

**Межрегиональная общественная организация
«Московское общество фтизиатров»**

ПРОТОКОЛ № 1

**заседания Межрегиональной общественной организации
«Московское общество фтизиатров», посвященного
Всемирному дню борьбы с туберкулезом, на тему
«Осложнения лекарственной терапии туберкулеза»**

г. Москва

15 марта 2016 г.

Председатели:

Е.М. Богородская, доктор медицинских наук, президент МОО «Московское общество фтизиатров», директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», главный фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России;

С.Е. Борисов, доктор медицинских наук, профессор, член правления МОО «Московское общество фтизиатров», заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»;

О.Н. Зубань, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части Клиники № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

Секретарь: А.Г. Дудина, главный специалист отдела делопроизводства ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

Всего зарегистрировалось: 172 человека, представляющие медицинские организации: ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» (включая филиалы и структурные подразделения), ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина ДЗМ», ГКУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ», ГБУЗ «Туберкулезная больница № 6», ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, кафедры фтизиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» и ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, кафедру фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, врачи-фтизиатры из региональных Управлений ФСИН России, находящиеся в г. Москве на сертификационном цикле.

Повестка дня заседания:

1. Лекарственные поражения желудочно-кишечного тракта у больных туберкулезом.

Докладчик – кандидат медицинских наук Д.А. Иванова.

2. Псевдомембранозный колит – терапевтические аспекты.

Докладчик – К.С. Фролова.

3. Антибиотикоассоциированный колит у больных туберкулезом в хирургической практике.

Докладчик – доктор медицинских наук, профессор О.Н. Зубань.

4. Морфологические аспекты диагностики антибиотикоассоциированного колита.

Докладчик – кандидат медицинских наук Ю.Р. Зюзя.

5. Дискуссия.

В начале заседания президент МОО «Московское общество фтизиатров» Е.М. Богородская вручила почетные грамоты Общества за многолетнюю безупречную работу во фтизиатрии сотрудникам ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» врачу-фтизиатру туберкулезного легочного отделения № 2 Клиники № 1 Т.П. Борисовой и врачу-фтизиатру туберкулезного легочного отделения структурного подразделения филиала по ВАО Е.Я. Суровцевой.

По пункту 1.

СЛУШАЛИ: Лекарственные поражения желудочно-кишечного тракта у больных туберкулезом.

ВЫСТУПИЛИ:

Д.А. Иванова, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», в выступлении опиралась на опыт работы в клинике № 1 Центра, данные отечественных и зарубежных источников, согласно которым

примерно у $1/3$ впервые выявленных больных туберкулезом (без ВИЧ-инфекции и при небольшой доле лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза) в ходе лечения развиваются осложнения в форме гастроинтестинальных реакций. Точно так же, рвота, изменение аппетита и другие симптомы лекарственного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) побуждают больных прерывать лечение и негативно влияют на его конечный результат. Высокая частота гастроинтестинальных реакций связана с тем, что среди больных туберкулезом исходно немного лиц без патологии ЖКТ. Именно ЖКТ – первый барьер на пути противотуберкулезных препаратов – оказывается «слабым местом», мишенью для лекарственного повреждения. Противотуберкулезные препараты действуют не только токсически, но и поливалентно, опосредованно на всех этапах лечения, воздействуя на микробиоценоз кишечника, уровень секреции ферментов, вызывая аллергические поражения. Первое место по негативному влиянию (до 50% реакций со стороны ЖКТ) принадлежит резервным препаратам – аминосалициловой кислоте и протионамиду, за которыми следует рифампицин. К сожалению, не всегда существует возможность идентификации конкретного препарата – виновника побочных реакций. Докладчик описала варианты лекарственных поражений и их основные симптомы. Диагностический процесс основывается на анализе клинических данных (жалобы, осмотр, физикальное обследование), лабораторных и инструментальных (УЗИ, эндоскопия) методах. Также были изложены общие принципы дифференциальной диагностики и ведения таких больных, варианты коррекции схемы лечения (изменение режима приема, назначение антиэметиков, пробиотиков). Профилактика таких реакций основывается на оценке риска их возникновения (наличие у больных патологии печени и поджелудочной железы, гастроинтестинальных заболеваний, ВИЧ-инфекции, наследственных ферментативных нарушений, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, пожилой возраст). В подобных случаях оправдано назначение минимальных доз противотуберкулезных препаратов с постепенным, в течение двух недель, увеличением дозировки, использование парентеральных форм, соблюдение диетических рекомендаций. В настоящее время дискуссионным остается вопрос назначения сульфасалазина; препарат показал свою эффективность при эмпирическом назначении для лечения и профилактики гастроинтестинальных реакций у больных с фоновой патологией кишечника, но при его применении следует учитывать ряд противопоказаний и ограничений по безопасности.

