

ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ГЕНІТАЛІЙ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

О.П.Гнатко, В.Є. Юкало

*Національний медичний університет ім.О.О. Богомольця
(Київ)*

Вступ

В багатьох країнах світу і в Україні туберкульоз лишається однією з головних проблем охорони здоров'я [1]. Складовою загальної фіззіатричної проблеми є проблема позалегенового туберкульозу і, особливо генітального, поскільки саме туберкульоз статевих органів є однією з причин непліддя у жінок з порушенням репродуктивної функції [2,3]. За оцінками дослідників 5-10% неплідних жінок в усьому світі мають генітальний туберкульоз, хоча ці цифри змінюються від менше 1% в США і маже до 18% в Індії [4]. Фактичну поширеність генітального туберкульозу неможливо оцінити через те, що у певної кількості пацієнток етіологічний чинник патології встановлюється випадково, а у більшості безсимптомних пацієнток ця хвороба залишається невстановленою [5].

В зв'язку із ростом захворюваності на туберкульоз жінок дітородного віку і відсутністю реального прогнозу зниження цієї патології в найближчі десятиліття проблема небезпечної реалізації репродуктивної функції у даного контингенту пацієнток набуває особливого значення [6]. Не дивлячись на досягнуті успіхи в питаннях терапії туберкульозу лікування жінок із туберкульозним запаленням статевих органів на сьогодні залишається складною проблемою [2,7]. Особливості перебігу захворювання потребують проведення не тільки етіотропної терапії, але й використання патогенетичних методів впливу на ефективність лікування. Тому комплексний характер лікування туберкульозу геніталій не втрачає своєї актуальності і складає комплекс лікувальних заходів: хіміотерапія, хірургічне лікування, патогенетична терапія, гігієно-дієтичний режим, санаторно-кліматичне лікування [7].

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Хіміотерапія туберкульозу жіночих статевих органів залишається основним методом лікування [8]. Ефективність її залежить від цілого ряду факторів: вибору найбільш ефективних комбінацій туберкулостатичних препаратів, їх добової дози, шляхів введення, чутливості мікобактерій туберкульозу до хіміотерапії і тривалість їх впливу на збудника [9]. Висока ефективність хіміотерапії забезпечується індивідуальним підбором протитуберкульозних препаратів. Однак, важливою проблемою в лікуванні туберкульозу геніталій, як і взагалі туберкульозної інфекції, є виникнення стійкості до лікарських препаратів деяких штамів збудника туберкульозу. Наявність стійкості збудника туберкульозу до основних протитуберкульозних препаратів стало новою реальністю останнього десятиліття, яка диктує необхідність розробки нових заходів і організаційних форм боротьби з туберкульозною інфекцією [10].

Відповідно до критеріїв ВООЗ виділяють монорезистентність, або стійкість до одного препарату, та полірезистентність, до якої відносять випадки резистентності до будь-яких трьох чи більше протитуберкульозних препаратів або до двох і більше, якщо лікарськими засобами є ізоніазид і рифампіцин [11].

Для категорії хворих на туберкульоз з полірезистентною стійкістю до протитуберкульозних препаратів характерна більша розповсюдженість процесу, прогресуючий перебіг захворювання, відсутність ефекту від стандартної хіміотерапії, що проводиться, більш виражені порушення клітинного та гуморального імунітету.

Хворі, які мають стійкість до протитуберкульозних препаратів і, особливо з полірезистентністю, представляють найбільш небезпечне джерело туберкульозної інфекції, і в значній мірі визначають рівень інвалідності та смертності від туберкульозу [9,10].

