

Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 10 июня 2022 года
Протокол №162

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

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

| Код | Название |
|-----|----------------------------|
| A17 | Туберкулез нервной системы |

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотр в 2019 г./2022 г.).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

| | | |
|--------|---|--|
| АТР | – | аллерген туберкулезный рекомбинантный |
| АЛаТ | – | аланинаминотрансфераза |
| АСаТ | – | аспартатаминотрансфераза |
| БЦЖ | – | бациллы Кальметта и Герена |
| ВИЧ | – | вирус иммунодефицита человека |
| ВОЗ | – | Всемирная организация здравоохранения |
| ИРЛ | – | индивидуальный (длительный) режим лечения |
| КРЛ | – | краткосрочный (укороченный) режим лечения |
| КУБ | – | кислотоустойчивые бактерии |
| ЛУ | – | лекарственная устойчивость |
| МБТ | – | микобактерии туберкулеза |
| МКБ | – | Международная классификация болезней |
| МГМ | – | молекулярно-генетический метод |
| МЛУ | – | множественная лекарственная устойчивость |
| МЛУ ТБ | | туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью |
| МРТ | – | магнитно-резонансная томография |
| МСКТ | – | мультиспиральная (многосрезовая) компьютерная томография |
| ОГК | – | органы грудной клетки |
| РУ | – | рифампицин устойчивый туберкулез |
| СМП | – | спинномозговая пункция |
| СМЖ | | спинномозговая жидкость |

| | | |
|--------------|---|---|
| СОЭ | – | скорость оседания эритроцитов |
| ТБ | – | туберкулез |
| ТЕ | – | туберкулиновые единицы |
| ПТП | – | противотуберкулезные препараты |
| ТОД | – | туберкулез органов дыхания |
| ШЛУ | – | широкая лекарственная устойчивость |
| ШЛУ ТБ | – | туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью |
| ЦВКК | – | центральная врачебная консультативная комиссия |
| ЦНС | – | центральная нервная система |
| УД | – | уровень доказательности |
| УЗИ | – | ультразвуковое исследование |
| ЭЭГ | – | электроэнцефалография |
| GCP | – | наилучшая клиническая практика |
| РКИ | – | рандомизированное клиническое испытание |
| IGRA - тесты | – | тесты на высвобождение интерферона - γ <i>in vitro</i> |

1.4 Пользователи протокола: фтизиатры (детские), педиатры, общая врачебная практика, инфекционисты (детские), гастроэнтерологи (детские), ревматологи (детские), онкологи, дерматовенерологи (детские), аллергологи и иммунологи (детские), реаниматологи, невропатологи, нейрохирурги, врачи скорой медицинской помощи.

1.5 Категория пациентов: дети, подростки.

1.6 Таблица – 1. 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 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 невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| C | Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию. |
| D | Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение |

1.7 Определение ^[1-3,6,7]: **Туберкулез центральной системы с лекарственной устойчивостью** – туберкулез центральной нервной системы, вызванный микобактериями туберкулеза, штаммы которых устойчивы по меньшей мере к рифампицину.

1.8 Классификация ^[4,6,10,11,13,14]:

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

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

По периодам:

- продромальный период;
- период раздражения;
- период параличей и парезов (терминальный период).

По течению:

- осложненный;
- неосложненный.

Осложнения:

- гидроцефалия, арезорбтивная;
- эпилепсия симптоматическая;
- блокада ликворных путей;
- парезы и параличи центральные и периферические;
- гиперкинезы (насильственные, произвольные движения);
- снижение остроты зрения до атрофии зрительного нерва;
- снижение остроты слуха/глухота;
- задержка развития психических/речевых функций;
- эндокринно-вегетативные нарушения (ожирение, раннее половое созревание, гипертрихоз);
- астено-невротический синдром;
- снижение интеллекта;
- арахноидиты;
- холеастотомы.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Диагностические критерии ^[1,4,5,10,11,13,14,20]:

Жалобы:

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

Физикальное обследование:

Общий осмотр:

- пациент сонливый, заторможен, нарушение сознания различной степени;
- 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;
- 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, редко-бледный, пятна Труссо, тахикардия, сменяющаяся брадикардией);
- выбухание родничка и пульсация, расхождение шов черепа (у детей раннего возраста), увеличение окружности головы;
- дефицит массы тела (истощение).

Исследование неврологического статуса [6,10,13,18,19]:

- уровень сознания – оглушение, умеренное/глубокое оглушение, кома – I, II, III ст;
- положительные менингеальные симптомы: ригидность мышц затылка (1-4 поперечных пальца), Брудзинского (верхний, средний, нижний), Кернига (с обеих сторон);
- повышение сухожильных рефлексов;
- патологические рефлексы (Оппенгейма, Шеффера, Бабинского, Россолимо, Гордона), клонус стоп;
- поражение черепно-мозговых нервов:
 - а) III пара (расходящееся косоглазие, птоз, анисокория);
 - б) VI пара (сходящееся косоглазие, диплопия);

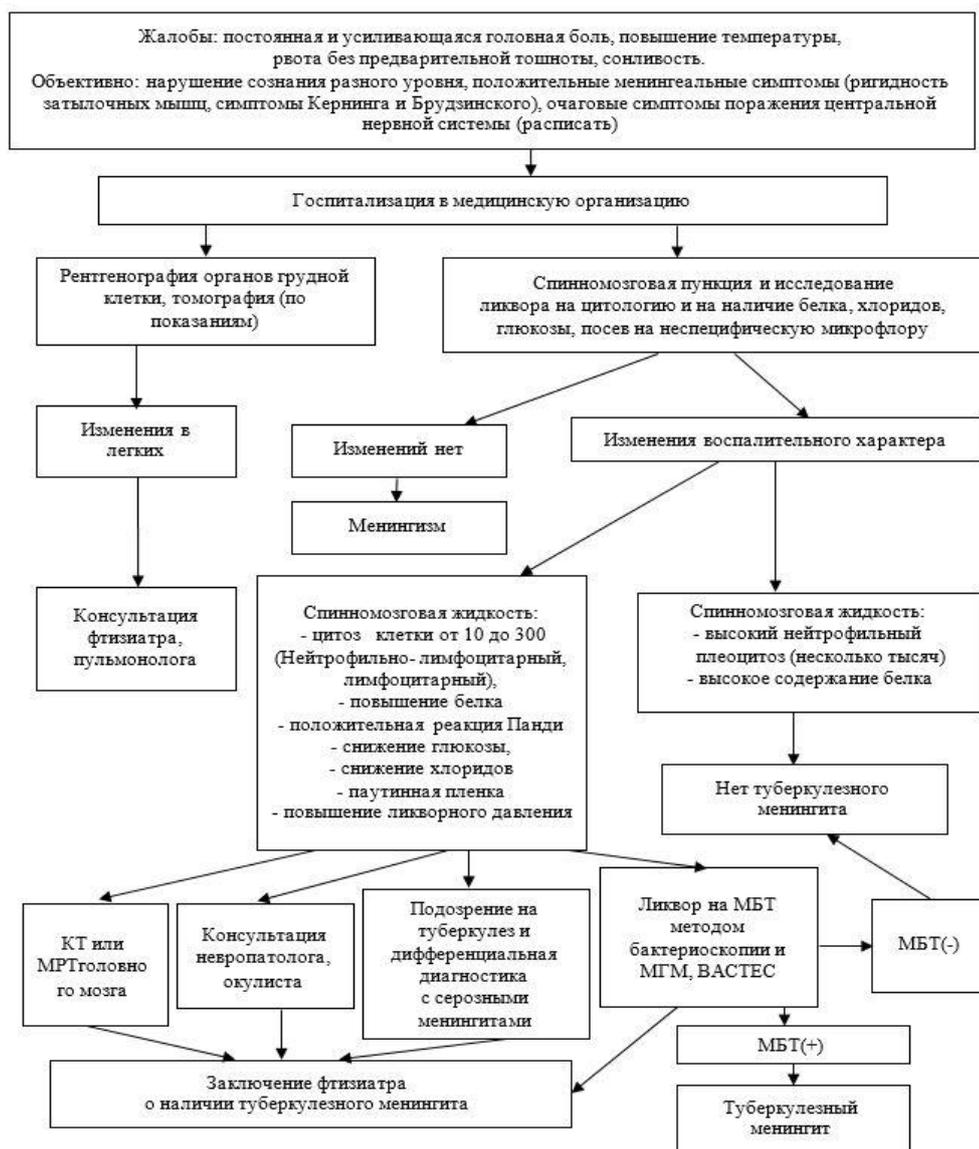
- в) VII пара (асимметрия лица, сглаженность носогубной складки – симптом «паруса», девиация языка;
- г) II пара (снижение остроты, выпадение поля, частичная или полная потеря зрения);
- д) поражение бульбарных нервов (IX,X,XII) – гнусавость, афония, поперхивание, икота, слюнотечение - в тяжелых случаях.
- поражение кохлеовестибулярного нерва - снижение остроты слуха, глухота в тяжелых случаях;
 - на глазном дне – чаще застойные соски зрительных нервов, расширение вен и сужение артерии, в позднем периоде – неврит зрительных нервов, снижение остроты зрения, вплоть до слепоты, бугорки на сетчатке глаза;
 - поражение вещества мозга и осложнения: парезы, параличи, судороги, гиперкинезы, блок ликворных путей, гидроцефалия, отек и водянка головного мозга;
 - нарушение функции тазовых органов.