С.Е. Борисов предложил задавать вопросы докладчику и также прокомментировал вопрос из зала об определении частоты осложнений при сравнении России с другими странами следующим образом: публикации о побочных эффектах в России и Индии поступают от исследователей-соотечественников, в то время как статьи из США основаны на данных, полученных из стран Африки и Латинской Америки. В уже доступной электронной версии апрельского номера журнала *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, издаваемого Международным союзом борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких (IUATLD), указывается на несоответствие данных, представляемых в подобных исследованиях (не всегда пишут о наличии побочных реакций, качество данных зависит от квалификации местного персонала), и подчеркнута необходимость более внимательной регистрации побочных эффектов¹. Данные многих клинических исследований вообще не подлежат анализу, поскольку когорту пациентов изначально формируют из хорошо переносящих лечение. В качестве примера было упомянуто сообщение о клиническом исследовании в Перу², которое показало хорошие результаты, но отбор участников выполнялся таким образом, что в нем участвовало менее 50% из тех, кому это предлагали (остальные отказывались, в том числе и по причине плохой переносимости). В отличие от многих стран в России существует целостный подход к лечению и оценке его результатов.

По пункту 2.

СЛУШАЛИ: Псевдомембранозный колит – терапевтические аспекты.

ВЫСТУПИЛА:

К.С. Фролова, врач-фтизиатр Клиники № 1 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», представила доклад об антибиотикоассоциированной диарее (ААД), поражении толстой кишки, вызываемом (в большинстве случаев) *Clostridium difficile*, а также *Klebsiella*, *Salmonella*. Наличие у больного трех и более эпизодов неоформленного стула в течение двух дней должно пробудить настороженность лечащего врача в отношении развития ААД. Далее докладчик описала патогенез, факторы риска (прием антибиотиков, длительность лечения, хронические заболевания ЖКТ, особенно кишечника). В 1999 г. был выявлен штамм *Clostridium difficile*, резистентный к фторхинолонам и вызывающий более тяжелые формы ААД. Были озвучены статистические данные: в России отсутствует точная статистика по ААД, но заболеваемость ею растет; в США заболеваемость составляет 120 на 100 тыс. населения. За последние годы летальность с 1–2% возросла до 2–3%.

¹ Kelly A.M., Smith B., Luo Z. et al. Discordance between patient and clinician reports of adverse reactions to MDR-TB treatment. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20. – N. 4. – P. 442-447.

² Contreras C.C., Moran C., Lindeborg M. et al. Reasons for not participating in a tuberculosis clinical trial, Lima, Peru 2014. // *Int. J. Tub. Lung Dis.* – 2015. – Vol. 15. – N. 12. – Suppl. 2: Abstract book 46th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. – S. 158.

Затем докладчик перешла к вопросам диагностики псевдомембранозного колита, уточнив, что «золотого стандарта» среди диагностических методов не существует, диагноз ААД устанавливают на основании обнаружения токсинов *Clostridium difficile* в кале. Лечение (метронидазол, ванкомицин) следует начинать сразу же при развитии симптомов ААД, как правило, еще до получения результатов лабораторных методов исследования. Были затронуты вопросы терапии тяжелых форм заболевания, его профилактики, а также был представлен клинический случай развития ААД на фоне применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия.

На вопрос из зала о том, проводилась ли данному пациенту колоноскопия (в соответствии с рекомендацией ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих о проведении колоноскопии независимо от тяжести состояния), докладчиком был дан отрицательный ответ со ссылкой именно на тяжесть состояния.

