

«

**Федеральные клинические
рекомендации по диагностике и лечению
туберкулезного менингита у детей**

2015 год

Шифр по МКБ-10

A17.0+ Туберкулезный менингит (G01*)

Туберкулез мозговых оболочек (головного мозга) (спинного мозга)

Туберкулезный лептоменингит

«Согласовано»

Главный внештатный детский
специалист фтизиатр
Минздрава России,
профессор, д.м.н.
Аксенова В.А.



Авторы

Довгальок Ирина Федоровна, профессор, д.м.н.

Старшинова Анна Андреевна, д.м.н.

Корнева Наталья Вячеславовна, к.м.н.

Поддубная Л.В., профессор, д.м.н.

Оглавление

1. Методология	5
2. Определения.....	8
3. Эпидемиологическая характеристика заболевания.....	8
4. Патогенез туберкулезного менингита.....	9
5. Алгоритм диагностики туберкулезного менингита у детей.....	12
6. Дифференциальная диагностика заболевания.....	27
7. Лечение туберкулезного менингита у детей.....	28
7.1. Общие принципы химиотерапии.....	28
7.2. Режимы химиотерапии.....	30
7.3. Лечение при наличии лекарственной устойчивости.....	34
7.3. Патогенетическая терапия.....	35
8. Наблюдение реконвалесцентов.....	37

1. Методология.

Методы, использованные для сбора/ селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

публикации, вошедшие в базы данных: PubMed, Scopus, E-library. Глубина поиска составила 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

-Оценка значимости в соответствии с рейтинговой системой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

построение рекомендаций основано на систематическом обзоре потенциальных источников доказательств, а также на несистематическом обзоре последних доступных научных публикаций, посвященных диагностике и лечению туберкулезного менингита у детей в мировой практике с 1966 по 2012 гг., в том числе руководство Британского инфекционного общества по диагностике и лечению туберкулеза центральной нервной системы у взрослых и детей. В качестве ключевых слов использовались различные комбинации: «дети», «туберкулез», «лечение», «туберкулезный менингит». Результат изучения влияет на уровень доказательств, приведенных в публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, основанных на особенностях дизайна исследования.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций.

консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
А	По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+ напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++ напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+ напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
Д	Доказательства уровня 3 или 4, экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики [Good Practice PointsGPPs]:

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка не проводилась.

- Внутренняя экспертная оценка.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций [А-С], уровни доказательств [1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4] и индикаторы доброкачественной практики - **good Practice Points [GPPs]** приводится при изложении текста рекомендаций.

2. Определения.

Туберкулезный менингит - туберкулезное воспаление мозговых оболочек, характеризующееся множественным высыпанием милиарных бугорков на мягких мозговых оболочках и появлением серозно-фибринозного экссудата в подпаутинном пространстве (*степень доказательности В*).

Первичный туберкулезный менингит - возникает при отсутствии видимых туберкулезных изменений в легких или других органах – «изолированный» первичный менингит (*степень доказательности В*).

Вторичный туберкулезный менингит - возникает у детей как гематогенная генерализация с поражением мозговых оболочек на фоне активного легочного или внелегочного туберкулеза (*степень доказательности А, В*).

3. Эпидемиологическая характеристика заболевания.

Туберкулез мозговых оболочек (ТБМО) или туберкулезный менингит (ТБМ) является наиболее тяжелой локализацией туберкулеза. Среди заболеваний, сопровождающихся развитием менингеального синдрома, туберкулезный менингит составляет всего 1-3% (G.Thwaites et al, 2009). Среди внелегочных форм, туберкулезный менингит составляет всего 2-3%. За последние годы в Российской Федерации регистрируется 18-20 случаев туберкулеза ЦНС и мозговых оболочек (Туберкулез в Российской Федерации 2011 г.), что является редкой патологией. Поздняя диагностика ТБМ, а следовательно, несвоевременное начало лечения (позднее 10 дня заболевания) сказываются на результатах лечения, уменьшает шансы на благоприятный исход и приводит к летальному исходу.

Распространённость ТБМ – общепризнанный маркер неблагополучия по туберкулезу в территории. В различных регионах РФ распространённость ТБМ от 0,07 до 0,15 на 100000 населения. В условиях эпидемии ВИЧ-инфекции показатель заболеваемости ТБМ имеет тенденцию к повышению.

4. Патоморфология и патогенез туберкулезного менингита.

4.1 Патоморфология

Развитие туберкулезного менингита подчиняется общим закономерностям, которые присущи туберкулезному воспалению в любом органе. Заболевание обычно начинается с неспецифического воспаления, которое в дальнейшем (после 10 дня) переходит в специфическое. Развивается экссудативная фаза воспаления, а затем уже и альтеративно-продуктивная с формированием казеоза. Центральное место в воспалительном процессе занимает поражение мозговых сосудов, преимущественно вен, мелких и средних артерий. Крупные артерии поражаются редко. Наиболее часто в воспалительный процесс вовлекается средняя мозговая артерия, что приводит к некрозу подкорковых узлов и внутренней капсулы мозга. Вокруг сосудов образуются объемные клеточные муфты из лимфоидных и эпителиоидных клеток – периартериит и эндартериит с пролиферацией субэндотелиальной ткани, концентрически суживающий просвет сосуда.

Изменения в сосудах мягкой мозговой оболочки и веществе мозга типа эндопериваскулитов могут обусловить некроз стенок сосудов, тромбоз и кровоизлияние, что влечёт за собой нарушение кровоснабжения определенной зоны вещества мозга – размягчение вещества.

Бугорки, особенно при пролеченных процессах, макроскопически видны редко. Размеры их различны – от макового зерна до туберкулемы. Наиболее часто они локализуются по ходу Сильвиевых борозд, в сосудистых сплетениях, на основании мозга; крупные очаги и множественные милиарные – в веществе мозга. Наблюдается отек и набухание головного мозга, расширение желудочков. Локализация специфических поражений при туберкулезном менингите в мягких мозговых оболочках основания мозга от перекреста зрительных путей до продолговатого мозга. Процесс может переходить на боковые поверхности полушарий мозга, особенно по ходу Сильвиевых борозд, в этом случае развивается базилярно-конвекситальный менингит.

