-1500	1500-2000	2000	перорально
Этамбутол (E)	25 мг/кг	800 -1200	1200-1600	1600-2000	перорально
Канамицин (Km) (1 гр.)	15-20 мг/кг	500-750	1000	1000	внутримышечно
Капреомицин (Cm) (1 гр.)	15-20 мг/кг	500-750	1000	1000	внутримышечно
Амикацин (Am) (1 гр.)	15-20 мг/кг	500-750	1000	1000	внутримышечно
Офлоксацин (Ofx)	800	800	800	800-1000	перорально
Левофлоксацин (Lfx)	500	500	750-1000	1000	перорально
Этионамид (Eto)	15-20 мг/кг	500	750	1000	перорально
Протионамид (Pto)	15-20 мг/кг	500	750	1000	перорально
Циклосерин (Cs)	15-20 мг/кг	500	750	1000	перорально
ПАСК (PAS)	1500 мг/кг	8000	8000	8000	перорально

Поддерживающая фаза лечения при МЛУ ТБ:

Стандартная схема лечения:

Офлоксацин (левофлоксацин) + этионамид (протионамид) + циклосерин + ПАСК;

Таблица – 13. Рекомендуемые суточные дозы (мг) противотуберкулезных препаратов для взрослых в поддерживающей фазе.

Название препарата	Суточные дозы препаратов				Способ применения
	Вес (кг)				
	<33 кг	33-49 кг	50-70 кг	>70 кг	
Этамбутол (E)	25 мг/кг	800 -1200	1200-1600	1600-2000	перорально
Офлоксацин (Ofx)	800	800	800	800-1000	перорально
Левофлоксацин (Lfx)	500	500	750-1000	1000	перорально
Этионамид (Eto)	15-20 мг/кг	500	750	1000	перорально
Протионамид (Pto)	15-20 мг/кг	500	750	1000	перорально
Циклосерин (Cs)	15-20 мг/кг	500	750	1000	перорально
ПАСК (PAS)	1500 мг/кг	8000	8000	8000	перорально

Курс приема препаратов:

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

С патогенетической целью проводится и применяются:

Длительность симптоматического лечения зависит от клинико – лабораторной динамики

коррекция метаболического ацидоза:

- бикарбонат натрия 4 % по показателю дефицита оснований (УД – В) [18].

коррекция гипопротейнемии и гиповолемии:

- плазма одногруппная свежемороженая – 10 мл/кг/сутки (УД – В) [19];
- альбумин – 5/10 % 3-6 мл/кг в/в капельно (на основании показателей белка и коагулограммы) (УД – В) [20].

глюкокортикоиды (для уменьшения экссудативной реакции в зоне поражения):

- **преднизолон** – 2 мг/кг/сутки, максимально- 60 мг/сутки в течение 4 недель, с последующим снижением дозы в течение последующих 2 недель (УД – А) [21].;

- **дексаметазон** – в дозе эквивалентной к дозе преднизолона (при тяжелых процессах) (УД – А) [22].

для улучшения микроциркуляции:

- декстроза 5%-400,0 внутривенно, через день в течении 10 дней + инсулин человеческий 6-8 ед (УД – С) [23];
- декстран – 10 мл/кг/сутки (УД – В) [24];
- гидроксипропилкрахмал – 6/10 % 5 – 10 мл/кг/сутки (УД – В) [25];
- винпоцетин/кавинтон – 8-10 мг/кг/сутки (макс. 20 мг/кг) (УД – С) [26].

с целью профилактики отека и набухания головного мозга (дегидратационная терапия):

- маннитол - 20 % раствор 0,25-1,0 г/кг/сутки вводится в течение 10-30 мин; Под постоянным контролем осмотических показателей крови и при осмолярности выше 310 мосм/кг препарат не использовать. При гиперосмолярности, обусловленной гипернатриемией (более 155 ммоль/л) предпочтительно использование фуросемида (УД – В) [27];
- фуросемид 0,3-1,4 мг/кг /сутки внутривенно 1 раз в 2 дня или, в тяжёлых случаях, 1 раз в день (через час после маннитола) (УД – В) [28];
- ацетазоламид – по 0,25 утром натошак по схеме + + + – – (УД – В) [29];
- декстроза – 40% раствор 10,0 мл струйно УД – С [23];
- аскорбиновая кислота 5% раствор – 4,0 в/венно струйно (УД – С) [30].