Серед причин та факторів, які сприяють розвитку стійкості до лікарських засобів проти збудника туберкульозу, виділяють бактеріальні фактори резистентності мікобактерій туберкульозу та клінічні аспекти формування стійкості до протитуберкульозних препаратів. Клінічно стійкий до лікарських засобів туберкульоз може проявлятися лише тоді, коли кількість резистентних до ліків бактерій переважає над чутливими у разі швидкого розмноження резистентних бактерій при неадекватній терапії [12]. Як вважають

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

Г.Л. Гуревич та співав. (2000), селекція стійких до протитуберкульозних препаратів мутантів зазвичай спостерігається на ранніх етапах лікування (тим раніше, чим більше була початкова пропорція резистентних бактерій). Декілька спонтанних мутацій не можуть викликати селекцію стійкого штаму, але коли вони накладаються на неадекватні і неповноцінні режими лікування, тоді мутанти стають повністю резистентними. Встановлено, що при прийомі одного протитуберкульозного препарату або лікуванні невідповідною комбінацією препаратів резистентність може розвиватись вже через 2-3 тижні від початку хіміотерапії.

За даними багатьох авторів [8,9,12] основними помилками у проведенні хіміотерапії є:

- відсутність чи пізній початок лікування та призначення неадекватних режимів хіміотерапії;
- тривале призначення монотерапії (при помилковому курсі хіміопрофілактики ізоніазидом чи при лікуванні хворих рифампіцином або стрептоміцином у зв'язку з неспецифічними захворюваннями за наявності невиявленого активного туберкульозного процесу, який вимагав призначення поліхіміотерапії);
- додавання тільки одного препарату у випадках невдачі в лікуванні та при загостренні специфічного процесу, що дорівнюється монотерапії і теж сприяє селекції ще більш полі резистентних бактерій.

У зв'язку з вищенаведеним у важливому напрямку підвищення ефективності лікування хворих з туберкульозною інфекцією і розвитком стійкості до протитуберкульозних препаратів велика увага приділяється профілактиці останній, головними принципами якої є раннє виявлення всіх хворих з бактеріовиділенням, проведення адекватної стандартизованої і контрольованої хіміотерапії вперше виявленим хворим, недопустимість переривання основного курсу лікування, своєчасне виявлення хворих із стійкістю до лікарських засобів.

Серед питань стосовно даного напрямку велика увага приділяється пошуку та синтезу нових протитуберкульозних засобів, які виявляють високу статичну активність і є малотоксичними; які можуть стати альтернативою одному з протитуберкульозних препаратів у багатокомпонентних схемах ліку-

вання; а також розробці адекватних режимів призначення хіміотерапії з урахуванням чутливості до лікарських засобів.

Зв'язок роботи з науковими планами, роботами, темами. Робота виконана відповідно до плану НДР кафедри акушерства і гінекології № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця "Оцінка репродуктивного здоров'я жінок у сучасних умовах : оцінити перебіг вагітності, родів та післяпологового періоду у жінок з СПКЯ і непліддям в анамнезі; вивчити деякі механізми патогенезу аномалій пологової діяльності і гіпоксії при різних видах акушерської патології (номер державної реєстрації - 0101U0033191).

Метою роботи було визначення ефективності комплексної терапії генітального туберкульозу з включенням похідних флуорену в порівнянні з комплексом хіміотерапії, що проводився з включенням ізоніазиду.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 70 жінок репродуктивного віку з вперше виявленим туберкульозом геніталій. Специфічна етіологія патологічного процесу була підтверджена у 25(35,7%) - гістологічно та у 45 (64,3%) - клініко-рентгенологічно. Всі пацієнтки були розподілені на дві групи в залежності від характеру обраної терапії. 1-групу становили 33 (47,1%) хворих, які отримували ізоніазид 0,3 двічі на день *per os*, рифампіцин по 0,6 г на добу, один раз на день, стрептоміцин по 1,0 г внутрішньом'язево один раз на день, піразинамід 2,0 г *per os*. В 2- групувійшло 37 (52,9%) жінок з генітальним туберкульозом, які отримували замість ізоніазиду флуоренізид в таблетках по 0,15 г (по 2 таблетки-0,3 г) два рази на день всередину (добова норма 0,6 г) разом з рифампіцином, стрептоміцином, піразинамідом за вказаною вище схемою.