4.2 Патогенез

Гематогенно-ликворогенная теория включает следующие звенья патогенеза:

1. бактериемия и источник бактериемии;
2. снижение общей защиты (иммунитета), обусловленное различными факторами риска;
3. высокая специфическая сенсibilизация организма;
4. повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Формы туберкулеза мозговых оболочек (*степень рекомендации В*):

- базиллярный менингит,
- менингоэнцефалит,
- цереброспинальный менингит.

Характер течения туберкулезного менингита:

- острый,
- подострый,
- хронический
- рецидивирующий.

В течении туберкулёзного менингита выделяют три периода:

- продромальный период;
- период раздражения ЦНС
- период парезов и параличей

Исходы туберкулезного менингита:

- излечение без остаточных изменений;

- излечение с выраженными остаточными изменениями (снижение интеллекта, синдром двигательных расстройств, гидроцефалия, эпилепсия);

- летальный исход.

Осложнения туберкулезного менингита:

Рецидивирующий характер течения (при активном внутригрудном туберкулезе);

Гидроцефалия (головная боль, нарушение интеллекта);

Парезы и параличи конечностей;

Гиперкинезы (насильственные движения);

Внутричерепная гипертензия;

Децеребрационная ригидность;

Атрофия зрительного нерва;

Глухота;

Эпилепсия;

Эндокринно-вегетативные нарушения (ожирение, раннее половое созревание, гипертрихоз);

Спинальный арахноидит (через 4-8 лет появление болей в поясничной области, ограничение подвижности позвоночника в поясничном отделе)

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (глухость тонов, расширение границ сердца, систолический шум);

5. Алгоритм диагностики туберкулезного менингита (ТБМ) у детей включает несколько этапов диагностического поиска (Рис. 1):

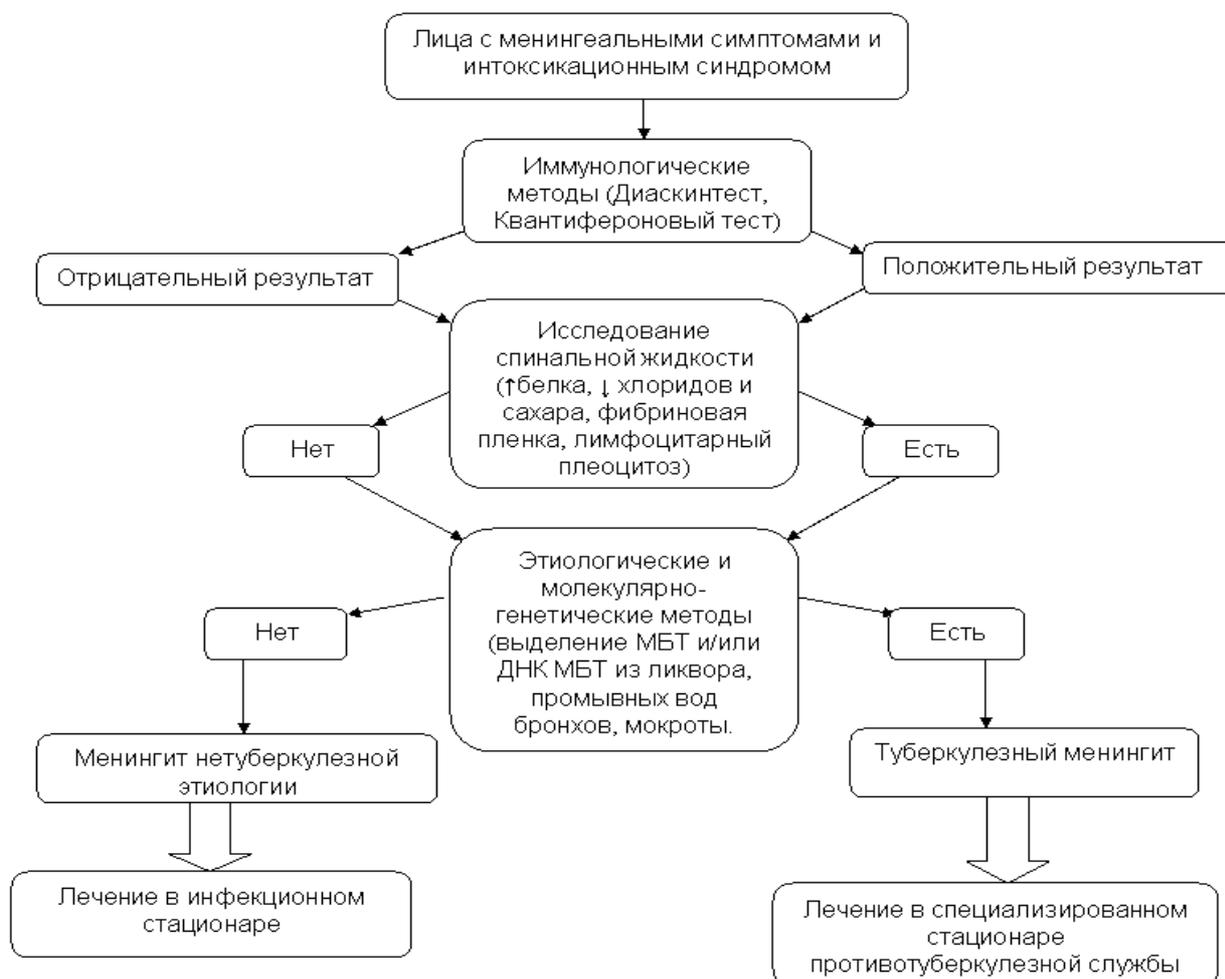


Рисунок 1. Алгоритм диагностики туберкулезного менингита

5.1. Отбор лиц с заболеваниями, подозрительными на ТБМ среди больных, обратившихся за медицинской помощью в учреждения первичной медико-санитарной помощи (ПМСП):

В инфекционный стационар в обязательном порядке должны быть госпитализированы лица, инфицированные микобактериями туберкулеза, с симптомами менингита (сила рекомендаций В).