противосудорожная терапия:

- оксибутирата натрия – 50 – 100 мг/кг (УД – А) [31];
- магния сульфат – 25% 0,2 мг/кг (УД – С) [32].

ноотропная терапия:

- глиатилин – 1,0-3,0 г. в/в капельно № 10-15, 1,0 г. в/м в сутки, за тем по 400 мгх 2 раза в день внутрь в течение месяца (УД – С) [33];
- цитиколин– 500-1000 мг.в сутки (противопоказание – нарушение проводимости сердца) (УД – С) [34];
- пирацетам – 20% 4-12г/сутки в/в капельно 2-4 недели с последующим переходом на прием внутрь (УД – С) [35];
- нейромедин– 0,5% - 1,0 в/м №10 (периферических) или 1,5% 1,0 x 10 дней в/м (центральных), с последующим переводом на прием внутрь – 20 мг x 2 раза 1 месяц (УД – С) [36];
- прозерин– 50 мкг/год жизни не более 375 мкг на 1 инъекцию п/к (при периферических парезах) (УД – В) [37].

профилактика и лечение побочных реакций на ПВР:

витамины:

- никотиновая кислота, раствор для инъекций 1% (УД – В) [38];
- фолиевая кислота, таблетки, 1 мг, 5 мг (УД – С) [39];
- пиридоксин –1,6-3,3 мг/кг/сутки (УД – А) [40];

- тиамин – 1,6-3,3 мг/кг/сутки (УД – В) [41];
- аскорбиновая кислота – 25-75 мг/сутки (УД – С) [42];
- α - токоферола ацетат – 1,6-3,3 мг/кг/сутки (50-100 мг/сутки) (УД – С) [43];
- цианкобаламин – 200-500 мкг/сутки (УД – С) [44].

антациды:

- алюминия оксид, магния оксид – 1м.л. х 3 раза в день перед едой (УД – В) [45].

гепатопротекторы:

- урсодезоксихолевая кислота, капсулы, перорально по 250 мг 3 раза в день в течении 30 дней (УД – В) [46];
- адеметионин, таблетки 400 мг 1 раз в сутки, перорально/внутривенно, периодический 1 раз в день в течении 30 дней (УД – С) [47];

ингибиторы «протонной помпы»:

- омепразол – 20 мг х 2 раза в день и др (УД – В) [48];
- фамотидин – 20 мг х 2 раза в сутки и др (УД – В) [49].

противорвотные:

- метоклопрамид – 10 мг х 2 раза в день (УД – В) [50].

нейротропная, анальгетическая терапия:

- мидокалм – 0,03-0,02 мг/кг в час (УД – С) [51].

ненаркотические анальгетики (при головных болях):

- кетопрофен – по 1 капсуле 3 раза в сутки или по 1 таблетке ретард в сутки (УД – А) [52];
- лорноксикам – начальная доза — 1–2 таблетки, при необходимости дозу увеличивают, доводя максимальную дозу в первые 24 ч до 4 таблеток (по 8 мг). В дальнейшем назначают по 1 таблетке (8 мг) 2 раза в день. Внутривенно или внутримышечно медленно, в начальной дозе – 1 – 2 флакона, для поддерживающей терапии – по 1 флакону 2 раза в день (УД – В) [53].

наркотические анальгетики:

- тримеперидин – при парентеральном введении – 10–40 мг, для приема внутрь – 25–50 мг, интервалы между приемами или введениями препарата – 4 – 6 ч (УД – В) [54].