Крім загально-клінічного обстеження проводилось спеціальне гінекологічне обстеження, ультразвукове дослідження органів малого тазу для визначення стану матки та придатків, проводилась обзорна рентгенографія органів малого тазу і гістеросальпінгографія. За допомогою бактеріоскопічного та бактеріологічного методів досліджувались виділення з статевих шляхів, менструальна кров, фрагменти ендометрію на спеціальне бактеріовиділення, також здійснювалось гістологічне

дослідження ендометрію та операційного матеріалу. Імунологічне обстеження включало оцінку показників клітинного та гуморального імунітету, рівня специфічних антитіл в РПГА, цитокінового профілю за рівнем прозапальних (ІЛ-2, ФНП- α , ІНФ- γ) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів, що визначались за допомогою імуноферментного аналізу.

Усім хворим на туберкульоз геніталій до лікування та через 3 і 6 місяців лікування проводили дослідження гематологічних (розгорнутий аналіз крові), біохімічних (показники функціональної активності печінки - рівень АЛТ, АСТ, вміст альбумінів, глобулінів; вміст сечовини, креатиніну) та імунологічних (показники клітинного та гуморального імунітету, рівень специфічних антитіл, циркулюючих імунних комплексів) показників крові, визначення БК(\pm). Для оцінки ефективності лікування користувались клінічними критеріями: "значне покращення", "покращення", "без ефекту", "погіршення".

Крім вищезазначеної оцінки враховувались також прояви алергічних або токсичних побічних реакцій при використанні обраних комбінацій протитуберкульозних препаратів. Чутливість до протитуберкульозного препарату оцінювалась після виділення мікобактерій туберкульозу і визначення їх чутливості до нього, або клінічно, при відсутності бактеріовиділення, але при відсутності клінічного ефекту в процесі лікування через 2-3 місяці.

Отримані результати та їх обговорення

Середній вік обстежених складав $34,6 \pm 2,4$ роки. В анамнезі у 9 (12,9%) хворих відмічено наявність перенесених раніше захворювань легень, у 5 (7,1%) - сечовидільної системи, у 3 (4,3%) - шкіри специфічної етіології; у 7 (10,0%) - контакт з туберкульозним хворим. 32 (45,7%) жінки вказували на порушення менструального циклу, 26 (37,1%) - репродуктивної функції. 22 (31,4%) жінки мали в анамнезі вагітності, які закінчились пологамі у 11 (15,7%), штучними абортami - у 5 (7,1%), мимовільними викиднями - у 6 (8,6%).

Серед гінекологічної патології відмічено у 57 (81,4%) пацієнток наявність хронічних запальних захворювань статевих органів, до того ж, у 23 (32,9%) - запальний процес поєднувався з іншою гінекологічною патологією (доброякісні пухлини матки, яєчників).

Обстежені групи жінок були однорідні за віком, тривалістю захворювання та формою туберкульозу геніталій. За результатами проведених досліджень було встановлено, що серед обстежених жінок з вперше виявленим туберкульозом геніталій 53 (75,7%) пацієнтки були без бактеріовиділення (БК-): 41 (58,6%) з туберкульозним враженням маткових труб, 12 (17,1%) - ендометрія. У 17 (24,3%) пацієнток при мікробіологічному обстеженні були виявлені мікобактерії (БК+): у 12 (70,6%) при враженні труб, у 5 (29,4%) - ендометрія. В 1-й групі було 8 (11,4%) жінок з туберкульозом ендометрія і 26 (37,1%) - маткових труб. В 2-й групі - 10 (14,3%) - туберкульозом ендометрія і 27 (38,6%) - маткових труб.

Найчастіше клінічними ознаками специфічної патології геніталій були біль у нижніх відділах живота, порушення менструальної функції, наявність періодів субфебрильної температури, неефективність попереднього лікування запального процесу геніталій. Загальними ознаками імуносимптоматики туберкульозу геніталій були зміни клітинного та гуморального імунітету, які супроводжувались зниженням відносної та абсолютної кількості Т та В-лімфоцитів, змінами субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, що обумовлювало зміну величини імунорегуляторного індексу. Різниця в середніх величинах імунологічних показників, обумовлених топікою процесу (матка, труби) встановити не вдалось. Слід відзначити, що більш високі показники клітинної відповіді і слабкі зміни гуморального імунітету були характерні для хворих з ознаками склерозування специфічного процесу.