5.1.1. Общие симптомы менингита:

- общая интоксикация: лихорадка (субфебрильная, возможны подъемы до фебрильных цифр), общее недомогание, потеря аппетита, повышенная утомляемость, сонливость, раздражительность, плаксивость, апатия);
- неврологическая симптоматика:
 - непостоянная головная боль, усиливающаяся при ярком свете и шуме,
 - «беспричинная» рвота;
 - оболочечные симптомы: гиперacusia (непереносимость шума, громких звуков), светобоязнь (фотофобия), из-за которой больной лежит с закрытыми глазами; общая гиперестезия (любое прикосновение к коже вызывает болезненные ощущения);
 - симптомы раздражения спинномозговых корешков (менингеальные симптомы):
 - ✓ **Брудзинского**
 - Верхний – при пассивном сгибании головы больного, лежащего на спине, ноги сгибаются в коленных и тазобедренных суставах;
 - Нижний – пассивное сгибание одной ноги больного в коленном и тазобедренном суставах приводит к аналогичному движению другой ноги.
 - ✓ **Кернига**
 - невозможность разогнуть ногу в коленном суставе, предварительно согнутую под прямым углом в тазобедренном суставе;
 - ✓ **Лессажа** (для раннего возраста)

– поднятый за подмышки ребенок подтягивает ноги к животу и сохраняет такое положение;

✓ «Треножника»

– своеобразная поза, при которой ребенок сидит, опираясь на руки сзади ягодиц;

• симптомы поражения черепно-мозговых нервов

- **III-я пара** (n. oculomotorius) (поражается наиболее часто): появление птоза, сужение или расширение зрачков, расходящееся косоглазие.

- **VI -я пара** (n. abducens): одно- или двухстороннее сходящееся косоглазие;

- **VII -я пара** (n. facialis) :асимметрия лица, расширение глазной щели;

- **VIII -я пара** (n. vestibulocochlearis) : шум в ушах, вестибулярные нарушения (головокружение, неустойчивость походки);

- **IX -я (n. glossopharyngeus) , X-я (n. vagus) , XI -я (n. accessorius) пары:** затруднение глотания, поперхивание, афоничная речь, нарушение ритма дыхания и пульса.

• симптомы очагового поражения вещества головного и спинного мозга

• синдром цереброспинальной жидкости (выраженный цитоз, увеличение содержания белка, снижение уровня глюкозы и хлоридов).

5.1.2. Симптомы менингита у детей раннего возраста (от 0 до 2 лет):

✓ симптом Кернига может быть непостоянным;

✓ рвота без видимых причин в сочетании с лихорадкой;

✓ необычное возбуждение на фоне отказа от еды;

✓ наличие головной боли определяется по косвенным признакам (немотивированный монотонный крик; крутит головой по подушке, вскакивает);

- ✓ смена апатии резким беспокойством;
- ✓ лихорадка неясного генеза;
- ✓ повторные судороги;
- ✓ быстро развивается гидроцефалия, сопровождающаяся сонливостью, резкими головными болями, беспокойством, необратимыми последствиями в виде снижения интеллекта (до идиотии), стойких двигательных расстройств, слепоты.

5.1.3. Следует заподозрить туберкулезную этиологию менингита и направить пациента в специализированный стационар противотуберкулезной службы:

- при постепенном развитии заболевания (с продромального периода протяженностью 6-9 суток),
- при отсутствии положительной динамики в течение 3-4 суток применения антибиотиков широкого спектра действия,
- при наличии положительных результатов иммунологических тестов (проба Манту 2 ТЕ, Диаскинтест)
- при наличии в ликворе повышенного содержания белка, цитоза смешанного характера до сотен клеток, снижения содержания глюкозы и хлоридов, выпадения фибриновой пленки; ликвор прозрачный опалесцирующий бесцветный или ксантохромный.
- при отсутствии или некачественной вакцинации БЦЖ;
- при наличии контакта с больным туберкулезом в анамнезе;
- у лиц, имеющих признаки активного локального туберкулеза и осложнения диссеминацией;
- при наличии сопутствующей ВИЧ-инфекции.

У лиц, с туберкулезным менингитом, диагностированным до 7-10 дня болезни, вероятно полное излечение.

5.2. Дообследование в условиях специализированной противотуберкулезной службы.

Пациенты, отобранные на первом этапе, подлежат тщательному обследованию в специализированном стационаре с целью исключения или подтверждения туберкулезной этиологии менингита:

5.2.1. Сбор анамнеза:

- сведения о вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, ревакцинации;
- сведения о результатах иммунологических тестов:
 - внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным очищенным в стандартном разведении (проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами);
 - пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2мкг) (Диаскинтест);
 - IGRA-тестов (QuantiFERON® Gold ELISA (QFT), TB.SPOT, IP-10).

Необходимо учитывать, что вследствие тяжелого состояния ребенка или взрослого, туберкулиновые пробы могут быть отрицательными – сила рекомендации С.

- сведения о сопутствующей патологии;
- сведения о перенесенном в прошлом/ переносимом в настоящее время туберкулезе любой локализации.
- сведения о контакте с больным туберкулезом (длительность, наличие бактериовыделения, сведения о чувствительности МБТ к препаратам).
- социальный статус семьи.

5.2.2. Обследование окружения ребенка на туберкулез является обязательным – всем членам семьи проводится флюорография.

5.2.3. Объективный осмотр и оценка клинической симптоматики

5.2.3.1. Объективный осмотр включает: антропометрию с оценкой физического развития (центильные таблицы), термометрию, осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультация (оценка жесткости дыхания, наличие хрипов и т.д.), состояние периферических лимфатических узлов (микрополиадения и полиадения), оценка выраженности симптомов интоксикации – *сила рекомендаций С.*

Оценка выраженности симптомов интоксикации:

а) отсутствуют;

б) умеренные: бледность кожных покровов, периорбитальный и периоральный цианоза, снижение тургора и эластичности тканей;

в) выраженные: бледность кожных покровов, периорбитальный и периоральный цианоз, снижение тургора и эластичности тканей, дефицит или отсутствие физиологической положительной динамики массы тела.

5.2.3.2. Клиническая характеристика различных форм ТБМ:

Базиллярный менингит - на первый план в клинической картине выступает воспалительный процесс в оболочках основания мозга (наиболее легкая форма заболевания).

А) Продромальный период может длиться от 1 до 4-х недель. Постановка диагноза в этот период крайне затруднена. Характерно постепенное развитие заболевания с нарастанием синдрома интоксикации.

К концу продромального периода выражены вегето-сосудистые расстройства в виде: стойкого красного дермографизма, спонтанно возникающие и быстро исчезающие красные пятна (пятна Труссо), брадикардия.

Б) Период раздражения центральной нервной системы (8-14 день).