для угнетения высвобождения медиатора воспаления:

- магния сульфат – 25% 0,2 мг/кг (УД – С) [32].

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. лечение и профилактика бактериальной инфекции (УД – С) [55].

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

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения);

- пиперазидин 400мг, таблетки;

- этамбутол 400 мг, таблетки;
- капреомицин 1 г., порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения;
- амикацин 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения;
- канамицин 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения;
- офлоксацин 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой;
- левофлоксацин 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой;
- этионамид 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой;
- протионамид 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой;
- циклосерин 250 мг, капсулы;
- аминосалициловая кислота, гранулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой;
- пиридоксин, таблетка 10 мг, 20 мг; раствор для инъекций 1%, 5% в ампуле 1 мл; УД – А [40].
- глутаминовая кислота, таблетки покрытые оболочкой 250мг УД – С[56];
- калия, магния аспарагинат таблетки, растворы во флаконах по 250; 500 мл УД – С[57].

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

профилактика и лечение побочных реакций на ПВР:

витамины:

- никотиновая кислота, раствор для инъекций 1% (УД – В) [38];
- фолиевая кислота, таблетки, 1 мг, 5 мг (УД – С) [39];
- пиридоксин – 1,6-3,3 мг/кг/сутки (УД – А) [40];
- тиамин – 1,6-3,3 мг/кг/сутки (УД – В) [41];
- аскорбиновая кислота – 25-75 мг/сутки (УД – С) [42];
- α - токоферола ацетат – 1,6-3,3 мг/кг/сутки (50-100 мг/сутки) (УД – С) [43];
- цианкобаламин – 200-500 мкг/сутки (УД – С) [44].

антациды:

- алюминия оксид, магния оксид – 1мл. х 3 раза в день перед едой (УД – В) [45].

гепатопротекторы:

- урсодезоксихолевая кислота, капсулы, перорально по 250 мг 3 раза в день в течении 30 дней (УД – В) [46];
- адеметионин, таблетки 400 мг 1 раз в сутки, перорально/внутривенно, периодический 1 раз в день в течении 30 дней (УД – С) [47];

ингибиторы "протонной помпы":

- омепразол – 20 мг х 2 раза в день и др (УД – В) [48];
- фамотидин – 20 мг х 2 раза в сутки и др (УД – В) [49].

противорвотные:

- метоклопрамид – 10 мг х 2 раза в день (УД – В) [50].

нейротропная, анальгетическая терапия:

- мидокалм – 0,03-0,02 мг/кг в час (УД – С) [51].

ненаркотические анальгетики (при головных болях):

- кетопрофен – по 1 капсуле 3 раза в сутки или по 1 таблетке ретард в сутки (УД – А) [52];
- лорноксикам – начальная доза — 1–2 таблетки, при необходимости дозу увеличивают, доводя максимальную дозу в первые 24 ч до 4 таблеток (по 8 мг). В дальнейшем назначают по 1 таблетке (8 мг) 2 раза в день. Внутривенно или внутримышечно медленно, в начальной дозе – 1 – 2 флакона, для поддерживающей терапии – по 1 флакону 2 раза в день (УД – В) [53].

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):

- пиразинамид – 400 мг, 500 мг таблетка;
- этамбутол – 400 мг, таблетка;
- капреомицин – 1 г., порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения;
- амикацин – 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения;
- канамицин – 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения;
- моксифлоксацин – 400 мг, таблетка;
- этионамид – 250 мг, таблетка, покрытая пленочной оболочкой;
- протионамид – 250 мг, таблетка, покрытая пленочной оболочкой;
- циклосерин – 250 мг, капсулы;
- аминосалициловая кислота – гранулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, порошок;
- пасконат – раствор 30мг/мл 100 мл, 200 мл 400 мл, флакон;
- амоксициллина клавуланат – таблетка 375 мг, 625 мг;
- кларитромицин – таблетка 500 мг;
- пиридоксин, таблетка 10 мг, 20 мг; раствор для инъекций 1%, 5% в ампуле 1 мл; (УД – А) [40].
- глютаминовая кислота, таблетки покрытые оболочкой 250мг (УД – С) [56];
- калия, магния аспарагинат таблетки, растворы во флаконах по 250; 500 мл (УД – С) [57].