Використання загальноприйнятої терапії у хворих 1-ої групи протягом 3-6 місяців сприяло покращенню ряду показників клітинного імунітету. На тлі специфічної хіміотерапії встановлено підвищення кількості Т-клітин з фенотипом CD4+ до $56,3 \pm 1,2\%$ в 1-й групі і до $60,7 \pm 1,5\%$ - у 2-й групі проти $38,4 \pm 1,1\%$ в 1-й групі і $38,9 \pm 1,4\%$ у 2-й групі до лікування.

Протягом лікування у хворих на туберкульоз геніталій незалежно від комбінації препаратів, у сироватці крові спостерігався підвищений вміст специфічних антитіл (рис.1), який поступово знижувався із тривалістю лікування: до лікування в 1-й групі - РПГА становила $8,7 \pm 0,5$ ($\log_2 1/T$), а в 2-й - $8,2 \pm 0,3$ ($\log_2 1/T$). Відповідно через 3 міс в 1-й групі - $6,5 \pm 0,2$, а

через 6 міс - $5,0 \pm 0,3$. В 2-й групі - через 3 міс лікування - $5,9 \pm 0,3$, а через 6 міс - $4,4 \pm 0,4$.

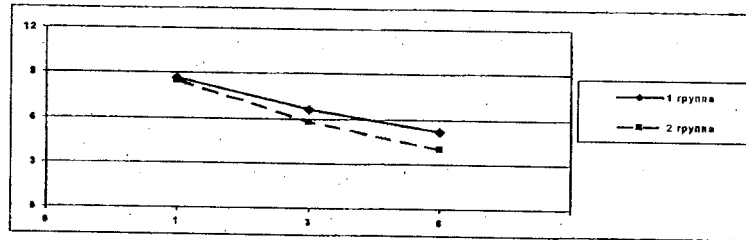


Рис.1. Динаміка РПГА у хворих обстежених груп в процесі лікування.

Під впливом лікування у пацієнок обох груп відмічалась зміна величин рівнів про- та протизапальних цитокінів (табл.1).

Таблиця 1

Рівень про- та протизапальних цитокінів у обстежених жінок до та після лікування, $M \pm m$

Показник	1 група - n-33		2 група - n-37	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
IL-1, пг/мл	$16,8 \pm 0,4$	$10,4 \pm 0,5^*$	$17,1 \pm 0,4$	$11,2 \pm 0,4^*$
IFN- γ	$27,5 \pm 0,5$	$20,1 \pm 0,6^*$	$27,9 \pm 0,3$	$22,0 \pm 0,5^*, **$
TNF- α	$23,1 \pm 0,6$	$14,6 \pm 0,3^*$	$23,6 \pm 0,4$	$13,7 \pm 0,6^*$
IL-4	$41,2 \pm 0,4$	$34,2 \pm 0,4^*$	$42,0 \pm 0,5$	$33,7 \pm 0,4^*$
IL-10	$35,0 \pm 0,2$	$25,9 \pm 0,5^*$	$35,7 \pm 0,4$	$23,7 \pm 0,5^*, **$

Примітка: вказана достовірність $p < 0,05$ * - до та після лікування; ** - між 1-2 групами після лікування.

Слід зазначити, що після проведеного курсу лікування в 2-й групі вірогідно нижчим був рівень прозапального цитокіну IFN- γ та протизапального - IL-10, що вказувало на більш позитивний вплив лікування з включенням флуренізиду.

Позитивні зміни після проведеного курсу (6 міс.) лікування супроводжувались покращенням клінічного стану хворих: в цілому, у частини пацієнок поліпшувався загальний стан, суттєво зменшувалась інтенсивність болювого синдрому, у більшості хворих практично зникла температурна реакція, у певної частини пацієнок відновлювалась менструальна функція. Порівняльна оцінка даних в кожній групі показала, що у пацієнок 1-ої та 2-ої групи з БК (+) була визначена чутливість до обраних препаратів в кожній комбінації. Серед хворих 1-ої групи у 3 (9,1%) пацієнок з БК (-) через 3 місяці

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

лікування не було отримано змін в клінічному статусі, що свідчило про клінічно стійкий туберкульозний процес і вимагало зміни комбінації протитуберкульозних препаратів. Серед хворих 2-ої групи у всіх жінок був отриманий клінічний ефект.