Характеризуется: резким усилением клинической и неврологической симптоматики:

- нарастает интенсивность головной боли, которая становится постоянной и локализуется преимущественно в лобной и затылочной областях;
- внезапно появляется рвота при перемене положения тела «фонтановидная рвота»;
- развивается анорексия;
- нарастают симптомы интоксикации и неврологическая симптоматика: сонливость и общая слабость; угнетенное сознание; тахикардия; запор без вздутия живота; неврологическая симптоматика; светобоязнь; непереносимость шума; гиперестезия кожи; нередко выраженные вегето-сосудистые расстройства в виде стойкого красного дермографизма; спонтанно возникающие и быстро исчезающие красные пятна на лице и груди (пятна Труссо).
- в конце недели болезни появляются нерезко выраженные положительные менингеальные симптомы – ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского.

Интенсивность менингеальных симптомов постепенно нарастает и к середине второй недели болезни ребенок лежит с запрокинутой назад головой в позе «взведенного курка».

Определяются симптомы раздражения спинномозговых корешков, симптомы повреждения черепно-мозговых нервов.

Симптомы менингита у детей раннего возраста (до года):

Терминальный период туберкулезного менингита (21-24 день болезни).

Характерно преобладание признаков энцефалита (менингоэнцефалит):

- ✓ гипертермия (до 41 градуса).
- ✓ сознание полностью утрачено,
- ✓ появление судорог,
- ✓ тахикардия;
- ✓ ритм дыхания нарушен по типу Чейн-Стокса;
- ✓ нарастание неврологической симптоматики:
- ✓ появление параличей, парезов, обычно по центральному типу, спастического характера.
- ✓ гиперкинезы сочетаются с параличами, что прогностически крайне неблагоприятно.

К концу болезни развивается истощение ребенка, появляются пролежни, как следствие нарушения трофической функции нервной системы и вслед за этим наступает летальный исход при явлениях паралича дыхательного и сосудодвигательного центров.

Цереброспинальная форма – самая тяжелая форма заболевания. На первый план в клинической картине выступает поражение вещества, мягких мозговых оболочек, иногда и корешков спинного мозга, имеется нижний парапарез, нарушение функции тазовых органов.

Начинается с симптомов поражения мягких оболочек головного мозга.

Во 2-м и 3-м периодах (выделение периодов удобно для изучения клиники, так как они отражают развитие патологического процесса):

- ✓ появляются боли опоясывающего характера в области позвоночника, груди, живота, обусловленные распространением процесса на корешковые отрезки чувствительных спинно-мозговых нервов (боли бывают настолько интенсивными, что не поддаются купированию наркотическими анальгетиками).
- ✓ корешковые боли являются наиболее ранними симптомами развивающейся блокады ликворных путей.
- ✓ появляются расстройства функции тазовых органов (при прогрессирующем течении заболевания): вначале затрудненное мочеиспускание и стойкие запоры, в дальнейшем - недержание кала и мочи.
- ✓ двигательные расстройства в виде монопарезов, параличей вялого характера.

Особенности течения туберкулезного менингита в раннем детском возрасте

1. Острое начало заболевания, что связано с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера.
2. Появление судорог.
3. В ранние сроки возникает бессознательное состояние и очаговые симптомы поражения центральной нервной системы в виде парезов или параличей конечностей, появление симптомов выпадения черепно-мозговых нервов.
4. Менингеальные симптомы могут быть выражены слабо.
5. Брадикардия отсутствует;
6. Задержки стула нет, стул учащается до 4-5 раз в сутки, что в сочетании со рвотой (2-4) раза напоминает диспепсию.
7. Отсутствует экзикоз;
8. Большой родничок напряжен, выбухает. Быстро развивается гидроцефалия.

Клиническая картина туберкулезного менингита у грудного ребенка бывает настолько стерта, что кроме повышения температуры, нарастающей сонливости и адинамии, других симптомов болезни заметить не удастся. Решающее значение в этих случаях приобретает выбухание и напряжение родничка. Если своевременно

не исследуется спинномозговая жидкость, болезнь у детей раннего возраста прогрессирует и через 2, максимум 3 недели приводит к летальному исходу.

иммунологических методов.

1. Проба Манту 2 ТЕ (только 10 до 20% детей имеют положительную реакцию на пробу, каждый второй ребенок – отрицательную);
2. Диаскинтест (высокая диагностическая значимость до 76% при диагностике туберкулезной инфекции);
3. - Квантифероновый тест (высокая диагностическая значимость до 84% при диагностике туберкулезной инфекции) (***B, II***);
4. - Аденозин дезаминаза (АДА) (высокий уровень АДА имеет высокую диагностическую эффективность 57%, однако высокий уровень АДА могут иметь пациенты с лимфомами, малярией, бруцеллезом и пиогенными менингитами) (***B, II***).

5.2.5. Исследование спинальной жидкости:

Люмбальная пункция и характер изменения ликвора являются решающим методом обследования при выявлении этиологии менингита.

Методика проведения люмбальной пункции. Диагностическую люмбальную пункцию следует проводить натощак, одновременно с сахаром ликвора исследовать сахар крови, так как в норме сахар ликвора в два раза ниже сахара крови. Для проведения люмбальной пункции необходимо 3 сухих пробирки (количество ликвора не более 9,0 мл в каждой):

I пробирка в клиническую лабораторию для :

- определения цитоза, его характера,
- определения содержания белка,

- обнаружения грубодисперсных белков.

II пробирка – в биохимическую лабораторию для

- определения концентрации глюкозы,
- концентрации хлоридов.

III пробирка – для получения фибриновой плёнки и последующего её исследования на КУМ. Пробирка в холодильник на 12-24 часов.

Ликвор вытекает струей, бесцветный или слегка желтоватый, прозрачный или слегка опалесцирующий. В начале заболевания может быть мутный.

Кратность люмбальных пункций (ЛП):

в первые 2- 3 недели - 2 раза в неделю, затем - 1 раз в неделю,

1 раз - в две недели, 1 раз - в месяц (до санации ликвора).

Ликворограмма при ТБМ.

Давление - повышено (300-400 мм вод.ст.);

Цвет- ликвор прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый, опалесцирующий.

