

КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТАВАНИКА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

П.И. Степанов, О.Н. Каратаев, А.Е. Грейлих, О.С. Тузов

Донецкая областная клиническая туберкулезная больница

Резюме. Представлены результаты применения левофлоксацина (Таваник, «Aventis Pharma», Франция) у больных с урогенитальным туберкулезом для лечения сопутствующего неспецифического воспалительного процесса. Отмечено статистически значимое, по сравнению с исходной симптоматикой и данными контрольных групп, уменьшение или отсутствие количества лейкоцитов и микроорганизмов в моче, секрете предстательной железы и эякуляте.

Ключевые слова: урогенитальный туберкулез, неспецифическое воспаление, антибактериальная терапия, левофлоксацин.

КЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ТАВАНІКУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА УРОГЕНІТАЛЬНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

П.І. Степанов, О.М. Каратаєв, А.Є. Грейліх, О.С. Тузов

Резюме. Наведено результати застосування левофлоксацину (Таванік, «Aventis Pharma», Франція) у хворих з урогенітальним туберкульозом для лікування супутнього неспецифічного запального процесу. Відзначено статистично значуще, у порівнянні з вихідною симптоматикою і даними контрольних груп, зменшення чи відсутність кількості лейкоцитів і мікроорганізмів у сечі, секреті передміхурової залози та еякуляті.

Ключові слова: урогенітальний туберкульоз, неспецифічне запалення, антибактеріальна терапія, левофлоксацин.

CLINICAL STUDY OF EFFICACY IN COMPLEX TREATMENT BY TAVANIC OF NONSPECIFIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH UROGENITAL TUBERCULOSIS

P.I. Stepanov, O.M. Karataev, A.E. Greylih, O.S. Tuzov

Summary. Adduced results of use levofloxacin (Tavanic, «Aventis Farma», France) in patients with urogenital tuberculosis for treatment of concomitant nonspecific inflammation. Noted statistically significant reduction or absentia of white blood cells and microorganisms in urine, secretion of prostate and ejaculate.

Key words: urogenital tuberculosis, nonspecific inflammation, antibacterial treatment, levofloxacin.

Адрес для переписки:

Степанов Павел Иванович
830027, Донецк, ул. Савченко, д.19, кв. 31

ВВЕДЕНИЕ

В структуре урологических заболеваний в последнее время произошли существенные изменения — воспалительные заболевания органов мочевыделительной и половой систем вышли на первое место [3].

На фоне эпидемии туберкулеза в Украине доля урогенитального туберкулеза в структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом составляет 29,5% и занимает второе место после костно-суставного — 31,3% [6].

В последнее время, в основном за счет изменчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), у больных с урогенитальным туберкулезом все чаще отмечают сочетание специфического и неспецифического воспалительного процесса. Неспеци-

фический воспалительный процесс может предшествовать, сопутствовать, а также возникать после туберкулеза органов мочевыделительной и половой систем. «Стерильную» пиурию, а также отсутствие вторичной микробной флоры в секрете предстательной железы и в эякуляте отмечают все реже [2].

Необходимость одновременного лечения специфического и неспецифического воспалительного процесса в настоящее время не вызывает сомнений, поскольку и урогенитальный туберкулез, и хронический неспецифический воспалительный процесс в равной мере приводят к гибели функционирующей паренхимы органов мочевыделительной и половой систем. Основные трудности возникают в связи с необходимостью

комбинирования туберкулостатиков и антибиотиков широкого спектра действия. Эффективное лечение пациентов с комбинированной суперинфекцией мочевых путей и половых органов возможно только при условии одновременного применения 4–5 антибактериальных препаратов. Естественно, что в подобных случаях резко возрастает опасность возникновения токсических реакций. Снижение суммарной химиотерапевтической нагрузки может быть достигнуто при использовании препаратов, обладающих как противотуберкулезным, так и неспецифическим антимикробным действием. В этом плане заслуживают внимания рифампицин и стрептомицин, а также применяемые в последнее время химиопрепараты фторхинолонового ряда [3].