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 УД – А[21];
- дексаметазон – раствор для инъекций 4 мг/мл, ампула УД – А[22].

диуретики:

- маннитол, раствор для инфузий 15%, флакон 200 мл УД – В[27];
- фуросемид – раствор для инъекций 20 мг/2 мл, ампула; таблетка 0,02 г УД – В[27].

сердечно-сосудистые средства:

- мельдоний – раствор для инъекции 0,5 г/5 мл, ампула; капсула 250 мг УД – С[58];
- никотиновая кислота, раствор для инъекций 1% УД – В[38];
- кофеин – бензоат натрия – 20% раствор для инъекции, ампула 2 мл УД – С[59];
- калия хлорид – раствор для инъекции 4% 10 мл, ампула УД – С[60];
- димегидамол – таблетка 25 мг УД – В[61];
- допамин – 4% раствор для инъекции, ампула 5 мл УД – В[62];
- ацетилсалициловая, магния гидроксид – таблетка 150 мг УД – А[63];
- фосфруктоза – порошок лиофилизат с растворителем, система, флакон УД – С[64];
- дигоксин – раствор для инъекции 0,25 мг/1 мл, ампула; таблетка 0,25 мг УД – С[65];
- аминифиллин – раствор для инъекции 2,4% 5 мл, ампула УД – В[66];

растворы, применяющие для коррекции водного, электролитного обмена

- калия и магния аспарагинат – раствор для в/венного введения 500 мл, флакон УД – С[57].

лекарственные средства, влияющие на коагуляцию:

- гепарин, раствор для инъекции 5000 МЕ, флакон УД – А[67];
- аминокaproновая кислота – раствор для инфузий 5% - 100,0 мл, флакон УД – С[68];
- этамзилат – таблетка 250 мг; раствор для инъекции 12,5% - 2 мл., ампула УД – С[69].

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

- ницерголин – лиофилизат для приготовления раствора для инъекции 4 мг, флакон; таблетка 5 мг., 10 мг., 30 мг УД – В[70];
- глиатилин – 1,0-3,0 г. в/в капельно № 10-15, 1,0 г. в/м в сутки, за тем по 400 мгх 2 раза в день внутрь в течение месяца УД – С[33];
- винпоцетин/кавинтон – 8-10 мг/кг/сутки (макс. 20 мг/кг) УД – С[26].
- цитиколин – раствор для приема внутрь 10г/30,0 мл; 10г/100,0 мл, флакон; раствор для инъекции 500 мг 4 мл, ампула УД – С[34];
- циннаризин – таблетка 25 мг УД – В[71];

- парацетам – таблетка 200мг; раствор для инъекции 20% 5 мл, ампула УД – С[35];

- глютаминовая кислота – таблетка 250мг УД – С[56];

лекарственные средства с гепатопротекторным действием:

гепатопротекторы:

- урсодезоксихолевая кислота, капсулы, перорально по 250 мг 3 раза в день в течении 30 дней УД – В[46];

- адеметионин, таблетки 400 мг 1 раз в сутки, перорально/внутривенно, периодический 1 раз в день в течении 30 дней УД – С[47];

нейротропная, анальгетическая терапия:

- мидокалм – 0,03-0,02 мг/кг в час УД – С[51].

витамины и минеральные вещества:

витамины:

- никотиновая кислота, раствор для инъекций 1% УД – В[38];

- фолиевая кислота, таблетки, 1 мг, 5 мг УД – С[39];

- пиридоксин – 1,6-3,3 мг/кг/сутки УД – А[40];

- тиамин – 1,6-3,3 мг/кг/сутки УД – В[41];

- аскорбиновая кислота – 25-75 мг/сутки УД – С[42];

- α - токоферола ацетат – 1,6-3,3 мг/кг/сутки (50-100 мг/сутки) УД – С[43];

- цианкобаламин – 200-500 мкг/сутки УД – С[44].