Белок - повышение уровня (норма – 0,15-0,33 г/л)

Цитоз - 100-600 в 1 мкл (норма – до 6 клеток в 1 мкл), плеоцитоз лимфоцитарный (в начале заболевания смешанный – нейтрофильно-лимфоцитарный)

Хлориды – снижение уровня (норма – 120-130 ммоль/л)

Сахар – снижение уровня (норма – 2,5-3,5 ммоль/л)

Выпадение паутинообразной пленки – «сеточка» (через 12-24 часа)

МБТ (в 10-15% случаев) – в 2009 г. 33,3%; 2011 г. – 24%; 2012 г. – 23%

Решающими параметрами изменений СМЖ, являются: выраженный цитоз, увеличение содержания белка, снижение уровня глюкозы и хлоридов. В динамике при прогрессировании процесса (менингоэнцефалит) и развитии окклюзии ликворовыводящих путей выявляется белково-клеточная диссоциация. Цвет ликвора в этот период ксантохромный (различной интенсивности желтой окраски), что обусловлено застойными явлениями.

Доказательством ограниченной блокады субарахноидального пространства является также различный состав ликвора ниже и выше места сращения. При пункции в люмбальном отделе выявляется ксантохромный характер ликвора с большим содержанием белка, при субокципитальной пункции ликвор остается бесцветным, содержит небольшое, либо нормальное количество белка.

Типичным для туберкулезного менингита является образование фибринозной пленки (выпадение грубо дисперсного белка) в виде легкой паутинки или воронки. Пленка образуется через 12-24 часа стояния ликвора в пробирке (до 80% случаев обнаружение ВК).

5.2.6 Клинический анализ крови – снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, уменьшение количества тромбоцитов до 80-100 тысяч, умеренный лейкоцитоз и сдвиг формулы влево, лимфоцитопения, моноцитоз, умеренно ускоренное СОЭ.

5.2.7 Исследование глазного дна:

Выявленные туберкулезные бугорки на сетчатке глаза с несомненностью указывают на туберкулезную этиологию менингита. Застойные соски зрительных нервов отражают повышение внутричерепного давления и тем самым диктуют необходимость исследования спинно-мозговой жидкости. Жалобы на ощущение нечеткости, тумана перед глазами. При прогрессировании процесса может быть снижение остроты зрения, вплоть до полной слепоты.

5.2.8 Результаты лучевых методов обследования:

1. Рентгенологическое обследование органов грудной клетки.

Выявление активного туберкулезного воспаления или следов перенесенного туберкулеза. В тоже время их отсутствие не позволяет исключить туберкулезную этиологию менингита.

2. С целью определения вовлеченности и распространенности воспалительного процесса структур центральной нервной системы (возможность вовлечения вещества головного и спинного мозга) проводится:

✓ компьютерная томография (КТ) и компьютерная ангиография (определяет состояние вещества мозга, его оболочек, субарахноидального пространства, локализацию, величину и плотность очаговых изменений, выраженность и локализацию отека мозга и субарахноидального пространства, что наиболее информативно в течение 48 часов от начала заболевания (*A, II*);

✓ магнитно-резонансная томография головного мозга.

При КТ и МРТ можно обнаружить расширение желудочков головного мозга, а также накопление контраста в субарахноидальных цистернах и эпендиме.

При КТ и МРТ можно обнаружить гидроцефалию (50-80 % больных), инфаркты мозга (30 %) или объемные образования (туберкулемы, реже туберкулезные абсцессы). Нейровизуализация позволяет выявить утолщение базальных оболочек: при введении контраста он накапливается в оболочках.

На КТ туберкулема головного мозга (ТГМ) в ранней стадии определяют как некапсулированный участок поражения низкой плотности или изоденсивное, с узловым накоплением контраста. Вокруг — явления отека. Позже на КТ обнаруживается округлый очаг минимальной гиперденсивной плотности с капсулой. Существуют также критерии нейровизуализационной диагностики ТГМ для стадии грануляционного формирования: очаговые поражения без четких

границ с умеренным или легким перифокальным отеком. Чаще это одностороннее образование, напоминающее метастатическое поражение головного мозга. Кальцинаты на рентгенографии черепа выявляются в 6% случаев.

5.2.9. Результаты молекулярно-биологических и бактериологических методов (исследование спинно-мозговой жидкости, мокроты, промывных вод бронхов на МБТ).

Абсолютным диагностическим критерием является обнаружение МБТ в спинномозговой жидкости (СМЖ), однако у детей получить положительный результат бактериологическими методами возможно лишь в 15-20% случаев (*A, II*). Доказательством наличия МБТ в СМЖ является обнаружение ДНК (ПЦР) и антигенов микобактерий (ИФА).

Комплексная оценка всех полученных данных позволяет обосновать диагноз туберкулезного менингита.

5.2.10. Молекулярно-генетические методы (определение ДНК МБТ в спинно-мозговой жидкости, мокроте, промывных водах бронхов)

Материал собирают в стерильный контейнер (центрифужные стерильные пробирки на 50 мл. типа «Costar»). Оптимальный объем материала для исследования составляет 5 мл.

Выделение тотальной ДНК из материала:

Данный этап включает пробоподготовку исследуемого материала (деконтаминацию клинического материала). Материал заливается двумя объемами приготовленного раствора (4% NaOH, 1.45% Na-citrate, 0.5% N-acetyl-L-cysteine). Постоянно перемешивается при комнатной температуре в течение 15 мин., затем заливается 10 объемами 6,7 ммоль/л фосфатным буфером (pH 7,4) и центрифугируется 15 мин. при скорости 4000 об/мин. Надосадочная жидкость сливается. Процедура повторяется дважды, полученный осадок ресуспензируют в 0,5 мл. фосфатного буфера и аликвоту в 0,1 мл. используют для выделения ДНК. Тотальная ДНК выделяется с помощью набора для выделения «Проба НК»

компании «ДНК-технология» Москва, Россия согласно указаниям производителя. Выделенную тотальную ДНК тестируют.

Аmplификацию нуклеотидной последовательности IS6110 – маркера микобактерий туберкулезного комплекса (*Mycobacterium tuberculosis complex*) проводили с использованием тест-системы НПО «ДНК-технология» (Россия) методом ПЦР в режиме реального времени (РТ-ПЦР) на анализаторе iCycler Q, Bio-Rad (США).

5.3. Подтверждение диагноза ТБМ.

Диагноз ТБМ подтверждается при проведении люмбальной пункции с экспертизой ликвора. ТБМ подозревают, если в ликворе имеется лейкоцитоз, повышение белка, концентрация глюкозы в ликворе по отношению к плазме <50% (*A, II*).