За критеріями ефективності лікування в 1-й групі "значне покращення" відмічено у 16 (48,5%) хворих, "покращення" - у 14 (42,4%) пацієнок, "без змін" - лише 3 (9,1%) і "погіршення" - не було. В 2-й групі відповідно: 22 (59,5%), 15 (40,5%), "без змін" та "погіршення" - не було.

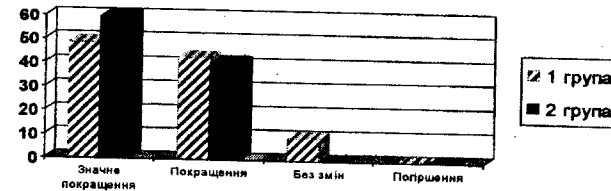


Рис.2 Ефективність лікування через 3 місяці в обстежених групах.

Через 6 місяців з числа пацієнок з БК (+) у першій групі при повторному обстеженні на БК результат був негативним у 3 (42,9%) з 7 жінок, а у другій групі - у 6 (60,0%) з 10 пацієнок.

Оцінка переносимості комбінації препаратів в групах показала, що алергічних і токсичних реакцій у жінок 2-ої групи не спостерігалось. Серед пацієнок 1-ої групи, що продовжували приймати первинно призначену комбінацію протитуберкульозних препаратів відмічено алергічні реакції у 2 (28,6%) та у 1 (14,3%) - токсичні побічні прояви у вигляді неврологічних порушень, що характерно для впливу ізоніазиду.

Отже, отримані результати свідчать про ефективність використання флуренізиду в комплексній хіміотерапії генітального туберкульозу. Позитивні результати вказують на чутливість мікобактерій до препарату. Відсутність побічних проявів у хворих дає можливість ефективного застосування флуренізиду в разі виникнення стійкості до ізоніазиду при генітальному туберкульозі, що дозволяє поліпшити ефективність хіміотерапії.

Слід зазначити, що комплекс протитуберкульозних препаратів з включенням флуренізиду у жінок з вперше виявленим генітальним туберкульозом справляє позитивний ефект як у пацієнок з БК(+), так і БК(-).

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

Висновки

1. Використання флуореніду за своєю дією не поступаєть ся ізоніазиду в комбінації з іншими протитуберкульозними хіміопрепаратами і навіть виявляє більш виражений лікувальний ефект у жінок з туберкульозом геніталій.

2. Комбінація протитуберкульозних препаратів з включенням флуореніду ефективна у пацієнок з вперше виявленим генітальним туберкульозом як з бактеріовиділенням, так і без нього.

3. Флуоренід у складі комбінації протитуберкульозних препаратів може бути альтернативою при наявності стійкості до одного з протитуберкульозних засобів.

4. Подальша розробка нових схем і режимів використання протитуберкульозних препаратів, які за своїм клінічним ефектом не тільки не поступають, а й перевищують попередні, повинна поліпшити результати хіміотерапії у жінок репродуктивного віку з туберкульозом геніталій.