антибиотики группы карбапенемов:

- меропенем – порошок для приготовления инфузионного раствора, флакон 1000 мг УД – С[72];

антибиотики цефалоспоринового ряда:

- цефтриаксон – порошок для приготовления раствора для инъекции, флакон 1000 мг УД – С [73];

- цефепим – порошок для приготовления раствора для инъекции, флакон 1000 мг УД – С[74];

макролиды:

- азитромицин – капсула 125 мг, 250 мг, 500 мг; порошок леофилизированный для приготовления инфузионного раствора 500 мг, флакон; порошок для приготовления оральной суспензии 200 мг/5 мл 30 мл, флакон УД – С[75].

нитроимидазолы:

- метронидазол – раствор для инфузий 0,5%, флакон – 100 мл; таблетка 250 мг УД – В[76].

нитрофураны и производные фосфорной кислоты:

- нитроксолин – таблетка 50 мг УД – В[77];

противогрибковые лекарственные средства:

- вориконазол – таблетки покрытые оболочкой 50 мг, 200 мг; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий УД – С[78];

- микафунгин – лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг, 100 мг УД – В[79].

противовирусные лекарственные средства

- ацикловир – таблетка 200 мг; порошок для инъекции 250 мг, флакон; мазь 2,5%, тубик 10,0 УД – С[80];

парентеральные растворы;

- сукцинированный желатин – раствор для в/в введения, флакон 500,0 УД – С[81];
- жировая эмульсия для парентерального питания – эмульсия для в/в инфузии МСТ/ЛСТ 10% 500,0 мл, флакон УД – А[82].

плазмозаменяющие средства и кровезаменяющие препараты:

- декстроза – 5%, 40%, раствор для инъекций флакон 200/ 400 мл УД – С[23];
- декстран – 10 мл/кг/сутки УД – В[24];
- плазма свежезамороженная, одногруппная 0,1л В[19];
- гидроксипроксиэтилкрахмал – 6/10 % 5 – 10 мл/кг/сутки УД – В[25];

противосудорожные и противоэпилептические средства

- магния сульфат – 25% 0,2 мг/кг УД – С[32].
- карбамазепин – таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг; таблетки с контролируемым высвобождением (ретард, пролонгированного действия), покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 400 мг УД – С[83].

седативные средства;

- диазепам – таблетки, покрытые оболочкой, 5мг; раствор для инъекций 10мг/2мл УД – А[84].

антациды (комбинированные препараты, содержащие гидроокись алюминия, гидроокись магния):

- комбинированные препараты, содержащие гидроокись алюминия, гидроокись магния – суспензия для приема внутрь, флакон.

ингибиторы "протонной помпы":

- омепразол – 20 мг х 2 раза в день и др УД – В[48];
- фамотидин – 20 мг х 2 раза в сутки и др УД – В[49].

противорвотные:

- метоклопрамид – 10 мг х 2 раза в день УД – В[50].

антипсихотические лекарственные средства:

- хлорпромазин – раствор для инъекций 2,5%, ампула; драже 25 мг, 50 мг, 100 мг;

неопиоидные анальгетики и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС):

- лорноксикам – таблетка 8 мг; раствор для инъекций 8 мг, ампула УД – В[53];
- мелоксикам – 1% раствор для инъекций, ампула 1,5мл УД – С[85];
- кетопрофен – капсула 50мг; раствор для инъекции 100мг/2мл, ампула; гель 2%, тубик 30 г УД – А[52].;
- диклофенак натрия – таблетка 50 мг; раствор для инъекций 75мг/3мл, ампула; мазь 1%, тубик 30; суппозиторий ректальные 50 мг УД – С[86];
- ибупрофен – таблетка 200мг; сироп для приема внутрь 100 мг/мл 100 мл, флакон УД – С[87];

- парацетамол – таблетка 500мг; суспензия 120мг/5мл, флакон; суппозиторий 80мг, 150 мг, 250 мг УД – С[88].