Диагностическая ценность микроскопии и посева ликвора на МБТ увеличивается с объемом полученного ликвора; необходимо повторить спинномозговую пункцию, если диагноз остается неопределенным. Верификация диагноза (гистологически и посевом культуры/молекулярно-биологическими методами) должна быть предпринята, когда это возможно, либо с помощью биопсии самого поражения, или через исследование материала экстра-нейронных очагов заболевания (легкие, желудочный сок, лимфатические узлы, печень, костный мозг) (*B, II*).

У всех пациентов с подозреваемым или доказанным ТБМ необходимо провести тестирование на ВИЧ-инфекцию. Принципы диагностики и лечения туберкулеза ЦНС одинаковы для ВИЧ-инфицированных и неинфицированных лиц, хотя ВИЧ-инфекция расширяет дифференциальную диагностику, а также усложняется введением антиретровирусной терапией (*B, III*)

6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

6.1 Менингизм – при различных острых заболеваниях (пневмония, грипп, дизентерия, б-нь Боткина и т.д.). Отек мозговых оболочек без воспаления. ЦЖ под давлением, но состав ее не меняется.

- ✓ Жалобы: головная боль, рвота
- ✓ Положительные менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц, симптом Кернига.
- ✓ Ликвор: вытекает под повышенным давлением, но состав ее не меняется. С улучшением общего состояния ребенка исчезают и явления «менингизма».

Исключить специфический характер изменений возможно только после исследования ликвора.

6.2 Серозный менингит – серозное воспаление мягких мозговых оболочек головного мозга (острый серозный лимфоцитарный менингит).

Установлено вирусное происхождение большинства серозных менингитов (энтеровирусы, аденовирусы, эпидемический паротит, клещевой энцефалит, полиомиелит и т.д.).

Характерно:

- Острое начало и течение;
- Повышение температуры до высоких цифр с первых дней;
- Выраженность менингеального синдрома с первых дней;
- Нарушение состояния в острый период и быстрое восстановление;
- В церебро-спинальной жидкости – лимфоцитарный цитоз, умеренное повышение белка, сахар и хлориды в норме. Пленка выпадает редко.

- Очаговая симптоматика (парезы черепно-мозговых нервов) быстро регрессирует;
- Обострений и рецидивов не бывает;
- Учитывается эпидемический анамнез.

Необходимо учитывать эпидемиологический анамнез и наличие других признаков патологии (например увеличение околоушных лимфатических желез и т.д.)

6.3 Гнойный менингит – гнойное воспаление мозговых оболочек, вызываемое менингококками, пневмококками, стрептококками, смешанной флорой.

- Путь проникновения – гематогенный, контактный.
- Поражаются – паутинная, мягкая мозговые оболочки и вещество мозга.
- Начало острое, иногда молниеносное;
- Отсутствие поражения черепно-мозговых нервов;
- Наличие герпетических высыпаний на слизистых оболочках;
- Характер цереброспинальной жидкости – гнойный (высокий нейтрофильный плеоцитоз, белок – повышен до 0,6 до 4,0-6,0; сахар – в норме).

7. ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГИТА

7.1. Общие принципы лечения туберкулезного менингита:

- своевременность (сразу же при подозрении туберкулёзную этиологию);
- ТБМ требует неотложной медицинской помощи. Задержка лечения противотуберкулезной терапии приводит к смерти и неврологическим осложнениям. Эмпирическую противотуберкулезную терапию следует начинать немедленно у всех пациентов с подозрением на ТБМ, не дожидаясь микробиологического подтверждения или результатов молекулярной

диагностики, в связи с низкой чувствительностью всех имеющихся в настоящее время диагностических экспресс-тестов. Терапевтический ответ (отсутствие реакции или быстрое восстановление) не может свидетельствовать о необходимости прекращения лечения (**B, III**).

Лечение больных туберкулезным менингитом должно быть направлено на ликвидацию воспаления мозговых оболочек как осложнения, угрожающего жизни больного и излечение основного туберкулезного процесса без остаточных изменений или с минимальными остаточными изменениями.

Низкая чувствительность всех имеющихся в настоящее время диагностических экспресс-тестов означает необходимость применения эмпирической терапии у многих пациентов с подозрением на туберкулез ЦНС. Терапевтический ответ (отсутствие реакции или быстрое восстановление) не может использоваться для определения момента, когда прекратить лечение (**B, III**). Рекомендован безопасный подход, в интересах пациента, который определяет необходимость проведения полного курса лечения всем пациентам, подлежащих эмпирической терапии, если альтернативной диагностики не проведено (**B, III**).

Течение заболевания зависит, прежде всего, от срока начала терапии, от степени поражения других органов и систем, от возрастной реактивности организма, от вирулентности микроба и его чувствительности к применяемым препаратам.

При своевременно (до 10-го дня) установленном диагнозе и начатом лечении, через 1 – 2 недели отмечается тенденция к улучшению самочувствия – уменьшается головная боль, исчезает рвота, улучшается аппетит. Нормализация самочувствия у большинства детей наступает к концу 3 месяца лечения. Расстройство черепно-мозговой иннервации остается дольше менингеальных симптомов.

- длительность (первые 9-10 мес. в специализированном стационаре, затем в санатории);
- комбинированность (4-5 ПТП одновременно);

- комплексность (возможно применение хирургического лечения - шунтирование);
- преемственность (стационар, санаторий или дневной стационар, амбулаторное лечение).

7.2. Режимы химиотерапии

1. Химиотерапия проводится в 2 фазы: фаза интенсивной терапии и фаза продолжения лечения:

- Фаза интенсивной терапии направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное сокращение популяции микобактерий туберкулеза и профилактику развития лекарственной устойчивости возбудителя.
- Фаза продолжения терапии направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции. Она обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию туберкулезного процесса, а также восстановление функциональных возможностей пациента.

Постельный режим первые 1,5-2 месяца до отчетливой тенденции к нормализации состава ликвора, затем разрешается сидеть в постели во время приёма пищи, через 3 месяца - ходить по палате.

Стол индивидуальный - легко усвояемая пища, обогащенная витаминами и белками.

Лечение ТБМ должно проводиться не менее 12 месяцев (А, II):

Рекомендуемый режим лечения первой линии для всех форм туберкулеза ЦНС приведен в таблице 1. (А, II).