Лабораторные исследования [4,6,8,10-12,15]:

Исследования ликвора:

- повышение внутричерепного давления в пределах до 300 мм вод. ст., а иногда и выше (в норме 100 – 200 мм вод. ст.);
- ликвор бесцветный, прозрачный, ксантохромный (спинальная форма, блок ликворных путей);
- повышение содержания белка (до 1,5-2 при норме 0,33промилли);
- плеоцитоз – от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в 1 мм³ (100-300), лимфоцитарный, смешанный в начале заболевания (нейтрофильно-лимфоцитарный, лимфоцитарно-нейтрофильный) плеоцитоз с последующим переходом в лимфоцитарный (70-80%), при спинальной форме и блоке ликворных путей высокое содержание белка при сравнительно низком плеоцитозе (белково-клеточная диссоциация);
- снижение сахара (норма 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.

Алгоритм диагностики туберкулеза ЦНС ЦФ/ННЦФ МЗ РК



- исследование СМЖ на МБТ [3]:

- методом микроскопии на КУБ, результат (–, +, ++, +++);
- молекулярно-генетическим методом Xpert MTB/Rif, результат: ТБ (–)/ ТБ (+), R–, R+, R – не определен;
- молекулярно-генетическим методом LPA (при положительном результате микроскопии), результат: ТБ (–), при ТБ (+) определение чувствительности к HR, результаты: HR чувствительный, R-чувствительный, H-устойчивый, определение чувствительности к Lfx, HR – устойчивый, определяется чувствительность к фторхинолонам (FQ) (моксифлоксацин, левофлоксацин) и аминогликозидам (AG) (амикацин, капреомицин, канамицин).
- бактериологическое исследование на МБТ методом MGIT, результат: отрицательный или положительный (корд-фактор), при положительном результате определение лекарственной чувствительности к препаратам первого (HRZE) и второго ряда (Lfx, Mfx (0,25 и 1,0)), к новым – бедаквилин (Bdg) и перепрофилированным препаратам – линезолид (Lzd), клофазимин (Cfz).
- бактериологическое исследование на МБТ методом Левенштейна-Йенсена, результат: отрицательный (роста культуры-нет), положительный (рост

культуры МБТ) – количественное определение колоний, +, ++, +++, определение лекарственной чувствительности методом MGIT к ПТП первого и второго ряда, новым и перепрофилированным препаратам;

– бактериологическое исследование на *Candida* – при росте грибов определение чувствительности к антимикотическим препаратам;

– бактериологическое исследование на неспецифическую микрофлору, при росте патогенной микрофлоры определение чувствительности к антибиотикам.

общий анализ крови (развернутый): степень воспалительных изменений зависит от давности процесса и по мере прогрессирования более выраженные, наблюдаются – норма/анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ мм/час; лимфопения, моноцитоз, умеренный нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево;

биохимический анализ крови – (билирубин, АЛат, АСат, ГГПТ, Белок) – норма/изменения в виде повышения тимоловой пробы, гипопропротеинемия;

общий анализ мочи: небольшая протеинурия, единичные лейкоциты и эритроциты, возможны – нормальные показатели.

Иммунологические пробы: туберкулиновая проба с 2ТЕ, тест с АТР – положительная (нормергическая, гиперергическая) реакция, возможно, отрицательная анергия; по показаниям – гамма интерфероновые тесты (IGRA) - положительные, редко - отрицательная.

NB! При ТБ ЦНС сочетанном с поражением ОГК или других органов и систем проводятся исследования мокроты или других доступных биологических материалов на МБТ: бактериоскопия, посев генотипическими и фенотипическими методами с определением чувствительности на ПТП первого и второго ряда).

Инструментальные исследования [4,16]:

- МСКТ и МРТ головного мозга (с контрастированием): симптомы внутренней гипертензии, расширение желудочков, вторичная гидроцефалия, изменения в области турецкого седла, в более поздние сроки отек и набухание, водянка головного мозга; воспалительные изменения в виде тени очагов и/или фокусов затенения с четкими контурами, полости распада в ткани головного мозга;

- Рентгенография черепа в 2 проекциях: выявляются пальцевые вдавления, расхождение швов у детей раннего возраста;

- УЗИ головного мозга у детей раннего возраста (открытые роднички): симптомы внутричерепного давления, гипертензии, гидроцефалии, структурных и органические изменения головного мозга;

- ЭЭГ – нейрофизиологические изменения в различных отделах головного мозга, подтверждение/исключение эпилептической активности мозга;

- Обзорная рентгенография ОГК – норма/изменения характерные для активного туберкулезного воспаления в легких, в лимфатических узлах корней легких.

NB! При ТБ ЦНС сочетанном с поражением ОГК или других органов и систем с целью диагностики проводятся исследования (по показаниям): МСКТ ОГК

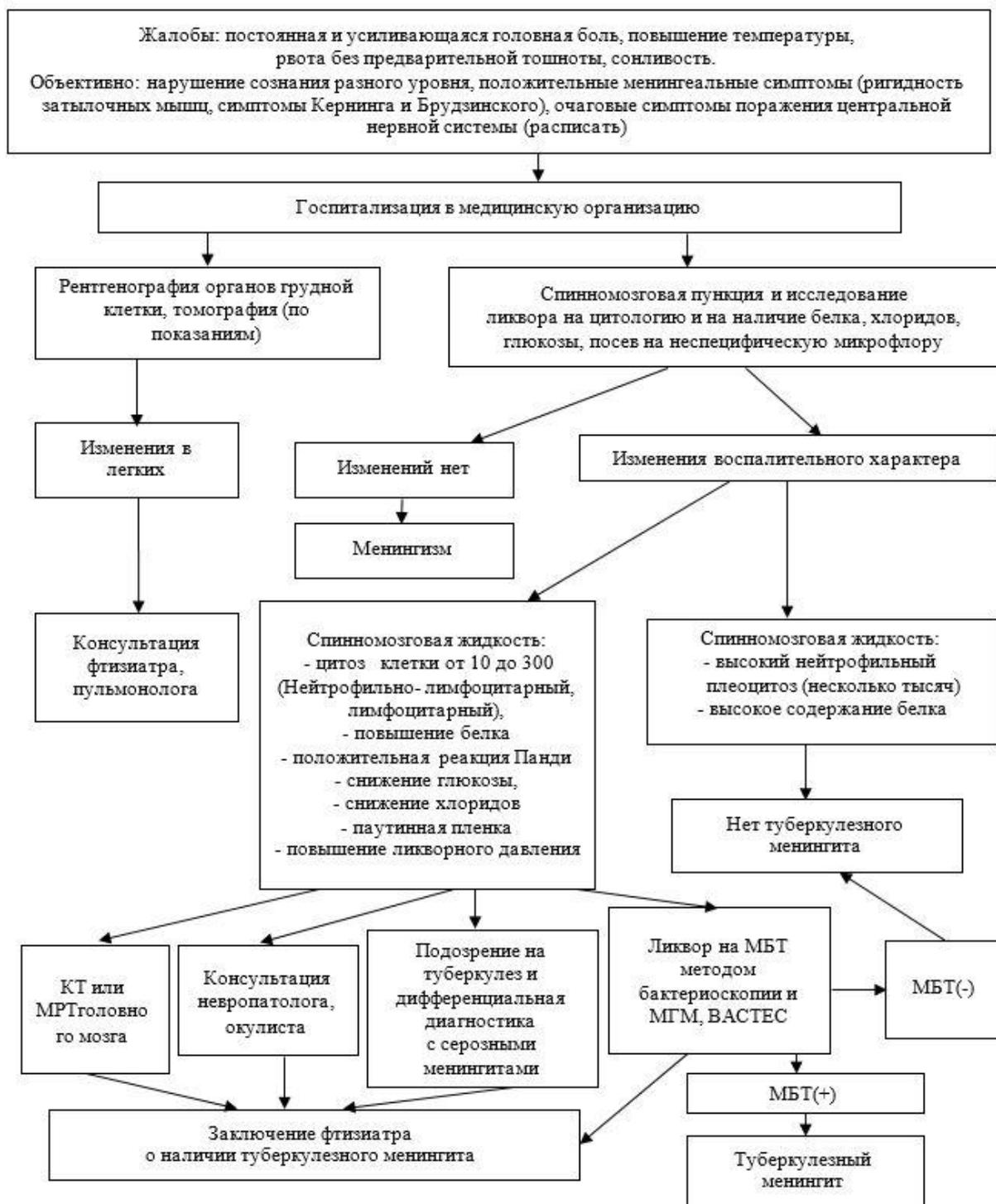
или пораженных органов и систем.

Показания для консультации специалистов:

- невропатолог – для диагностики и динамической оценки поражения ЦНС на фоне приема ПТП;
- нейрохирург – при гидроцефалии, нарушении ликвородинамики для определения тактики ведения;
- гастроэнтеролог – при патологии желудочно-кишечного тракта на фоне приема ПТП;
- офтальмолог – с целью определения состояния на глазном дне, нарушения зрения и коррекции лечения, для мониторинга лечения на фоне приема ПТП;
- эндокринолог – при наличии эндокринной патологии и коррекция осложнений;
- инфекционист – при подозрениях инфекционных заболеваний и для дифференциальной диагностики токсического гепатита;
- кардиолог – при патологии сердечно-сосудистой системы и коррекция токсической кардиопатии на фоне приема ПТП;
- психиатр – при изменении психического и поведенческого состояния на фоне приема ПТП;
- психолог/психотерапевт – с целью психологической поддержки ребенка и родителей/официальных представителей;
- отоларинголог – для коррекции лечения при воспалительных явлениях уха, горла, носа;
- анестезиолог – реаниматолог – для определения типа анестезии, а также согласования тактики ведения предоперационного периода;
- стоматолог – для санации очагов хронической инфекции зубов;
- дерматолог – для коррекции лечения при изменениях/поражениях кожных покровов на фоне приема ПТП;
- гинеколог – при нарушениях менструального цикла, коррекции тактики ведения;
- диетолог – с целью коррекции питания.