средства, способствующие восстановлению микроэкологического баланса кишечника:

- симетикон – капсула 40 мг; эмульсия 100 мл; капли для приема внутрь 25 мл УД – В[89];

миорелаксанты и ингибиторы холинэстеразы:

- пипекурония бромид – порошок лиофилизированный для инъекции 4 мг с растворителем, флакон УД – С[90];
- неостигмин – раствор для инъекции 0,05% 1 мл, ампула УД – С[91];

спазмолитики:

- дротаверин – таблетка 40 мг, 80 мг; раствор для инъекции 2%2,0 мл ампула УД – С[92];

14.3. Другие виды лечения:

- физиопроцедуры;
- массаж;
- ЛФК.

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 УД – С[94];
- фонофорез с лидазой 32 и 64 ЕД. УД – С[93];
- электростимуляция конечностей.

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

14.4. Хирургическое лечение:

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

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

Шунтирование ликворных путей.

Показания:

- при прогрессирующей гидроцефалии;

- водянка головного мозга;
- блоке ликворных путей.

14.5 Профилактические мероприятия:

Мероприятия, проводимые на амбулаторном этапе:

- санитарно-просветительная работа среди населения;
- места, где пациенты ожидают своей очереди, должны быть открытыми и хорошо проветриваемыми;
- необходимо следить за тем, чтобы ожидающие своей очереди потенциально заразные пациенты туберкулезом не находились вместе с пациентами, у которых отсутствуют симптомы похожие на туберкулез, или среди пациентов детского возраста;
- лиц, кашляющих более двух недель, следует рассматривать как пациентов с подозрением на туберкулез. Таких пациентов следует пропускать вне очереди для сокращения времени их пребывания среди других пациентов;
- в кабинете для обследования не допускается пребывание более одного пациента в целях снижения риска передачи инфекции другим пациентам.

Мероприятия, проводимые на стационарном этапе [16,17]:

- зонирование отделений (красная, желтая, зеленая) (УД - GPP);
- разделение зон в отделении шлюзами;
- пациенты с подозрением на туберкулез должны быть размещены отдельно от других пациентов, в отдельных палатах или боксах (УД - GPP);
- лица с установленной лекарственно-устойчивой формой туберкулеза или с подозрением на нее должны быть изолированы от пациентов из общих палат и от других пациентов с подозрением на туберкулез (УД - GPP);
- своевременно начатое непрерывное, контролируемое лечение больных туберкулезом - является одним из лучших и надежных методов профилактики туберкулеза. Именно прием ПТП обеспечивает прекращение бактериовыделения у больного человека, следовательно, прерывается процесс передачи инфекции и заражения окружающих лиц;
- оснащение системами механической вентиляции помещений с высоким риском передачи ТБ инфекции;
- применение индивидуальных средств защиты: маски (для пациентов), респираторы (для медработников) (УД - GPP).

Факторы, уменьшающие вероятность заражения:

- соблюдение правил гигиены кашля. Это простой, недорогой и эффективный метод профилактики передачи МБТ. Существуют простые правила, который должен соблюдать каждый человек при кашле и чихании:
- при кашле и чихании необходимо использовать носовой платок, предпочтительнее применять одноразовые бумажные платки, которые выбрасываются сразу после использования;

- при отсутствии носового платка, заболевшие лица должны чихать и кашлять в сгиб локтя, а не в ладони, т.к. традиционное прикрывание рта ладонью приводит к распространению инфекции через руки и предметы обихода;
- важно часто и тщательно мыть руки с мылом и стараться не прикасаться ими к губам, носу и глазам;
- по возможности, избегать в закрытых помещениях кашляющих и чихающих людей и держаться от них на расстоянии;
- в общественных местах больным с кашлем рекомендуется носить маски с целью уменьшения риска передачи инфекции окружающим людям.