Таблица 1. Рекомендуемая схема лечения туберкулеза ЦНС, вызванного лекарственно-чувствительными микобактериями туберкулеза

препарат	Ежедневная доза (дети)	Способ приема	длительно сть
изониазид	10-20 мг/кг(маx 500мг)	оральный	12 мес.
рифампицин	10-20 мг/кг(маx 600мг)	оральный	12 мес.
пиразинамид	30-35 мг/кг(маx 2 г)	оральный	2 мес.
этамбутол	15-20 мг/кг(маx 1 г)	оральный	2 мес.

I. Интенсивная фаза терапии

4 или 5 основных противотуберкулезных препаратов в зависимости от тяжести состояния больного – изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин, а при тяжелом состоянии больного – этамбутол.

Изониазид и рифампицин являются ключевыми компонентами режима (**A, II**).

☐ **Изониазид** (15-20 мг/кг в 2 приема) в/венно капельно или в/мыш. Высокоэффективным методом лечения является внутривенное капельное или внутримышечное введение изониазида, которое применяют при поздней диагностике и тяжелом течении менингита в течении 1-2 месяцев до заметного улучшения состояния больного, а затем продолжается лечение изониазидом. Внутривенно и внутримышечно вводят изониазид также при затруднении глотания и упорной рвоте. Изониазид свободно проникает в ликвор и обладает мощной ранней бактерицидной активностью. В стандартных дозах изониазид достигает уровня в ЦСЖ в 10-15 раз больше минимальной ингибирующей концентрации восприимчивых микобактерий туберкулеза, и нет никаких данных о том, что более высокие дозы улучшают исход или сокращают лечение у взрослых.

□ **Рифампицин** – детям 8-10 мг/кг не более 0,45 г в сутки, взрослым - 600 мг в один прием; возможно в/венное введение либо в свечах (**противопоказания** – гепатит, нарушение функции почек).

Рифампицин проникает в ЦНС хуже, чем изониазид (максимальная концентрация около 30% от концентрации в плазме) в высоких дозах (20 мг / кг до максимум 600 мг), как сообщается, хорошо переносится детьми и может увеличить раннюю бактериальную активность.

□ **Пиразинамид** хорошо проникает через гемато-энцефалический барьер, и у детей используется в дозе 40 мг / кг до максимум 2 г, однако нет никаких убедительных доказательств того, что пиразинамид улучшает исход туберкулеза ЦНС, хотя он хорошо всасывается при пероральном приеме и достигает высоких концентраций в спинномозговой жидкости.

□ **Стрептомицин** 15-20 мг/кг внутримышечно 1 раз в сутки (**противопоказания** – плохая переносимость, высокая устойчивость МБТ к препарату, снижение слуха, нарушение выделительной функции почек, стенокардия). Стрептомицин может быть заменен канамицином, который вводят в той же дозе.

□ **Этамбутол** -назначают по 20-25 мг/кг в сутки в один прием (у детей и подростков не более 1г). В процессе лечения необходим контроль окулиста (осмотр не реже 1 раза в месяц).

Этамбутол провоцирует оптическую нейропатию, что является проблемой, особенно при лечении больных в коме, хотя в стандартной дозе 15-20 мг / кг вызывает данную патологию менее чем в 3%. Противопоказанием к назначению этамбутола являются неврит зрительного нерва, снижение остроты зрения, воспалительные заболевания глаз

Ввиду высокой бактериостатической активности рифампицина и этамбутола и хорошей проходимости их через гематоэнцефалический барьер, эти препараты высоко эффективны при туберкулезном менингите.

При плохой переносимости и наличии доказанной множественной/широкой лекарственной устойчивости – **ПАСК, этионамид, протионамид**.

Некоторые центры, особенно в Южной Африке, сторонники **этионамида**, который проникает в здоровые и воспаленные мозговые оболочки, но его применение может вызвать сильную тошноту. **Протионамид** переносится лучше.

Фторхинолоны могут быть эффективным четвертым препаратом, хотя данные об их фармакокинетике в ликворе и безопасности во время длительной терапии ограничены. Применения фторхинолонов следует избегать у беременных женщин и при кормлении грудью, а также и длительная терапия фторхинолонами не рекомендуется для детей.

После интенсивной фазы лечения дозы могут быть уменьшены до стандартных уровней. Должен быть учтен повышенный риск развития побочных эффектов при использовании высоких доз противотуберкулезных препаратов, т.к. перерывы в лечении являются фактором риска смерти от туберкулезного менингита.

По данным систематического обзора и мета - анализа был сделан вывод, что шесть месяцев лечения были, вероятно, достаточны для туберкулезного менингита, при условии, что вероятность лекарственной устойчивости была низкой. Некоторые авторы утверждают, что эффективность лечения была высокой, однако имели место остаточные посттуберкулезные изменения достоверно часто. Несмотря на это, большинство специалистов рекомендуют 12 месяцев лечения, в связи с неопределенностью тяжести заболевания, проникновения препаратов в ЦНС, риском не выявления лекарственной устойчивости.

II. Фаза продолжения длительностью не менее 10 месяцев (до 12-15 месяцев):

3-4 месяца (изониазидом, рифампицином, пиразинамидом), затем до 4-6 месяцев – изониазид, рифампицин / пиразинамид / этамбутол в зависимости от динамики менингеального процесса, туберкулеза легких и других органов, затем 2 препарата (изониазид, рифампицин)

Длительность туберкулостатической терапии зависит от характера течения менингита и основного процесса во внутренних органах, но не должна быть менее 6 месяцев с момента нормализации состава цереброспинальной жидкости, т.е при легком течении ТМ не менее 10 месяцев, при среднетяжелом – 12 месяцев, при тяжелом течении – 14 – 16 месяцев и более.

Хирургическое лечение: шунтирующие операции по поводу гидроцефалии

7.3. Лечение при наличии лекарственной устойчивости

Риск лекарственной устойчивости необходимо оценивать индивидуально для всех пациентов с туберкулезом ЦНС. При наличии контакта с больным туберкулезом, выделяющим МБТ с МЛУ/ШЛУ, необходимо провести экспресс-тестирование на чувствительность (молекулярными и традиционными методами) диагностических образцов. Подтверждение лекарственной устойчивости требует изменения режима терапии (**В, III**).

При подозрении на устойчивость к изониазиду (без устойчивости к рифампицину) должна рассматриваться первоначально обычная терапия 4-препаратами первой линии. Если доказан низкий уровень устойчивости, или культуры неинформативны, рекомендуется терапия в течение 12 месяцев рифампицин+изониазид + пиразинамид, этамбутол – в течение 2 месяцев с последующей отменой (**В, III**). Если доказан высокий уровень устойчивости к изониазиду, рекомендована замена изониазида на левофлоксацин или моксифлоксацин, затем лечение не менее 12 месяцев в сочетании с пиразинамидом; этамбутол может быть отменен через 2 месяца (**В, III**).