Література

1. Феценко Ю.І. Туберкульоз в Україні / Ю.І.Феценко // Український пульмонологічний журнал. - 1996. - № 3. - С.5-6.
2. Асмолов А.К. Генитальный туберкулез у женщин / А.К.Асмолов, О.В.Павлова // Украинский медицинский часопис. - 2001. - № 4 (24). - С.110-114.
3. Галкин В.Б. Эпидемиологические и клинические аспекты вне-легочного туберкулеза на северо-западе России / В.Б.Галкин, Р.К.Ягофорова, В.М.Хокканен // Проблемы туберкулеза. - 1998. - № 2. - С. 36-39.
4. Varma Neelam. Genital tuberculosis and its consequences on subsequent fertility / Varma Neelam, Swarankar Mohanlal, Kotia Namita // J. Obstet. Gynecol. India. - 2005. - Vol. 55, № 6. - P. 534-537.
5. Weerakiet S. Female genital tuberculosis clinical features and trend / S.Weerakiet, A.Rojansakul, M.Rochanawutanon // J. Med. Assoc. Thai. - 1999. - № 1. - P. 27-32.
6. Tripathy S.N. Infertility and pregnancy utcome in female genital tuberculosis / S.N. Tripathy // J. Gynecol. Obstet. - 2002. - Vol.76, № 34. - P.159-163.
7. Колачевская Е.Н. Туберкулез женских половых органов / Е.Н.Колачевская. - М.: Медицина, 1996. - 240 с.
8. Prospective analysis of short cours chemo therapy in female genital tuberculosis / R.Arora, P.Rajaram, A.Cumachigui, V.K.Arora // J. Gynaec. Obstet. - 1995. - Vol. 4, № 2. - P.311-314.

9. Хоменко А.Г. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких с лекарственно-устойчивыми микобактериями / А.Г.Хоменко, В.И.Чуканов, А.А.Корнеев // Проблемы туберкулеза. - 1996. - № 6. - С. 42-44.

10. Хоменко А.Г. Туберкулез вчера, сегодня, завтра / А.Г.Хоменко // Проблемы туберкулеза. - 1997. - №6. - С.9-11.

11. Houston S. Current and potential treatment of tuberculosis / S.Houston, A.Fanning // Drugs. - 1994. - V. 45, № 5. - P. 689-706.

12. Гуревич Г.Л. Лекарственная устойчивость при туберкулезе / Г.Л.Гуревич, Е.М.Скрягина, С.С.Окуловская // Медицинские новости. - 2000. - № 11. - С.3-9.

Резюме

Гнатко О.П., Юкало В.Є. Шляхи оптимізації хіміотерапії туберкульозу геніталій у жінок репродуктивного віку.

За результатами проведеного клініко-лабораторного обстеження і курсу хіміотерапії різними комбінаціями протитуберкульозних препаратів у двох групах (1-а група-ізоніазид+ріфампіцин+стрептоміцин+піразинамід і 2-а група-флуоренід+ріфампіцин+стрептоміцин+піразинамід) у пацієнок з вперше виявленим генітальним туберкульозом показана ефективність флуореніду як альтернатива застосуванню ізоніазиду, до якого часто виявляється стійкість і непереносимість.

Ключові слова: генітальний туберкульоз, хіміотерапія, стійкість до протитуберкульозних препаратів.

Резюме

Гнатко Е.П., Юкало В.Е. Пути оптимизации химиотерапии туберкулеза гениталий у женщин репродуктивного возраста.

На основании проведенного клинико-лабораторного обследования и курса химиотерапии различными комбинациями противотуберкулезных препаратов в двух группах (1-я группа - изониазид+рифампицин+стрептомицин+пиразинамид и 2-я группа - флуоренид+рифампицин+стрептомицин+пиразинамид) у пациенток с впервые выявленным генитальным туберкулезом показана эффективность флуоренида как альтернатива использования изониазида, к которому часто выявляется лекарственная устойчивость и непереносимость.

Ключевые слова: генитальный туберкулез, химиотерапия, лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам.

Summary

Gnatko O.P., Yukalo V.E. Approaches to optimize genital tb chemotherapy in women of reproductive age.

On the basis of clinical and laboratory examination and chemotherapy course with various combinations of antituberculosis drugs in two groups (Group 1-isoniazid+rifampicin+streptomycin+pyrazinamide, and Group 2-fluorenid+rifampicin+streptomycin+pyrazinamide) in patients with newly diagnosed genital tuberculosis the effecacy of fluorenid was shown as an alternative to isoniazid for which resistance and intolerance is common.

Key words: genital tuberculosis, chemotherapy, drug resistance to TB.

Рецензент: д.мед.н., проф.Ю.Г.Пустовий