14.6 Дальнейшее ведение:

- после завершения лечения наблюдаются в туберкулезном диспансере по месту жительства по 2 группе ДУ;
- сроки наблюдения больных с МОИ -1 год. с БОИ- 2 года;
- обследование 2 раза в год (ОАК, ОАМ, микроскопия мокроты, посев, рентгено-томография);
- дополнительные методы обследования по показаниям.

15. Индикаторы эффективности лечения:

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

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков протокола:

- 1) Берикова Эльмира Ахметжановна – кандидат медицинских наук, РГКП «Национальный центр проблем туберкулеза» МЗСР РК, заместитель директора по научной работе;
- 2) Бектасов Сагит Жубатканович – магистр медицинских наук, РГКП «Национальный центр проблем туберкулеза» МЗСР РК, заведующий отделением легочного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью;
- 3) Мусабекова Гульназ Аскербекевна – кандидат медицинских наук, РГКП «Национальный центр проблем туберкулеза» МЗСР РК, руководитель группы мониторинга и оценки;
- 4) Сапиева Жанара Адилхановна – межрайонный противотуберкулезный диспансер г. Алматы, главный врач;
- 5) Жапаркулова Майра Алтынбековна – РГКП «Национальный центр проблем туберкулеза» МЗСР РК, координатор группы мониторинга и оценки.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты: Сыздыкова Нурбиби Сыздыковна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», доцент кафедры 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 №19 от 22.08.14г. МЗ РК, НЦПТ РК. – Алматы, 2014. 187.
- 2) Инфекционный контроль в борьбе с туберкулезом //Методические рекомендации НЦПТ РК. –Алматы 2015. -108с.
- 3) Об утверждении протоколов диагностики и лечения № 764 от 28.12.2007.
- 4) О внесении изменений и дополнений в приказ МЗ РК от 28.12.2007 № 764 «Об утверждении протоколов диагностики и лечения» № 490 от 01.08.2011г.
- 5) Руководство по Менеджменту случаев туберкулеза с МЛУ и ШЛУ в Республике Казахстан: Метод. рекоменд. Астана 2014. - 175.
- 6) Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза (пер. с англ.) ВОЗ. 2007. С.208.
- 7) Руководство по контролю над туберкулезом в Республике Казахстан. Алматы 2008. -257.
- 8) Кутырева Ю.Г., Труханова И.Г. Коматозные состояния. Интенсивная терапия: Учебное пособие. –Самара, 2013. -168с.
- 9) Перельман М.И: Корякин В.А., Богадельникова И.В. Фтизиатрия: Учебник. -3 изд., перераб. и дополн. – М.:ОАО Изд. «Медицина», 2004. - 520 с.
- 10) Ракишева А.С., Цогт Г.: Фтизиатрия: Учебник – Алматы, 2014. - 240с.
- 11) Беркос К.П., Царева Т.И. Туберкулезный менингит у детей.- Ташкент.- 1965. 124с.
- 12) Вайнштейн И.Г., Гращенков Н.И. Менингиты. // Руководство для врачей. М.-Медгиз. - 1962. - с. 155-205.
- 13) Внегочный туберкулез. Руководство для врачей. Под редакцией профессора А.В.Васильева.- 2000.– с.147-171.
- 14) Внегочный туберкулез. Руководство для врачей. Под редакцией профессора А.В. Васильева.- 2000.– с.147-171.
- 15) CDC. Updated Guidelines for the Use of Rifabutin or Rifampin for the treatment and Prevention of TB among HIV-infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. MMWR 2000; 49 (No. 9).
- 16) Tuberculosis. A. Global Emergency: Case Notification Update (February 1996) Global Tuberculosis Programme World Health Organization. Geneva, 1996 (WHO/TB 96. 197.- S. 1-2).
- 17) Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control NICE guidelines [CG117] Published date: March 2011 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg117/chapter/1-recommendations>.
- 18) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25783425>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25973282>