2.2 Диагностический алгоритм:

Алгоритм диагностики туберкулезного менингита: (схема)



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1,5,12,18,21]

| Диагноз | Обоснование для дифференциальной диагностики | Обследования | Критерии исключения диагноза |
|-------------------------------------|--|--|------------------------------|
| Гнойные менингиты (менингококковый, | Общие жалобы и клинические проявления, | • СМП с определением ликворного давления и | • ликвор мутный, давление |

| | | | |
|--|---|--|---|
| <p>пневмококковый, стафилококковый, стрептококковый и др.)</p> | <p>характерные для менингитов. Начало острое, иногда молниеносное, возможен короткий продром (несколько часов), быстро нарастающая головная боль, тошнота, рвота, менингеальные симптомы в первые часы и сутки, озноб, высокая фебрильная температура (39-40°). Оглушенность, сопор, кома. Иногда бред, галлюцинация. Отсутствие поражений ЧМН, герпетические высыпания на слизистых рта, губ</p> | <p>исследованием состава СПЖ(белок, клетки и характер клеток, глюкоза, хлориды);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Посев СПЖ на неспецифическую микрофлору с определением чувствительности; мазок из зева на менингококк. • на МБТ (бактериоскопия, МГМ). • МСКТ/МРТ головного мозга | <p>повышено;</p> <ul style="list-style-type: none"> • клетки несколько тысяч; • нейтрофильный характер (70-95%); • глюкоза и хлориды – норма/понижены; • белок – повышен от 0,6 до 4-6г/л; • реакция Панди +++; • Фибриновая пленка – редко; • МБТ(-), МГМ–ТБ(-) • отсутствие контакта с ТБ большим |
| <p>Серьезные вирусные менингиты (паротитный, энтеровирусный, острый лимфоцитарный хориоменингит и др.)</p> | <p>Начало острое, иногда после катара дыхательных путей и желудочно-кишечных расстройств. В начале, менингеальные симптомы выраженные, с нарушением сознания в остром периоде, преобладанием внутричерепной гипертензии. Кратковременная, умеренная лихорадка, иногда двухфазная (3-7 дней). Сознание, в основном, сохранено.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • СМП с определением ликворного давления и исследованием состава СПЖ (белок, клетки и характер клеток, глюкоза, хлориды); • посев на неспецифическую микрофлору. • на МБТ (бактериоскопия, МГМ, посев методом МГИТ и Левенштейна-Йенсена). • МСКТ/МРТ головного мозга | <ul style="list-style-type: none"> • ликвор прозрачный, давление повышено; • клетки 400-1000 и более; лимфоцитарный (70-98%); • глюкоза и хлориды – норма; • белок – норма/умеренно повышен; • реакция Панди (-) / (+); • фибриновая пленка – редко; • МБТ(-), МГМ–ТБ(-) • отсутствие контакта с ТБ большим |
| <p>Опухоли головного мозга</p> | <p>Развивается постепенно, с упорными локализованными головными болями, рвота. Подозрение на менингит - при остром</p> | <ul style="list-style-type: none"> • СМП с определением ликворного давления и исследованием состава СПЖ (белок, клетки и характер клеток, глюкоза, хлориды); | <ul style="list-style-type: none"> • ликвор прозрачный, давление высокое; • белково-клеточная |

| | | | |
|-------------------------|--|---|--|
| | <p>развитии опухоли в IV желудочке, проявляющиеся выраженным менингеальным синдромом и судорогами. Неврологическая симптоматика зависит от зоны поражения головного мозга.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • посев на неспецифическую микрофлору. • на МБТ (бактериоскопия, МГМ; • МСКТ/МРТ головного мозга | <p>диссоциация;</p> <ul style="list-style-type: none"> • клетки 30-50 и более; лимфоцитарный (70-98%); • глюкоза и хлориды – норма/понижена; • белок – повышен; • реакция Панди (+); • МБТ(-), МГМ–ТБ- • отсутствие контакта с ТБ больным. |
| Абсцесс головного мозга | <p>Предшествует гнойная инфекция. Высокая температура, озноб, локализованная головная боль, выраженные менингеальные симптомы. Рвота не характерна. Снижение аппетита. Предшествует гнойные заболевания ушей. При наличии инфекционного очага развитие абсцесса м.б. острым. Изменения со стороны головного мозга резко выражены, чем менингеальные знаки. Важно находка первоисточника.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • СМП с определением ликворного давления и исследованием состава СПЖ (белок, клетки и характер клеток, глюкоза, хлориды); • посев на неспецифическую микрофлору. • на МБТ (бактериоскопия, МГМ; • МСКТ/МРТ головного мозга | <ul style="list-style-type: none"> • Если абсцесс не прорвался: - давление норма, плеоцитоз - 40-50 клеток, глюкоза и хлориды - норма; • При прорыве – ликвор мутный, нейтрофильный цитоз • отсутствие контакта с ТБ больным; • быстрая динамика от применения антибиотиков. |
| Менингизм | <p>Встречается в периоде разгара различных острых заболеваниях (инфекциями и соматическими) протекающими с интоксикацией, обусловленное раздражением мозговых оболочек и быстро проходящим отеком головного мозга без</p> | <ul style="list-style-type: none"> • СМП с определением ликворного давления и исследованием состава СПЖ: клетки, характер клеток, белок, глюкоза, хлориды. • посев на неспецифическую микрофлору. • на МБТ (бактериоскопия, МГМ; • МСКТ/МРТ головного | <ul style="list-style-type: none"> • ликвор прозрачный, под давлением • клетки – норма (1-3 до 10); • глюкоза и хлориды – норма; • белок – норма • реакция |

| | | | |
|--|--|-------------------------------|---|
| | признаков воспаления. Проявляется с несильной головной болью, начало различное. Менинге альные симптомы умеренные. Степень выраженности общеинтоксикационн о синдрома зависит от основного заболевания | мозга •УЗИ головного мозга | Панди (-); • фибриновая пленка – отр. • отсутствие контакта с ТБ большим |
|--|--|-------------------------------|---|

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: лечение детей с ТБ ЦНС с ЛУ на амбулаторном этапе не проводится.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- общемозговой и менингеальный синдромы;
- очаговые неврологические симптомы;
- подозрение на туберкулезный менингит по результатам обследования;
- наличие активного туберкулезного поражения ЦНС и мозговых оболочек, вероятность реанимации – 90%.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1,3,5,17]:

- Лечение пациентов ТБ мозговых оболочек и ЦНС проводится в условиях специализированных учреждений. Госпитализация детей осуществляется отдельно в соответствии инфекционным статусом (с результатами микроскопии мазков мокроты и устойчивости), в соответствии с требованиями инфекционного контроля.
- При диагностике ТБ мозговых оболочек и ЦНС в стационарах лечебных организациях инфекционного или другого профиля, лечение ПТП начинается незамедлительно. Решение о переводе (транспортировке) пациентов в противотуберкулезную организацию принимается с учетом состояния пациента, через 2 недели лечения ПТП и после повторной консультации невропатолога и фтизиатра.
- Прием препаратов осуществляется ежедневно 7 дней в неделю.
- Каждая доза ПТП принимается под непосредственным контролем медицинского работника.
- В процессе дегидратационной терапии ведется строгий учет объема суточного диуреза и введенной жидкости (внутривенно и энтерально). Также вводится контроль за стулом, и при запорах необходимо применение пробиотиков, стимуляция кишечника и откорректировать питание.
- В процессе лечения больные ежемесячно взвешиваются, и осуществляется коррекция дозировок ПТП.

- Однократный прием всей суточной дозы ПТП допускается при хорошей переносимости пациентом. При плохой переносимости суточные дозы левофлоксацина, этионамида/протионамида, циклосерина и ПАСК назначаются в 2 приема.

Общие принципы лечения ЛУ ТБ ЦНС у детей ^[1,3,17,21,22,26]

Подбор схемы и режима лечения детей больных РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ ЦНС должно проводиться по тем же принципам, что и у взрослых. Детям, больным РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ ЦНС назначается индивидуальный длительный режим лечения с включением новых и перепрофилированных препаратов с учетом профилей устойчивости и риска токсичности, и рекомендуется придерживаться следующих рекомендаций:

- Индивидуальный длительный режим составляется для каждого пациента с учетом индивидуального профиля чувствительности/устойчивости самого ребенка, при отсутствии доказательства чувствительности МБТ к ПТП - наиболее вероятного источника инфекции.
- Инъекционные препараты не используются детям, особенно, младшего возраста или с малыми формами заболевания, в связи их нежелательными явлениями (потеря слуха).
- Лечение должно включать 5 эффективных препаратов. При составлении режима предпочтение отдать препаратам из группы А и В по классификации ВОЗ, а также деламаниду у детей старше трех.
- Лечение РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ менингита должно проводиться препаратами, способными проникнуть через гематоэнцефалический барьер.
- ПАСК является альтернативой инъекционным препаратам для применения у детей.
- Бедаквилин применяется для лечения детей в возрасте 6 лет и старше, а деламанид - для детей 3 лет и старше. Деламанид противопоказан пациентам при низком уровне сывороточного альбумина ($< 2,8$ г/дл).
- Курс лечения деламанидом, бедаквилином составляет 6 месяцев, удлинение срока лечения определяется решением ЦВКК, и рассматриваются различные сроки индивидуально для каждого ребенка.
- Детям с устойчивостью к фторхинолонам, с ограниченными вариантами лечения необходимо рассмотреть различные сроки применения комбинации бедаквилина и деламанида, при этом тщательно проводить аМБП.
- Детям, которые получают деламанид или бедаквилин применение других медикаментов, удлиняющих QTc интервал (моксифлоксацин, клофазимин, макролид) должно быть ограничено.
- Линезолид препарат группы А, с доказанной эффективностью, его применение связано с повышенной токсичностью, хотя его применение в течение всего курса лечения способствует повышению эффективности, возможно, из-за нежелательных использование в течение нескольких первых месяцев.
- Амоксициллин/клавулановая кислота должны приниматься с каждой дозой имипенема/циластатина или меропенема в целях повышения эффективности и

не учитывается как отдельный препарат.