По пункту 3.

СЛУШАЛИ: Антибиотикоассоциированный колит у больных туберкулезом в хирургической практике.

ВЫСТУПИЛ:

О.Н. Зубань, заместитель главного врача по медицинской части Клиники № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», доктор медицинских наук, профессор, с докладом, подготовленным совместно с сотрудниками ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»: кандидатом медицинских наук М.Н. Решетниковым, заведующим туберкулезным хирургическим отделением Клиники № 2 и кандидатом медицинских наук М.С. Скопиным, врачом-хирургом Клиники № 2.

Антибиотикоассоциированный колит (ААК) является недооцененной проблемой. По данным зарубежных источников, его частота среди нозокомиальных инфекций составляет до 30%. Ведущим фактором его развития признаны *Clostridium difficile*. Согласно статистическим данным из США, через четыре недели пребывания в больнице колонизация кишечника этими микроорганизмами выявляется почти у 40% больных. Статистика по России отсутствует. За 26 лет в ресурсе PubMed обнаружено 13 сообщений о рифампицин-ассоциированном колите. Далее докладчик по данным зарубежных источников охарактеризовал распространенность, заболеваемость, болезненность и смертность от ААК. Экспресс-диагностика ААК осуществляется с помощью иммуноферментного анализа стула. На стадии осложненного течения ААК прибегают к консультации хирурга. Для хирургов балльная система отсутствует. При лечении пользуются рекомендациями *Infectious Disease Society of America (IDSA)/Society of Hospital Epidemiologists of America (SHEA) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*. При подозрении на наличие *C. difficile* прекращают введение антимикробных агентов, назначают метронидазол, при отсутствии эффекта – ванкомицин. При тяжелом осложненном течении проводят КТ и в обязательном порядке – консультацию хирурга. Стратегия «хирургии отчаяния» (субтотальная или сегментарная колонэктомия) имеет низкий клинический эффект, опубликованные данные противоречивы, очевидно, большое значение имеет интуиция хирурга. При использовании колоносберегающей хирургии (петлевая илеостомия) сохраняется 90% толстой кишки, смертность снижается с 50 до 19%. В практике Клиники № 2 за три последних года было 30 случаев ААК (18 мужчин и 12 женщин): больные поступали с подозрением на ААК из Туберкулезной клинической больницы № 3 им. проф. Г.А. Захарьина ДЗМ, Туберкулезной больницы им. А.Е. Рабухина ДЗМ, филиалов МНПЦ борьбы с туберкулезом, других учреждений. В основном у больных диагностировали диссеминированные и генерализованные формы туберкулеза, большинство получило к моменту возникновения симптомов ААК от 30 до 90 суточных доз противотуберкулезных препаратов, в 70% случаев пациенты получали рифампицин. Тяжелая осложненная форма ААК наблюдалась у четырех больных. Лечение колита у больных в учреждениях, направивших их в Клинику № 2, не проводилось. У девяти больных проведена диагностическая лапароскопия, выписано 20 больных, умерло – 10. Доклад был проиллюстрирован двумя клиническими наблюдениями. В качестве вывода докладчик констатировал недостаток осведомленности врачей по проблеме ААК (не отменяют антимикробную терапию, не назначают метронидазол и ванкомицин, несвоевременно привлекают для консультации хирурга).

По пункту 4.

СЛУШАЛИ: Морфологические аспекты диагностики антибиотикоассоциированного колита.

ВЫСТУПИЛА:

Ю.Р. Зюзя, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», кандидат медицинских наук, которая отметила тенденцию к увеличению встречаемости и тяжести антибиотикоассоциированных поражений кишечника¹. В выступлении продемонстрированы морфологические изменения кишечника при данной патологии. Вновь внимание присутствующих было привлечено к недооценке проблемы ААК клиницистами, благодаря чему ААК из рубрики осложнений

¹ В этом номере нашего журнала опубликована статья докладчика, посвященная данной теме (прим. ред.).

