

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ГЕНІТАЛІЙ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

**В. Є. Юкало**

*Кафедра акушерства і гінекології №2 (зав. кафедри – проф. О. П. Гнатко),  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ.*

### MODERN APPROACHES TO OPTIMIZATION GENITAL TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

**V. E. Yukalo**

#### SUMMARY

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 – Fluorenizid + Rifampicin + Streptomycin + Pyrazinamide) in patients with newly diagnosed genital tuberculosis the efficacy of Fluorenizid was shown as an alternative to Isoniazid for which resistance and intolerance is common.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

**В. Е. Юкало**

#### РЕЗЮМЕ

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 – Флуоренизид + Рифампицин + Стрептомицин + Пиразинамид) у пациенток с впервые выявленным генитальным туберкулезом показана эффективность Флуоренизида как альтернативы использования Изониазида, к которому часто выявляется лекарственная устойчивость и непереносимость.

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

Складовою загальною фізіатричної проблеми є проблема позалегенового туберкульозу, особливо генітального, оскільки саме туберкульоз статевих органів є однією з причин непліддя у жінок з порушенням репродуктивної функції [1, 2, 3]. 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 [4, 5]. В зв'язку із ростом захворюваності на туберкульоз жінок дітородного віку і відсутністю реального прогнозу зниження цієї патології в найближчі десятиріччя 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]. 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 десятиріччя, 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]. 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]. Встановлено, що при прийомі одного протитуберкульозного препарату або лікуванні невідповідною комбінацією препаратів резистентність може розвиватися вже через 2-3 тижні від початку хіміотерапії. У зв'язку з вищевказаним, у важливому напрямку підвищення ефективності лікування хворих з туберкульозною інфекцією і розвитком стійкості до протитуберкульозних препаратів велика увага приділяється профілактиці останньої, 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 лікування, а також розробці адекватних режимів призначення хіміотерапії з урахуванням чутливості до лікарських засобів.

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

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 залежно від характеру обраної терапії. 1-у 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, Піразінамід 2,0 г *per os*. В 2-у групувійшло 37 (52,9%) жінок з генітальним туберкульозом, які отримували замість Ізоніазиду Флуренізид в таблетках по 0,15 г (по 2 таблетки – 0,3 г) два рази на день всередину (добова нор-

ма – 0,6 г) разом з Рифампіцином, Стрептоміцином, Піразінамідом 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 зі статевих шляхів, менструальна кров, фрагменти ендометрія на спеціальне бактеріовиділення, також здійснювалось гістологічне дослідження ендометрія та операційного матеріалу. Імунологічне обстеження включало оцінку показників клітинного та гуморального імунітету, визначення цитокінового профілю, який оцінювався за рівнем прозапальних (ІЛ-2, ФНП- $\alpha$ , ІНФ- $\gamma$ ) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів за допомогою імуноферментного аналізу та рівень специфічних антитіл в РПГА. Усім хворим з туберкульозом геніталій до лікування та через 3 і 6 місяців лікування проводили гематологічні (розгорнутий аналіз крові), біохімічні (показники функціональної активності печінки – рівні АЛТ, АСТ, вміст альбумінів, глобулінів; вміст сечовини, креатиніну) та імунологічні (показники клітинного та гуморального імунітету, рівень специфічних антитіл, циркулюючих імунних комплексів) дослідження крові, визначення БК( $\pm$ ). Для оцінки ефективності лікування користувались клінічними критеріями: «значне покращення», «покращення», «без ефекту», «погіршення». Крім вищевказаної 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 чи клінічно, при відсутності бактеріовиділення, але при відсутності клінічного ефекту в процесі лікування через 2-3 місяці.

#### 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 пологами у 11 (15,7%), штучними абортми – 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%) – з 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 вираженість клітинної і помірної гуморальної імунної відповіді. 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. Найбільш позитивні зміни були відмічені у хворих 2-ої групи. Протягом лікування хворих на туберкульоз геніталій, незалежно від комбінацій препаратів, у сироватці крові спостерігався підвищений вміст специфічних антитіл, 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. –  $4,4 \pm 0,4$ . В процесі лікування відмічено вірогідне зниження рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), яке було більш суттєвим у жінок 2-ої групи. Позитивні зміни в імунному статусі після проведеного курсу (6 міс.) лікування супроводжувались покращенням клінічного стану хворих: в цілому, у частини пацієнток поліпшувався загальний стан, суттєво зменшувалась інтенсивність больового синдрому, у більшості хворих практично зникала температурна реакція, у певній частині пацієнток відновлювалась менструальна функція. Порівняльна оцінка даних в кожній групі показала, що у пацієнток 1-ої та 2-ої груп з БК(+) була визначена чутливість до обраних препаратів в кожній комбінації. Серед хворих 1-ої групи у 3 (9,1%) пацієнток з БК(-) через 3 місяці 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%) пацієнток, «без змін» – лише у 3 (9,1%) і «погіршення» – не було. В 2-й групі відповідно: 22 (59,5%), 15 (40,5%), «без змін» та «погіршення» – не було. Через 6 місяців з числа пацієнток 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 пацієнток. Оцінка переносимості комбінації препаратів в групах показала, що алергічних і токсичних реакцій у жінок 2-ої групи не спостерігалось. Серед пацієнток 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 пацієнток з БК(+), так і БК(-).

#### ВИСНОВКИ

Використання Флуренізиду за своєю дією не поступається Ізоніазиду в комбінації з іншими протитуберкульозними хіміопрепаратами і навіть виявляє більш виражений лікувальний ефект у жінок з туберкульозом геніталій.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко Ю. І. Туберкульоз в Україні / Ю. І. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 1996. – № 3. – С. 5–6.
2. Асмолов А. К. Генитальный туберкулез у женщин / А. К. Асмолов, О. В. Павлова // Український медичний часопис. – 2001. – № 4 (24), УІ/УІІІ. – С. 110–114.
3. Галкин В. Б. Эпидемиологические и клинические аспекты внелегочного туберкулеза на северо-западе России / В. Б. Галкин, Р. К. Ягофорова, В. М. Хокканен // Проблемы туберкулеза. – 1998. – № 2. – С. 36–39.
4. Bapna Neelam. Genital tuberculosis and its consequences on subsequent fertility / Bapna Neelam, Swarankar Mohanlal, Kotia Namita // J. Obstet. Gynecol. India. – 2005. – Vol. 55, № 6. – November/December. – 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 outcome in female genital tuberculosis / S. N. Tripathy // In. J. Gynecol. Obstet. – 2002. – Vol. 76, № 34. – P. 159–163.
7. Колачевская Е. Н. Туберкулез женских половых органов / Колачевская Е. Н. – М.: Мед., 1996. – 240 с.
8. Arora R. Prospective analysis of short course chemotherapy in female genital tuberculosis / R. Arora, P. Rajaram, A. Cumachigui // Int. 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. – Vol. 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.