- Пиразинамид можно использовать только в случае подтверждения чувствительности к данному препарату.
- Составление режима лечения для детей, инфицированных ВИЧ, в целом не отличается. Эфавиренз не назначается детям во время всего курса лечения бедаквилином, которым показано такое лечение, так как эфавиренз снижает концентрацию бедаквилина.
- Наряду с ПТП при лечении ТБ ЦНС необходимо использовать кортикостероиды.
- Необходимо назначать препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер (циclosерин, протионамид, левофлоксацин, моксифлоксацин, меропенем, пиразинамид, линезолид -30% от сывороточной концентрации).
- Детям младше 3-х лет составление схемы лечения является сложной задачей, и без подтверждения устойчивости к фторхинолонам рекомендуется режим лечения Lzd-Lfx-Cfz-Cs и пятым препаратом выбрать ПАСК или этионамид (в случае отсутствия мутации inhA).
- Детям младше 3 лет с устойчивостью к фторхинолонам необходимо назначать Lzd- Cfz-Cs-ПАСК- Eto и/или Z (при чувствительности).
- Индивидуальный длительный режим лечения РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ ЦНС должен составлять не менее 18 месяцев.
- По мере возможности нужно использовать лекарственные формы, предназначенные для детей.

5.1 Карта маршрутизации пациента

| № | Симптомы, уровень сознания | отделение |
|---|---|--------------------------------------|
| 1 | Нарушение уровня сознания, психомоторные возбуждения, судорожный синдром, прогрессирующее течение | Реанимации и интенсивной терапии |
| 2 | Стабильное состояние пациента | отделение лечения детей с МЛУ/ШЛУ ТБ |

Кратность проведения СМП после установления диагноза ТБ ЦНС:

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 (например: при нарастании симптомов внутричерепной гипертензии, ухудшении показателей ликвора).

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

5.2 Немедикаментозное лечение:

- Режим: I, II.

I режим – строгий постельный в положении лежа до санации ликвора. Расширение режима постепенное по достижении санации ликвора и купирования менингеальных знаков (II режим) с постепенным поэтапным расширением режима постепенное и поэтапное, перевод на положение сидя, перевод на полупостельный режим. Каждый этап должен начинаться с минимальной нагрузки и с постепенным увеличением времени. Перевод больного с одного этапа на следующий этап расширения режима осуществляется с разрешения невропатолога, окулиста.

- Диета – стол №11.

Питание больных с, получающих лечение в связи с ЛУ ТБ в индивидуальных режимах, 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.

Всем пациентам, которые получают лечение ПТП, оформляется карта наблюдения туберкулезного больного - форма ТБ01, в которой указывается отметки о приеме ПТП, результаты бактериологических, рентгенологических исследований, лист клинического мониторинга согласно **приложению 1**.

5.3 Медикаментозное лечение: [1, 2, 3, 4].

Суточные дозы (мг) противотуберкулезных препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей

| Название препарата | Суточная детская доза в мг/кг (максимальная доза в мг) |
|---------------------|---|
| Левифлоксацин | 15-20 мг/кг в день в два приема |
| Моксифлоксацин | 10-15 мг/кг один раз в день (максимальная доза 400 мг) |
| Бедаквилин | 6 мг/кг в день в течение 14 дней, после 3-4 мг/кг три раза в неделю (для детей весом <16 кг доза рассчитана с помощью экстраполяции на основе дозы для взрослых) |
| Линезолид | 10-12 мг/кг в день детям с весом 15 кг; 15 мг/кг один раз в день детям с весом <16 кг (максимальная доза 600 мг); назначается вместе с пиридоксином |
| Клофазимин | 2-5 мг/кг в день (максимальная доза 200 мг) |
| Циклосерин | 15-20 мг/кг в день |
| Деламанид | 3-4 мг/кг в день (максимальная доза 200мг) 25 мг 2 раза в день для 3-5 лет; 50 мг 2 раза в день для 6-11 лет; 100 мг 2 раза в день для 12-17 лет, в течение 24 недель |
| Пиразинамид | 30-40 мг/кг в день (максимальная доза 2000 мг) |
| Меропенем | 20-40 мг/кг внутривенно каждые 8 часов (максимальная доза 6000 мг) |
| Амикацин | 15-20 мг/кг один раз в день (максимум 1000 мг) |
| Стрептомицин | 20-40 мг/кг (максимальная 1000 мг) |
| Протионамид | 15-20 мг/кг в день в два приема (максимум 1000 мг) |
| ПАСК | 200-300 мг/кг в день (максимальная доза 8000 мг-12000 мг) |
| Изониазид (высокая) | 15-20 мг/кг (высокая доза назначается совместно) |

| | |
|---|---|
| доза при лечении в КРЛ) | с пиридоксином по 12,5 мг 1 раз в день детям младше 5 лет и 25 мг 1 раз в день детям старше 4 лет) |
| Пиразинамид | 30-40 мг/кг в день (максимальная доза 2000 мг) |
| Этамбутол | 15-25 мг/кг (максимальная доза 1200 мг) |
| Амоксициллин-клавуланат (только при назначении имипенема) | Расчет суточной дозы проводится для амоксициллина 40 мг/кг два раза в день, клавулановую кислоту по 125 мг за 30-40 минут до инъекции имипенема |

Суточные дозы (мг) противотуберкулезных препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей младше 15 лет

| Название препарата | Суточная доза в зависимости от веса | Форма выпуска | Вес пациентов младше 14 лет (кг) | | | | | | | Максимальная суточная доза | Комментарий |
|--------------------|--|-----------------------------|----------------------------------|--------|-----------|--|--|------------|------------|----------------------------|--|
| | | | 5-6 кг | 7-9 кг | 10-15 кг | 16-23 кг | 24-30 кг | 31-34 кг | 34 кг | | |
| Левифлоксацин | 15-20 мг/кг | Растворимая таблетка 100 мг | 1 | 1,5 | 2 или 3 | 3 или 4 | (> 14 лет) | (> 14 лет) | (> 14 лет) | 1500 мг | |
| | | Таблетка 250мг | 0,5 | 0,5 | 1 или 1,5 | 1,5 или 2 | 2 | 3 | (>14 лет) | 1500 мг | |
| Моксифлоксацин | 10-15 мг/кг | Растворимая таблетка 100 мг | 0,8 | 1,5 | 2 | 3 | 4 | (>14 лет) | (>14 лет) | 400 мг | |
| | | Таблетка 400 мг | 2 мл | 3 мл | 5 мл | 0,5 или 0,75 | 1 | (>14 лет) | (>14 лет) | 400 мг | Применять дозу 10 мг/кг детям < 6 месяцев |
| Бедаквилин | 6 мг/кг/в день в течение 14 день затем 3 мг / кг /в день 3 раза в неделю | Таблетка 100 мг | - | - | - | 2 таблетки 1 раз в день (далее – р/д) в течение 2 недель; затем 1 таблетка 1 р/д в понедельник, среду и пятницу (далее – пн, ср, пт) в течение 22 недель | 4 таблетки 1 р/д в течение 2 недель; затем 2 таблетки 1 р/д в пн, ср, пт в течение 22 недель | | | | Только для пациентов >5 лет (более низкая доза относится к весу 15-29 кг, более высокая – > 29 кг) |
| | | Растворимая таблетка | - | - | - | 10 таблеток в течение 2-х недель, | 20 таблеток в течение 2-х недель, | | | | |

| | | ка 20 мг | | | | затем по 5 таблеток 3 раза в неделю в течение 22 недель | | затем по 10 таблеток 3 раза в неделю в течение 22 недель | | | |
|-------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|--|-----------------------|---|-----------------------|------------|---|
| Линезолид | 15 мг/кг 1 р/д для веса <16 кг; 10–12 мг/кг 1 р/д для веса >15 кг | Суспензия 20 мг/мл | 4мл | 6 мл | 8 мл | 11 мл | 14 мл | 15 мл | 20 мл | 600 мг | |
| | | 600 мг | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,75 | | |
| Клофазимин | 2–5 мг/кг | Капсула или таблетка 50 мг | 1ч/з (дале е – ч/з) день | 1 ч/з день | 1 ч/з день | 1 | 2 | 2 | (>14 лет) | 100 мг | Применять через день, если доза в мг/кг/ день слишком высока |
| | | Капсула или таблетка 100 мг | пн, ср, пт | пн, ср, пт | 1ч/з день | 1ч/з день | 1 | (> 14 лет) | (>14 лет) | 100 мг | |
| Циклосерин | 15-20 мг/кг | Мини- капсула 125 мг | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | (> 14 лет) | (> 14 лет) | 1000 мг | |
| | | Капсула 250 мг | 4-5 мл | 5-6 мл | 7-10 мл | 2 | 2 | 2 | (> 14 лет) | 1000 мг | |
| Этамбутол | 15-25 мг/кг | Раствор имая таблетка 100 мг | 1 | 2 | 3 | 4 | - | - | (>14 лет) | - | |
| | | Таблетка 400 мг | 3 мл | 4 мл | 6 мл | 1 | 1 или 1,5 | 2 | (> 14 лет) | | |
| Деламанид | 3-4 мг/кг /в день | Таблетка 50 мг | - | - | - | - | 1 таблетка 2р/д | 1 таблетка 2р/д | 2 таблетки 2р/д | 200 мг | Только для пациентов >2 лет (3-5лет–25 мг 2 р/д; 6-11лет–50мг 2 р/д; 12-17лет–100мг 2 р/д) |
| Пиразинамид | 30-40 мг/кг | Раствор имая таблетка 150 мг | 1 | 2 | 3 | 4 или 5 | - | - | (> 14 лет) | - | |
| | | Таблетка 400 мг | 0,5 | 0,75 | 1 | 1,5 или 2 | 2,5 | 3 | (> 14 лет) | | |

| | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|---|--|-----------------------|----------------|-------------------|---------------------|------------------|------------------|------------|---|
| | | Таблетка а 500 мг | 0,5 | 0,5 | 0,75 или 1 | 1,5 | 2 | 2,5 | (> 14 лет) | | |
| Меропен ем | 20-40 мг/кг в/в каждые 8 часов | Флаконт 1г (20 мл) | 2 мл | 4 мл | 6 мл | 8-9 мл | 11 мл | (> 14 лет) | (> 14 лет) | - | Применяется с клавуланово й кислотой |
| Имипене м- циластат ин | Порошок для инъекци й 500мг+ 500 мг (10 мл) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Не используется детям до 15 лет |
| Амикаци н | 15-20 мг/кг | Флаконт 500 мг/ 2 мл | 0,4 мл | 0,6 мл | 0,8 мл | 1,2- 1,5 мл | 2 мл | (>14 лет) | (>14 лет) | 1000 мг | |
| Стрепто мицин | 20-40 мг/кг | Флаконт 1 г | Рассчитать в соответствии с используемым разбавле нием | | | | | (>14 лет) | (>14 лет) | 1000 мг | |
| Этионам ид или протиона мид | 15-20 мг/кг | Раствор имая таблетка этионам ида 125 мг | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 4 | (> 14 лет) | 1000 мг | |
| | | Таб летка 250 мг | 0,5 | 0,5 | 1 | 2 | 2 | 2 | (> 14 лет) | 1000 мг | |
| ПАСК | 200-300 мг/кг в 2 приема | ПАСК (пакетик 4 г) | 0,5- 0,75 г 2 р/д | 0,75-1 г 2 р/д | 1-2 г 2 р/д | 2-3г 2 р/д | 3-3,5 г 2 р/д | (> 14 лет) | (> 14 лет) | - | При переносимос ти можно принимать полную дозу 1 р/д |
| | | ПАСК натриев ая соль (4 г) (пакетик) | 0,5- 0,75 г 2 р/д | 0,75- 1 г 2 р/д | 1-2 г 2 р/д | 2-3 г 2 р/д | 3-3,5г 2 р/д | (>14 лет) | (>14 лет) | - | |
| | | ПАСК натриев ая соль 60% (пакетик 9,2 г) | 1,5 г 2 р/д | 2-3 г 2 р/д | 3-4г 2 р/д | 4-6г 2 р/д | 6-8г 2 р/д | 8-12г 2 р/д | 8-12г 2 р/д | - | |
| Изониаз ид | 15-20 мг/кг (высокая доза) | Раствор 50 мг/ 5 мл | 8-10 мл | 15 мл | 20 мл | - | - | - | - | | Таблетка Н 300 мг можно назначать пациентам весом > 20 кг Детям с Н в высокой дозе |
| | | Таб. 100мг | 1 | 1,5 | 2 | 3 | 4 | 4 | (>14 лет) | | |

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|--|--------------|---------------|---------------|---------------|----------------|-----------|-----------|---|
| | | | | | | | | | | назначают пиридоксин (<5 лет – 12,5 мг 1 р/д и > 4 лет – 25 мг 1 р/д) |
| Клавула новая кислота | - | Суспензия 250мг амоксициллина/62,5 мг клавулановой кислоты /5 мл | 2мл 2 р/д | 3 мл 2 р/д | 5 мл 2 р/д | 8 мл 2 р/д | 10 мл 2 р/д | (>14 лет) | (>14 лет) | Применяется только с карбапенемами |

Суточные дозы (мг) противотуберкулезных препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей старше 15 лет

| Препарат | Суточная доза | Форма выпуска | Вес пациентов старше 14 лет (кг) | | | | | Максимальная суточная доза | Комментарий |
|----------------|------------------|-----------------------------|---|----------|-----------|----------|--------|----------------------------|-------------|
| | | | 30-35 кг | 36-45 кг | 46-55 кг | 56-70 кг | 70 лет | | |
| Левифлоксацин | - | Таблетка 250 мг | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 1500 мг | |
| | | Таблетка 500 мг | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2 | | |
| | | Таблетка 750 мг | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | | |
| Моксифлоксацин | Стандартная доза | Таблетка 400 мг | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 400 мг | |
| | Высокая доза | Таблетка 400 мг | 1 или 1,5 | 1,5 | 1,5 или 2 | 2 | 2 | 800 мг | |
| Бедаквилин | - | Таблетка 100 мг | 4 таблетки 1 р/д первые 2 недели; затем 2 таблетки 1 р/д пн, ср, пт в течение 22 недель | | | | | 400 мг | |
| Линезолид | - | Таблетка 600 мг | (15 лет) | (15 лет) | 1 | 1 | 1 | 1200 мг | |
| Клофазимин | - | Капсула или таблетка 50 мг | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 100 мг | |
| | | Капсула или таблетка 100 мг | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 100 мг | |
| Циклосерин | 10-15 мг/кг | Капсула 250 мг | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 1000 мг | |

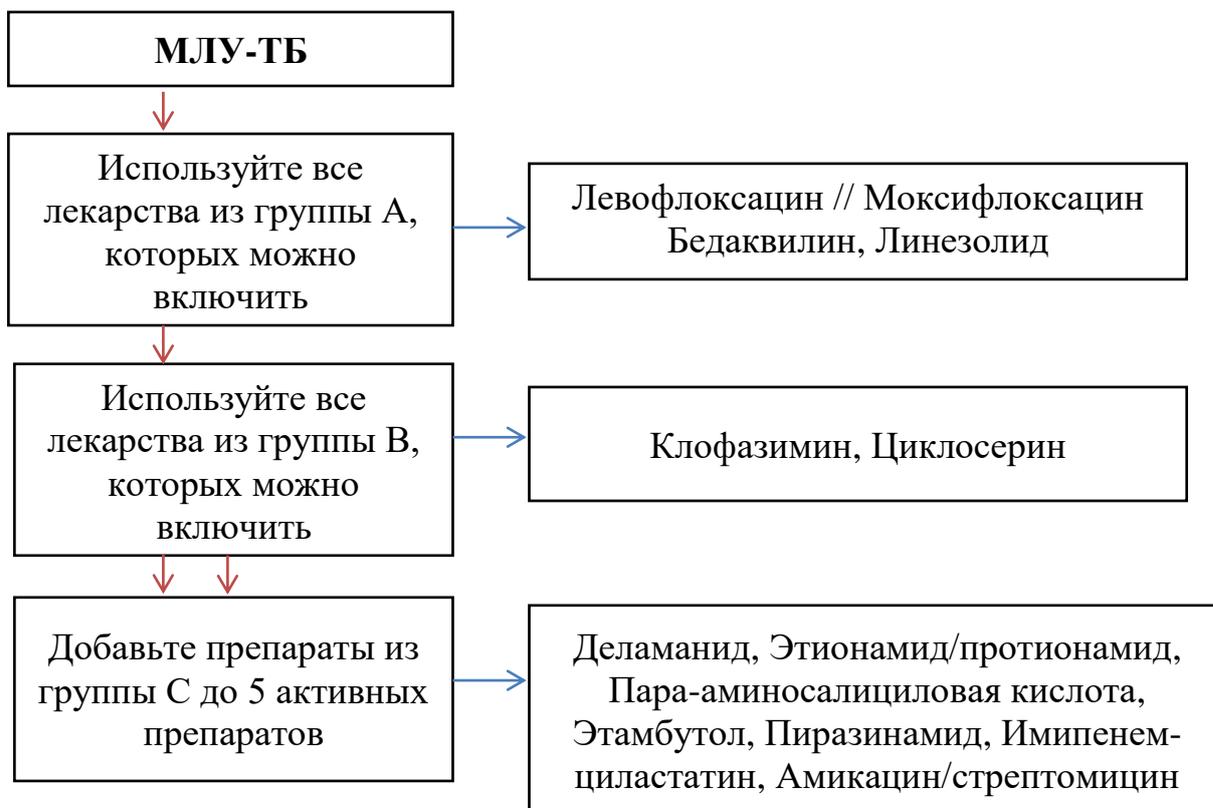
| | | | | | | | | | |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|---|---------------|---------------|---------------|--------------------|---------|---|
| Этамбутол | 5–25 мг/кг | Таблетка 400 мг | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | - | |
| Деламанид | - | Таблетка 50 мг | 2 табл 2р/д | 2 табл 2р/д | 2 табл 2 р/д | 2 табл 2 р/д | 2 табл 2 р/д | 200 мг | |
| Пиразинамид | 20-30 мг/кг | Таблетка 400 мг | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | - | |
| | | Таблетка 500 мг | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | | |
| Имипенем-циластатин | - | Флакон 0,5г+0,5г | 2 флакона (1 г + 1 г) 2 р/д | | | | | - | Применять с клавулановой кислотой |
| Меропенем | - | Флакон 1г (20мл) | 1 флакон 3 раза в день или 2 флакона 2 р/д | | | | | - | |
| Амикацин | 15-20 мг/кг | Флакон 500мг/2мл | 2,5 мл | 3 мл | 3-4 мл | 4 мл | 4 мл | 1000 мг | |
| Стрептомицин | 12-18 мг/кг | Флакон 1 г | Рассчитать в соответствии с используемым разбавлением | | | | | 1000 мг | |
| Этионамид или протионамид | 15-20 мг/кг | Таблетка 250 мг | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | | Рекомендован прием 1 раз в день, но можно начать с разделения на 2 приема в день до улучшения |
| ПАСК | 8-12 г/сут в 2-3 приема | ПАСК натрия соль (пакет 4 г) | 1 пакет 2 р/д | 1 пакет 2 р/д | 1 пакет 2 р/д | 1 пакет 2 р/д | 1-1,5 пакета 2 р/д | | |
| | | ПАСК (пакет 4 г) | 1 пакет 2 р/д | 1 пакет 2 р/д | 1 пакет 2 р/д | 1 пакет 2 р/д | 1-1,5 пакета 2 р/д | | |
| Изониазид | 4-6 мг/кг (стандартная доза) | Таблетка 300 мг | 2/3 | 1 | 1 | 1 | 1 | - | Использование Н 100 мг в таблетках может упростить прием некоторых дозировок. |
| | 10-15 мг (высокая доза) | Таблетка 300 мг | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2 | | Пациентам из групп риска (ВИЧинфекция, недоедание) вместе с Н назначают пиридоксин |
| Клавулановая кислота | | Таблетка 125 мг | 1 табл 2 р/д | 1 табл 2 р/д | 1 табл 2 р/д | 1 табл 2 р/д | 1 табл 2 р/д | | Применяется только с карбапенемами |