Пациенты с подозреваемым или доказанным МЛУ туберкулезом ЦНС должны наблюдаться совместно с экспертом по лечению МЛУ туберкулеза. Рекомендуется первоначальную терапию фторхинолонами (моксифлоксацин или левофлоксацин), пиразинамид, этионамид или протионамид и инъекционный препарат (капреомицин или амикацин), если резистогамма не указывает на устойчивость к каким либо из этих препаратов. После этого лечение должно

руководствоваться национальными экспертами МЛУ туберкулеза, индивидуально с учетом устойчивости и проникновения препаратов в ликвор (Таблица 2).

Таблица 2. Показатели проникновения противотуберкулезных препаратов в ЦНС

ПРЕПАРАТ	ПРОНИКНОВЕНИЕ В ЦНС
ИЗОНИАЗИД	90%
РИФАМПИЦИН	20%
ПИРАЗИНАМИД	100%
ЭТАМБУТОЛ	10%
СТРЕПТОМИЦИН	При наличии воспаления 10-20%
КАНАМИЦИН	При наличии воспаления 20%
АМИКАЦИН	При наличии воспаления 20%
КАПРЕОМИЦИН	При наличии воспаления 20%
ФТОРХИНОЛОНЫ	При наличии воспаления 50- 90%
ЭТИОНАМИД	90%
ЦИКЛОСЕРИН	100%
ПАСК	Низкое проникновение

7.4. Патогенетическая терапия:

-дезинтоксикационная терапия: реополиглюкин, глюкозо-калиевая смесь, реамберин

- дегидрационная терапия (лазикс, диакарб + панангин/ аспаркам по схеме 2 дня , 3-й перерыв)

- антиоксиданты: тиосульфат натрия 30% 3-5 мл на физ-ре , вит С, аскорутин, витамины гр В6, В12, В2., Аевит, препараты кальция,

-улучшение мозгового кровообращения: кавинтон, трентал, пирацетам - на физ. растворе внутривенно капельно);

-борьба с гидроцефалией: назначаются мочегонные препараты – маннитол, лазикс, фуросемид, диакарб, гипотиазид, мочевины, сульфат магния и разгрузочные люмбальные пункции 2 раза в неделю. Контрольные люмбальные пункции производят в 1-ю неделю лечения 2 раза, а затем 1 раз в неделю, со 2-го месяца 1 раз в месяц до нормализации состава цереброспинальной жидкости, после – по показаниям.

- реабилитационные мероприятия – после санации ликвора (лечебная гимнастика, массаж);

- вспомогательная терапия кортикостероидами:

Применять кортикостероиды (дексаметазон или преднизолон) следует у всех пациентов с ТБМ, независимо от тяжести заболевания (А, I-II).

Длительность кортикостероидной терапии 6-8 недель.

Недавний Cochrane систематический обзор и мета-анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1140 участников (с 411 смертей) пришли к выводу, что кортикостероиды улучшают результаты лечения ВИЧ-отрицательных детей и взрослых с ТБМ, но польза для лечения ВИЧ-инфицированных лиц остается неопределенной.

Применение терапии кортикостероидами необходимо независимо от тяжести заболевания на момент выявления (А, I).

Режимы должны применяться те, которые используются в недавних контролируемых исследованиях (*A, II*).

Таблица 3. Схемы терапии кортикостероидами, используемые в контролируемых исследованиях со значительными улучшениями в результатах.

Исследование	Girgis et al.(1991)	Schoeman et al.(1997)
Возраст пациентов	60% <14 лет (медиана 8 лет)	<14 лет
Оценка Grade	II и III	I
препарат	дексаметазон	преднизолон
1 неделя	12 мг/день в/м (8 мг/день если вес менее 25 кг)	4 мг/кг в день(путь введения не указан)
2 неделя	12 мг/день в/м (8 мг/день если вес менее 25 кг)	4 мг/кг в день
3 неделя	12 мг/день в/м (8 мг/день если вес менее 25 кг)	4 мг/кг в день
4 неделя	Снижение в течение 3 недель до полной отмены	4 мг/кг в день
5 неделя	Снижение дозы до отмены	Снижение дозы до отмены
6 неделя	Снижение дозы до отмены	Снижение дозы до отмены

У детей старше 14 лет следует начинать лечение с дексаметазона 0,4 мг / кг / 24 ч с отменой курса через 6-8 недель. У детей до 14 лет следует применять преднизолон 4 мг/кг/24 ч (или эквивалентная доза дексаметазона: 0,6 мг/кг/24 ч) в течение 4 недель, а затем отменой в течение 4 недель (*A, I*).

Преднизолон назначают по 0,5 мг/кг в сутки детям и 25-30 мг в сутки взрослым в два приема в течение от 4-х недель до 2-х месяцев (при блокаде ликворных путей до 3-х месяцев) (*A, II*). В последние 2-4 недели лечения суточную дозу преднизолона постепенно снижают (*A, I*).

8. Наблюдение реконвалесцентов

Больные ТБМ дети до нормализации состава цереброспинальной жидкости, а взрослые до исчезновения менингеальных симптомов должны находиться на

постельном режиме. Детям разрешается сидеть после исчезновения менингеальных симптомов, т.е. через 2-3 месяца, а взрослым через 1,5-2 месяца при значительном улучшении общего состояния, уменьшении менингеальных симптомов и улучшении состава цереброспинальной жидкости.

Реконвалесцентов выписывают на санаторный этап лечения. Длительность его устанавливается индивидуально.

В дальнейшем больные, перенесшие ТБМ находятся под наблюдением в ПТД: дети в возрасте 1-2 лет в группе 1А, затем 2 года в группе 1Б и до 17 лет в группе 1В. В первые 2-3 года после выписки проводятся противорецидивные курсы лечения изониазидом в сочетании с пиразиномидом или этамбутолом 2 раза в год по 3 месяца, как правило, в условиях санатория. Больные, у которых имеются остаточные явления перенесенного туберкулезного менингита, не только состоят на диспансерном учете, но и наблюдаются и лечатся у невропатолога, окулиста или психиатра. Вопрос о трудоспособности решается индивидуально.