- 19) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25716645>
 - 20) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23932700>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25904181>
 - 21) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19643501>
 - 22) Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138011>
 - 23) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20652767>
 - 24) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23932700>
 - 25) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23932700>
 - 26) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631470>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18253980>
 - 27) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18209674>
 - 28) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23237936>
 - 29) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578004>
 - 30) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642070>
 - 31) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22893778>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22055895>
 - 32) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651247>
 - 33) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959283>
 - 34) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406981>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22691567>
 - 35) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972044>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227483>
 - 36) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610922>
 - 37) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25310725>
 - 38) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038074>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038074>
 - 39) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21427443>
 - 40) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477422>
- Лечение туберкулёза РЕКОМЕНДАЦИИ Четвёртое издание, ВОЗ, 2011г
- 41) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849949>
 - 42) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642070>
 - 43) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152215>
 - 44) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24694205>
 - 45) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24471505>
 - 46) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053454>
 - 47) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044287>
 - 48) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23061387>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21305536>
 - 49) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22497427>
 - 50) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23015617>
 - 51) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16457132>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16457132>

- 52) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23711416>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24822238>
- 53) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20701400>
- 54) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22379915>
- 55) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380335>
- 56) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979643>
- 57) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996133>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14518352>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2132086>
- 58) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25675721>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25902653>
- 59) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Coffein-benzoate+sodium>
- 60) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18611341>
- 61) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24081287>
- 62) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21037469>
- 63) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24368560>
- 64) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12536735>
- 65) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25660972>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23186806>
- 66) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23224354>
- 67) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26064103>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26010682>
- 68) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24557107>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050855>
- 69) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8806245>
- 70) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079927>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15207410>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210912>
- 71) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22427290>
- 72) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24744302>
- 73) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25612858>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25163809>
- 74) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21069685>
- 75) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637520>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25749735>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25748818>
- 76) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26001980>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25937888>
- 77) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25427651>
- 78) <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>

- 79) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24892849>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439393>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24596542>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23052987>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22725946>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22469884>
- 80) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500927>
- 81) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20630920>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508964>
- 82) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25879776>
- 83) <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>
- 84) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25207925>
- 85) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25515365>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918578>
- 86) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26099603>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26068955>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25725810>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25384803>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25879879>
- 87) <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>
- 88) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25384803>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560405>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530283>
- 89) <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>
- 90) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8869672>
- 91) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25310725>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568788>
- 92) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22295884>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823389>
- 93) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24452659>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23383969>
- 94) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26075755>

Приложение 1.

Шкала Глазго для определения степени угнетения сознания

Клинический признак	Характер реакции	Оценка в баллах
Открывание глаз	Спонтанное открывание	4
	В ответ на словесную инструкцию	3
	В ответ на болевое раздражение	2
	отсутствует	1
Двигательная активность	Целенаправленный ответ на словесную инструкцию	6
	Целенаправленный ответ на болевое раздражение (отдергивание конечности)	5
	Целенаправленный ответ на болевое раздражение (отдергивание со сгибанием конечности)	4
	Патологические тонические сгибательные движения в ответ на болевое раздражение	3
	Патологические тонические разгибательные движения в ответ на болевое раздражение	2
	Отсутствие двигательной реакции в ответ на болевое раздражение	1
Словесные ответы	Сохранность ориентации, быстрые правильные ответы	5
	Спутанная речь	4
	Отдельные непонятные слова, неадекватная речевая продукция	3
	Нечленораздельные звуки	2
	Отсутствие речи	1

Приложение 1.

Соответствие характеристик по шкале Глазго традиционным критериям.

Суммарная оценка по шкале Глазго в баллах	Традиционные термины
15	Ясное сознание
13– 14	Оглушение
9– 12	Сопор
4 – 8	Кома
3	Смерть мозга