В тех случаях ТБ ЦНС, когда невозможно подтвердить ЛУ, ЦВКК решает лечение в индивидуальном режиме с подозрением (вероятный) МЛУ/ШЛУ ТБ [26].

Критерии подозрения на ЛУ ТБ ЦНС:

- наличие близких контактов с больными МЛУ/ШЛУ ТБ, включая членов семьи, учащихся (школа, учебное заведение);
- наличие близких контактов больными с неэффективным лечением, нарушителем режима лечения, больным который умер от ТБ;
- отсутствие эффекта от проводимого лечения ПТП первого ряда;
- в анамнезе предшествующие эпизоды лечения от ТБ ПТП первого или второго ряда.

Принципы построения схемы лечения МЛУ-ТБ у детей [27]:



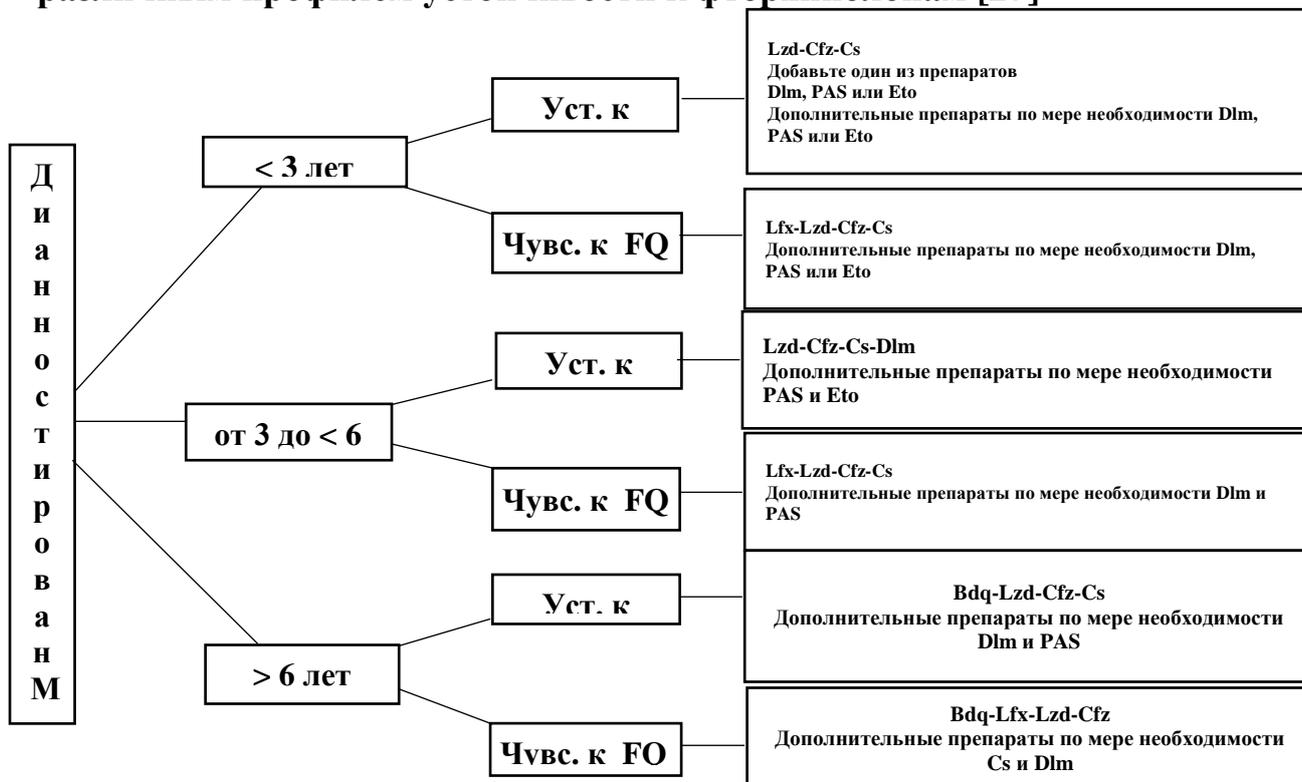
Шаги построения схемы длительного режима лечения

| | |
|---|---|
| 1 | Обязательное включение в режим лечения следующих трех препаратов (за исключением случаев, когда они не могут быть использованы) из группы А: фторхинолоны (левофлоксацин (Lfx) и моксифлоксацин (Mfx), бедаквилин (Bdq) и линезолид(Lzd). При подтвержденной устойчивости к левофлоксацину, у пациента или у источника инфекции, назначается моксифлоксацин при сохраненной чувствительности. Моксифлоксацин можно назначить при устойчивости на концентрацию 0,25; |
|---|---|

| | |
|---|--|
| 2 | Группа В: клоfazимин (Cfz) и циклосерин (Cs) являются препаратами второго выбора для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, при отсутствии противопоказаний и устойчивости у пациента или у источника инфекции |
| 3 | <p>Препараты группы С необходимы для формирования полной схемы индивидуального режима лечения, когда вышеуказанные препараты не могут быть использованы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – выбор препаратов группы С зависит от количества включенных препаратов группы А и В и возраста ребенка. Является достаточным, если отобраны в схему лечения 5 активных препаратов из группы А и В; – в дальнейшем продолжение лечения по выбранной схеме зависит от переносимости препаратов и от результатов теста на лекарственную чувствительность; - в случае непереносимости или подтвержденной устойчивости к препаратам, входящим в схему лечения, изменение схемы с заменой на эффективные препараты из группы С решается на ЦВКК. |

Ниже представлены построения схемы лечения в зависимости от возраста и устойчивости к фторхинолонам.

Рекомендуемые режимы для детей разных возрастных категорий с различным профилем устойчивости к фторхинолонам [27]



Критерии оценки тяжести гематологических нарушений связанных применением линезолида

| Нарушение | Степень 1 (слабовыраженная) | Степень 2 (умеренная) | Степень 3 (тяжелая) | Степень 4 (угрожающая жизни) |
|------------|--------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------------|
| Гемоглобин | < нижней границы | 8.09.9.г/дл | < 8,0 г/дл | Необходимо принять |

| | нормы до 10 г дл | | | срочные меры (гемотрансфузия) |
|------------|---|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| Тромбоциты | < нижней границы нормы до 75000 клеток/мкл | 50000-74000 клеток/мкл | 25000-49000 клеток/мкл | < 25 000 клеток/мкл |
| Лейкоциты | лимфоциты < нижней границы нормы до 800/мм ³ | 500 -799/мм ³ | 200 -499/мм ³ | < 200 /мм ³ |
| | нейтрофилы < нижней границы нормы до 1500/мм ³ | 1000 - 1499/мм ³ | 500 -999/мм ³ | < 200 /мм ³ |

Примечание:

- Линезолид обладает миелотоксичностью (анемия, тромбоцитопения, лейкопения) и отменяется при анемии с клиническими проявлениями и анемии 3-4 степени до выяснения причины.
- Линезолид также следует отменять при проявлениях периферической нейропатии, изменениях остроты зрения и подозрении неврита зрительного нерва. Если не выявляются другие причины снижения зрения, то лечение линезолидом не возобновляется.