или сопутствующей патологии переходит в основное заболевание. Было обращено внимание на недостаточный сбор анамнеза и ежедневных жалоб пациента, отсутствие у лечащего врача информации о ранее проводимой антибактериальной терапии, продолжение антибактериальной терапии при появлении кишечной симптоматики, недоучет возраста и соматического состояния пациента, наличие сердечно-сосудистой патологии, недостаточное восполнение потерянной при диарее жидкости, несвоевременную и неполную коррекцию дисэлектролитических расстройств. У пожилых людей на таком фоне даже своевременно диагностированный колит лечится очень трудно. Длительная диарея приводит к тяжелым электролитным расстройствам, гиповолемии, снижению уровня альбуминов в плазме крови, нарушениям ритма сердца, тяжелым дистрофическим изменениям кардиомиоцитов и развитию в финале острой сердечно-сосудистой недостаточности. За последние два года докладчик в своей практике наблюдала 5–6 случаев генерализованной анаэробной инфекции (в том числе и клостридиальной) как проявление бактериальной суперинфекции после массивной антибактериальной терапии. Генерализованная клостридиальная инфекция протекает по типу септического процесса, зачастую его принимают за генерализацию туберкулезного процесса, игнорируя гектическую температуру и данные лабораторных исследований. Кроме того, массивное применение антибактериальных препаратов может спровоцировать массивный рост грибковой флоры и присоединение микотического колита, развитие генерализованного микотического процесса.

По пункту 5.

СЛУШАЛИ: Дискуссия.

С.Е. Борисов прокомментировал прозвучавшие доклады, отметив, что с биологической точки зрения возникает интересная ситуация: сепсис на фоне 3–4 антибиотиков широкого спектра действия. Химиотерапия «воспитывает» необычайную по спектрам лекарственной устойчивости флору, в то время как нормальная флора «выбивается», откуда – непредсказуемые последствия. Химиотерапия – это своеобразный метод лечения, при котором организм рассматривается как среда борьбы с возбудителем. Уничтожение микобактерии туберкулеза теоретически должно обеспечить выздоровление пациента, но его смерть наступает уже вследствие других причин, непосредственно связанных с антимикобактериальным лечением. Поэтому необходимо более внимательно относиться к жалобам больных, побочным эффектам, назначению патогенетической терапии. Фтизиатры «старой школы» давали больным висмут с протионамидом, но при этом снижается не только его повреждающее воздействие на ЖКТ, но и всасываемость препарата, что создает предпосылки для снижения его эффективности. Аналогичная ситуация создается и при сочетании приема вяжущих и обволакивающих препаратов с иными противотуберкулезными средствами, например, с фторхинолонами. С другой стороны, широкое применение антисекреторных препаратов способно повысить вероятность развития ААК, что следует учитывать в клинической практике.

О.Н. Зубань пожелал всем фтизиатрам проявлять настороженность в отношении жалоб больных на диарею.

Е.М. Богородская прокомментировала вопрос от участника заседания, представляющего учреждение из Московской области, о плохой переносимости гранулированного препарата аminosалициловой кислоты (производства США), вызывающего диарею, в отличие от таблетированного, уточнив, что в противотуберкулезные учреждения г. Москвы именно этот препарат не поступал (кроме гранулированного ПАСК другой страны-производителя для Туберкулезной клинической больницы № 3 им. проф. Г.А. Захарьина), а данными из противотуберкулезных учреждений Московской области она не располагает.

С.Е. Борисов добавил, что, согласно Федеральным клиническим рекомендациям, в г. Москве осуществляется переход от аminosалициловой кислоты к другим препаратам, а по проблеме использования этого антимикобактериального средства в дальнейшем возможно организовать заседание или семинар.

От одного из присутствующих в зале прозвучал комментарий по поводу того, что клиницисты недостаточно уделяют внимание сбору анамнеза, наблюдению за больными, например, изменению веса до тех пор, пока это не станет очевидно. Профилактика нутритивной недостаточности, дополнительное применение нутритивных смесей помогают продлевать проведение химиотерапии.

Е.М. Богородская подвела итог заседания, отметив, что была затронута очень интересная тема, поэтому докладчикам следовало бы предоставить данные материалы в виде статей для опубликования в журнале Общества.

Председатели: Е.М. Богородская

С.Е. Борисов

О.Н. Зубань

Секретарь: А.Г. Дудина