Тактика по профилактике и устранению побочных реакций [1,3,23,26]:

- 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;
- при нежелательных явлениях, таких как судорожный приступ, коллапс, анафилаксия, острый психоз токсический гепатит сразу отменяются все ПТП;
- назначается симптоматическая терапия, направленная на устранение токсических нежелательных явлений.
- 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;
- при неэффективности лечения токсического гепатита и аллергических реакций проводится лечение после консультации профильных специалистов;
- при невозможности устранения побочных реакций, противотуберкулезный препарат, вызвавший токсическую реакцию, отменяется временно или постоянно;
- при удлинении QTc интервала >500 мс:
– необходимо отменить ПТП, вызывающие удлинение, а затем возобновить их прием в зависимости от клинического состояния ребенка и нормализации интервала QTc ;

– определить уровень K^+ , Ca^{++} , Mg^{+++} и коррекция электролитов, в случае необходимости;

- при подозрении на неврит зрительного нерва отменяется линезолид и назначается глюкокортикостероиды.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [1-3,26]:

| Лекарственная группа | Лекарственные средства (аббревиатура) | Способ применения | Уровень доказательности |
|---------------------------|---|-------------------|-------------------------|
| Группа А | | | |
| Фторхинолоны | Левифлоксацин (Lfx) | внутрь | В |
| | Моксифлоксацин (Mfx) | внутрь | В |
| Диарилхинолины | Бедаквилин (Bdq) | внутрь | В |
| Оксазолидиноны | Линезолид (Lzd) | внутрь | В |
| Группа В | | | |
| Противолепрозный препарат | Клофазимин (Cfz) | внутрь | В |
| ПТП | Циклосерин (Cs) | внутрь | В |
| Группа С | | | |
| ПТП | Этамбутол (E) | внутрь | В |
| ПТП | Деламанид (Dlm) | внутрь | В |
| ПТП | Пиразинамид (Z) | внутрь | В |
| Карбопенымы | Имипенем / циластатин (Ipm-Cln) | в/в | С |
| | Меропенем (Mpm) | в/в | С |
| В-лактамы антибиотик | Амоксициллин/клавулановая кислота (только при назначении имипенема) | внутрь | С |
| Аминогликозиды | Амикацин (Am) | | В |
| | Стрептомицин (C) | | В |
| Тиоамиды | Этионамид (Eto)• | внутрь | В |
| | Протионамид (Pto) | внутрь | В |
| ПТП | Парааминосалициловая кислота (PAS) | внутрь | В |

• этионамид нельзя назначать лицам с подтвержденной мутацией *inhA* или подозрением на нее.

• Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения). [1,9,24,25]

| Лекарственная группа | Лекарственные средства | Способ применения | Уровень доказательности |
|----------------------|------------------------|---|-------------------------|
| кортикостероиды | преднизолон | в/в, внутрь 1-2 мг/кг/сут, 4 недели., затем постепенная отмена в течение 4 недель | А |
| | дексаметазон | в/в, в/м, внутрь 0,4 мг/кг/сут, в течение 6-8 недель. | А |

| | | | |
|--|---|--|-----|
| мочегонные, противоотечные | маннитол | в/в | В |
| | фуросемид | в/в, в/м, внутрь | В |
| | диакарб | 25 мг/кг/сут внутрь в 3 приема с повышением дозы, при необходимости на 25 мг/кг/сут до максимальной 100 мг/кг/сут. | В/С |
| альбумин | Альбумин человека раствор 10%-100,0 мл | в/в, в дозе 3 мл/кг массы тела. Рекомендуемая разовая доза 0.5-1 г/кг массы тела. | С |
| витамины, метаболическая терапия | пиридоксина гидрохлорид раствор для инъекции в ампулах 5%-1мл | в/м, внутрь 100-200 мг е/д | С |
| | аскорбиновая кислота 5%-2,0/5,0 мл раствор для инъекции | в/в 100 – 300 мг в сутки | С |
| | калия и магния аспарагинат | внутри, 300 – 600 мг/сут, 2 раза в день | В |
| | левокарнитин 10 мл-1000 мг питьевого раствора, раствор для в/в введения | в/м, внутрь 50-80 мг/кг/сут е/д | С |
| антиконвульсанты | карбамазепин, таб 200 мг | внутри 10-30 мг/кг/сут | А |
| | вальпроевая кислота | внутри 20-50 мг/кг/сут | А |
| | сульфамат-замещенные моносахариды, кап 25, 50 мг | внутри, начальная доза 0,5-1 мг/кг титрование по 1 мг/кг сут разделенные на 2 приема каждые 1-2 недели Поддерживающая доза 5-10 мг/кг/сут | А |
| | леветирацитам, таб. 500 мг | внутри, начальная доза 10 мг/кг/сут разделенная на 2 приема, титрование по 10 мг/кг/сут каждые 7 дней; поддерживающая 40-60 мг/кг/сут | А |
| | диазепам | При судорожном синдроме: 0,2 – 0,3 мг/кг массы тела (или 1 мг в расчете на каждый год) внутривенно. Дозу можно повторить при | С |

| | | | |
|---|---|--|---|
| | | необходимости после 30 – 60 мин. | |
| миорелаксанты | баклофен, таб | внутри, начальная доза 0,5 мг/кг 3 раза в день; еженедельно увеличение дозы по 0,5 мг/кг. Поддерживающая доза: 2-5 мг/кг 3-4 раза в день | В |
| | толперизон, таб | Внутри: в возрасте от 6 до 14 лет: е/д, 2-4 мг/кг массы тела, в три приёма. | В |
| Н-холиноблокатор центральный (при киперкинезах) | тригексифенидил, таб | внутри, начальная доза: 0,5 мг еженедельно поднимать по 0,5 мг Поддерживающая доза: 10-20(60)мг/ день | В |
| нейропротекторы | гопантеновая кислота, таб по 250 мг, по 500 мг | внутри, 250-500 мг 2- 3 раза в день, курс 1-3 мес. | С |
| | амино-фенилмасляной кислоты гидрохлорид, саше 100 мг; кап по 250 мг. | внутри, 100-250-500 мг/сут, 2-3 раза в день, курс 21 дней | С |
| | аминофенил масляной кислоты гидрохлорид, саше 100 мг; кап по 250 мг. | внутри, 100-250-500 мг/сут, 2-3 раза в день, курс 21 дней | С |
| | Пиритинол таб. 100мг., суспензия для приема внутри 80,5мг/5мл 200мл | внутри,, по 5 мл – 2-3 раза в день, 1-2 мес | С |
| | Эуфиллин 2,4% - 5,0/10,0 раствор для инъекции | в/в капельно по 5- 10,0 мл/сут на физ.р- ре до 15 дней | С |
| антихолэстеразны е | неостигмина метилсульфат 1 мл -500 мкг (0,05%-1 мл) | В/м по 1,0 мг/сут на 1 год жизни для детей, старше 10 лет, максимальная доза составляет 10 мг П/к доза - по 50 мкг на 1 год жизни, но не более 375 мкг на одну инъекцию. | С |
| | ипидакрина гидрохлорида моногидрат, раствор 1 мл- 5 мг; 1 мл -15 мг; таб – 20 мг | Детям старше 12 лет по 5-15 мг – в/м Внутри: 10-20 мг 2-3 раза в день, до 3-4 нед. | С |

Мониторинг лечения туберкулеза ЦНС с РУ/МЛУ/ШЛУ (длительный режимы лечения) [1,3].

| Исследования | Частота проведения |
|---|--|
| Микробиологические исследования | |
| Микроскопия Посев на жидкие среды | Два последовательно взятых образца мокроты: при укороченном режиме: ежемесячно на протяжении всего 9-12 месяцев лечения. При длительном режиме: ежемесячно до получения конверсии мокроты, по меньшей мере, в первые 6 месяцев, затем ежеквартально до завершения общего курса лечения. Только для мониторинга укороченного режима: ежемесячно на протяжении всего 9-12 месяцев лечения. |
| Посев на плотные среды | Два последовательно взятых образца мокроты: при укороченном режиме: ежемесячно на протяжении всего 9-12 месяцев лечения, если возможности для проведения посева на жидких средах ограничены. При длительном режиме: ежемесячно до получения конверсии мокроты, по меньшей мере, в первые 6 месяцев, затем ежеквартально до завершения общего курса лечения. |
| Тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) | При положительном результате посева во время лечения, но не раньше, чем в конце 4-го месяца лечения на жидких и плотных питательных средах |
| LPA MTBDRsl | По запросу в течение лечения, при подозрении на развитие устойчивости к инъекционным противотуберкулезным препаратам и фторхинолонам |
| Радиологическое исследование | |
| Рентгенограмма органов грудной клетки | В начале лечения, через 3, 6, 12 месяцев от начала лечения и в конце всего курса лечения, при неподтвержденном РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ через 2 месяца в первые 6 месяцев. При наличии клинических показаний возможно более частое исследование |
| Клиническое исследование | |
| Измерение массы тела | Ежемесячно |
| Физикальное обследование | 1 раз в неделю, при необходимости – чаще |
| Аудиометрия | В начале, а затем ежемесячно, во время лечения инъекционным противотуберкулезным препаратом |
| Электрокардиография (далее – ЭКГ) | В начале лечения, на 2, 4, 8, 12, 16 и 24 неделе лечения при применении бедаквилина или деламаида. Если в схеме лечения присутствуют и другие противотуберкулезные препараты, вызывающие удлинение интервала QTc (например, моксифлоксацин, клоfazимин), то ЭКГ надо повторять ежемесячно |
| Определение полей и остроты зрения и цветоощущения | В начале лечения этамбутолом или линезолидом. Повторите исследование при подозрениях на нарушение остроты зрения или цветоощущения |
| Обучение, консультация психолога (психиатра-нарколога и/или психотерапевта) или социального работника | В начале лечения и при возникновении необходимости в течение лечения |
| Лабораторные исследования | |

| | |
|---|---|
| Общий анализ крови и мочи | Ежемесячно |
| Гемоглобин и подсчет тромбоцитов | При лечении линезолидом, сначала следить еженедельно, затем на втором и последующих месяцах – ежемесячно или по мере необходимости, исходя из симптомов. Для пациентов, инфицированных ВИЧ, получающих зидовудин, сначала проверять ежемесячно, а затем по мере необходимости, исходя из симптоматики |
| Уровень калия, магния и кальция в сыворотке крови | Уровень калия определяется в начале лечения и далее ежемесячно при применении бедаквилина и деламанида. Повторять при возникновении каких-либо отклонений на ЭКГ (удлинение интервала QTc). Уровень магния и кальция определяется в сыворотке крови каждый раз при выявлении гипокалиемии. |
| Тиреотропный гормон (ТТГ) | Каждые 3 месяца, если принимается этионамид/протионамид и парааминосалициловая кислота (далее – ПАСК). Каждые 6 месяцев, если принимается этионамид/протионамид или ПАСК, но не оба противотуберкулезных препарата одновременно. |

5.4 Хирургическое вмешательство [24]

1) Шунтирование ликворных путей: Вентрикулоперитонеостомия (МКБ-9)

Показания:

- прогрессирующая гидроцефалия;
- водянка головного мозга;
- блок ликворных путей.

Противопоказания к операции:

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

5.5 Дальнейшее ведение:

- продолжение лечения до полного завершения курса в амбулаторных условиях;
- наблюдение на диспансерном учете у фтизиатра в ПМСП по месту жительства:
 - по IВ группе – в течение всего курса лечения;
 - во II группе – при эффективном завершении лечения с исходом «лечение завершено». Срок наблюдения – 2 года;
 - в процессе наблюдения дополнительные методы обследования по показаниям.
- снятие с диспансерного учета с решением ЦВКК передача в ПМСП, наблюдение у ВОП, участкового педиатра в группе риска по туберкулезу;
- при осложнениях наблюдение ежеквартально и коррекция лечения у невролога;
- при наличии нарушений функции нервной системы рекомендована медицинская реабилитация по решению невролога (реабилитолога);

- при исходе «нарушение режима», «неудача лечения» - дальнейшая тактика ведения решается на ЦВКК РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ;
- в II группе – больные, не подлежащие лечению ПТП.

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

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

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Серикбаева Кагаз Султангалиевна – кандидат медицинских наук, фтизиатр, руководитель отделения лечения чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей ЛЧ ТБ и ЛУ ТБ у детей, РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии» МЗ РК.
- 2) Кастыкпаева Лариса Владимировна – врач приемно-консультационного отделения, фтизиатр, РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии» МЗ РК.
- 3) Рязанец Дарья Анатольевна – клинический фармаколог, КГП на ПХВ «Областной центр фтизиопульмонологии» Управление здравоохранения Карагандинской области.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты: Ракишева Анар Садуакасовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии «Некоммерческое Акционерное Общество Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

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

6.5 Список использованной литературы:

- 1) Руководство по менеджменту случаев туберкулеза с сохраненной чувствительностью и лекарственной устойчивостью в Республике Казахстан (методические рекомендации), Алматы, 2019.-352с.
- 2) Сборник руководящих принципов и стандартов ВОЗ: обеспечение

оптимального оказания медицинских услуг пациентам с туберкулезом Второе издание, 2018.

3) Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 ноября 2020 года № 214 "Об утверждении Инструкции по организации оказания медицинской помощи при туберкулезе".

4) WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition, 2014; ВОЗ.

5) Бугакова С.Л. Туберкулезный менингит. Вопросы патогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и исходов/ Учебное пособие. – Астана. – 2008. – 95с.

6) Елуфимова В.Ф. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы // Пробл. туб. и болезней легких. – 2005. – № 1. – С. 3

7) 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.

8) Ракишев Г.Б., Абдукаримов Х.Х., Бочаров С.А., Серикбаева К.С. Интенсивная терапия туберкулеза мозговых оболочек и центральной системы / Пособие для врачей. – Алматы. – 2008. – 32 с.

9) Беркос К.П., Царева Т.И. Туберкулезный менингит у детей. – Ташкент. – 1965. - 124с.

10) Футер А.С., Прохорович Е.В. Туберкулезный менингит у детей.–1962.– 278с.

11) Гаврилов А.А., Батыров Ф.А., Богданова Е.В. и др. Туберкулезный менингит у детей раннего возраста // Пробл. туб. 2001. – № 1. – С. 34–36.

12) Янченко Е.Н., Греймер М.С. Туберкулез у детей и подростков//Руководство для врачей. Издание 2-е, исправленное и дополненное. – Санкт-Петербург. – 1999. – 336 с.

13) Внелегочный туберкулез. Руководство для врачей. Под редакцией профессора А.В.Васильева.–Санкт Петербург.–2000.– С.147–171.

14) Абилдаев Т.Ш., Абдукаримов Х.Х., Арымбаева А.Б. Диагностика мозговых оболочек и центральной нервной системы (Пособие для врачей), Алматы 2011. – 18 с.

15) Вилк В.В. Компьютерная томография в диагностике туберкулеза у детей // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №4. – 84 с.

16) Ведение детей, болеющих лекарственно-устойчивой формой ТБ: практическое руководство. Бостон, США, Проект «Сентинел» по борьбе с распространением лекарственно-устойчивой формой туберкулеза среди детей: ноябрь, 2016. 3-е издание.

17) Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г. и др. Диагностика туберкулезного менингита// Пробл. туб.. – 2001. – № 7. – С. 60–62.

18) Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2014 (WHO/HTM/TB/2014.03)

19) Lindsay Mckenna. The tuberculosis diagnostics and treatment pipeline for children, 2017.

- 20) WHO. Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis. Module 4: Treatment, Drug-resistant tuberculosis treatment. Online annexes. 2020.
- 21) A. Van Deun , T. Decroo, A.Piubello, B.C. de Jong, L.Lynen, H.L.Rieder. Principles of constructing a tuberculosis treatment regimen: the role and definition of core and companion drugs. INT J TUBERC LUNG DIS 22(3):239-245
- 22) H.Simon Schaaf, Stephanie Thee, Louviona van der Laan, Anneke C.Hesseling and Anthony J. Garcia –Prats. Adverse effects of oral second-line antituberculosis drugs in children. Expert Opinion on Drug Safety. DOI: 10.1080/14740338.2016.1216546/22/2021
- 23) Неврология и нейрохирургия/Под ред.А.Н. Коновалова, А.В. Козлов, Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова: учебник: в 2 т.-2.,2009,-420 с.
- 24) Детская неврология: учебник: в двух томах/А.С. Петрухин.– Т2.– 560 с.
- 25) Ведение детей, болеющих лекарственно-устойчивой формой ТБ: практическое руководство. Бостон, США, Проект «Сентинел» по борьбе с распространением лекарственно-устойчивой формой туберкулеза среди детей: ноябрь, 2019. 4-е издание.

Приложение 1

Активный мониторинг безопасности препаратов при лечении РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ

| № | Основные исследования | норма | до | | | | Месяцы лечения | | | | | | | | | | | Постоянно |
|----------------------------|---|-------|----|---|---|---|----------------|---|---|---|---|---|---|----|----|----|--|-----------|
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 9 | 12 | 25 | 18 | | |
| | Дата обследования | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Рост/вес | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Гемоглобин (г/л) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Эритроциты (10 ¹²) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Лейкоциты (10 ⁹) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Тромбоциты (10 ⁹) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | СОЭ (мм/час) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | АЛаТ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | АСаТ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | Глюкоза (ммоль/л) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | Креатинин (ммоль/л) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | СКФ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | Сывороточный альбумин (г/л) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | К+ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | Са ++ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | Mg ++ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16 | Аудиометрия | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 | Тест на остроту зрения | D-N | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | S-N | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18 | Тест Ишихара | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 | ЭКГ QT по Фридериху (< 450-муж < 470-жен) | дата | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | рез-т | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Исследования по показаниям | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Дата обследования | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 | Тиреотропный гормон (ТТГ) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 21 | Липаза | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 22 | Амилаза | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 23 | Исследование на гепатит В | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24 | Исследование на гепатит С | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25 | Кровь на ВИЧ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 26 | УЗИ органов брюшной полости и почек | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 27 | УЗИ щитовидной железы | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 28 | ФГДС | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Примечание: частота и показания для проведения исследований по вышеперечисленным пунктам:

1. Ежемесячно
2. Ежемесячно до 6 мес. лечения, после 6 мес. – минимум 1 раз в квартал
- 3,4 Ежемесячно до 6 мес. лечения, после 6 мес. – минимум 1 раз в квартал
5. При лечении Lzd и при ВИЧ позитивном статусе в 1 месяц еженедельно, далее см. п.2
6. Ежемесячно до 6 мес. лечения, после 6 мес. – минимум 1 раз в квартал
- 7,8. При вирусном гепатите в первый месяц еженедельно, далее ежемесячно
9. До начала лечения, далее по показаниям
10. При лечении инъекционными препаратами – ежемесячно
11. При повышенном показателе креатинина рассчитать клиренс креатинина
12. При лечении Dlm – 1 раз в 2 месяца до 6 месяцев лечения, после 6 месяцев - по показаниям

13. При лечении инъекционными ПВР и при назначении Vdq, Dlm – ежемесячно
- 14,15 При назначении Vdq, Dlm – ежемесячно
16. При лечении инъекционными препаратами – ежемесячно
- 17,18 При лечении Lzd и E – ежемесячно
19. При лечении Vdq, Dlm, Cfz, Mfx или с низким уровнем альбумина (<3,4 g/dl) – в первый месяц еженедельно, далее ежемесячно
20. При лечении Pto и PAS – до начала лечения, в первые три месяца 1 раз, при лечении одним из них (Pto или Pas) – 1 раз в 6 месяцев
- 21,22. По показаниям.
- 23,24. При поступлении, далее по показаниям
25. При поступлении, далее каждые 6 месяцев
26. При поступлении, далее по показаниям
- 27,28. По показаниям