Рифампицин эффективен в основном в отношении грамположительных микроорганизмов. Для воздействия на грамотрицательные микроорганизмы необходимо создание значительно более высоких концентраций данного антибиотика. Между тем, как свидетельствуют результаты исследований, среди микроорганизмов, выделенных из мочи впервые выявленных больных нефротуберкулезом, достоверно преобладают грамотрицательные микроорганизмы: *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* — 68,4%. *Staphylococcus spp.*, обладающие высокой чувствительностью к рифампицину, обнаруживают только у 31,6% пациентов с комбинированной специфической и неспецифической урогенитальной инфекцией. Стрептомицин также не может быть отнесен к оптимальным средствам лечения неспецифической инфекции при уротуберкулезе, поскольку к данному препарату резистентны почти все выделяемые штаммы микроорганизмов. Исключение составляет *E. coli*, которая сохранила чувствительность к стрептомицину в 45% случаев [3].

Продолжительность комбинированного применения туберкулостатиков и антибиотиков широкого спектра действия определяют индивидуально на основании результатов многократного бактериологического исследования мочи, секрета предстательной железы, эякулята и содержимого очагов специфической деструкции. В то же время следует учитывать, что микробиологическое исследование не всегда позволяет определять истинную видовую структуру патогенной микрофлоры при урогенитальном туберкулезе. Отличие в данных бактериологического исследования мочи и почечных каверн отмечают в 36% случаев. По-видимому, неспецифический воспалительный процесс у таких больных с самого начала обусловлен микробной ассоциацией. Кроме того, сопутствующий почечному туберкулезу пиелонефрит может поддерживаться за счет внутривидовой ассоциации микроорганизмов с различной лекарственной чувствительностью. Поэтому результаты определения чувствительности к антибиотикам выде-

ленных из мочи бактериальных штаммов не могут считаться единственным критерием для подбора этиотропных лекарственных средств. Аналогичным образом отрицательный результат поиска возбудителя неспецифической инфекции в моче и других патологических материалах не исключает вероятность успешного клинического применения антибиотиков. В подобных случаях чаще всего назначают гентамицин, налидиксовую кислоту, нитроксолин, ко-тримоксазол, нитрофураны, фторхинолоны, не обладающие противотуберкулезным действием (норфлоксацин и др.). При обострении метатуберкулезного пиелонефрита, простатовезикулита достаточно эффективны цефалоспорины [3].

С 90-х годов XX ст. в литературе появились первые сообщения о применении в урологии, пульмонологии и фтизиатрии, кроме выше-названных препаратов, антимикробных химиотерапевтических средств фторхинолонового ряда: офлоксацина, ломефлоксацина, цiproфлоксацина, пефлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина и др. Однако существует мнение, что препараты фторхинолонового ряда не относятся к противотуберкулезным препаратам I ряда и не имеют самостоятельного значения в лечении больных туберкулезом [3]. Эти препараты следует применять в комплексе с другими туберкулостатиками при лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. Так, лекарственная устойчивость МБТ к стрептомицину повысилась с 22,5% в 1979 г. до 36,9% в 1998 г., изониазиду — с 17,2% в 1979 г. до 29,3% в 1998 г., рифампицину — с 7,8% в 1979 г. до 21,2% в 1998 г., канамицину — с 4,2% в 1978 до 12,6% в 1998 г., этамбутолу — с 12,5% в 1978 г. до 16,1% в 1998 г. [3].

Бактерицидная активность L-изомера офлоксацина — левофлоксацина (Таваник, «Aventis Pharma», Франция) в отношении МБТ — одна из наиболее высоких среди фторхинолонов [5]. Препарат активен в отношении всех вероятных возбудителей инфекций органов мочевыделительной и половой систем — грамотрицательных, грамположительных и атипичных микроорганизмов [1, 4]. Антибиотик хорошо проникает в ткань и секрет предстательной железы, где создает высокую бактерицидную концентрацию [7]. Также у Таваника значительно выше, чем у других уросептиков, в том числе и фторхинолонов, мочевого бактерицидный титр — интегральный фармакодинамический параметр, позволяющий сравнивать различные антибиотики для лечения больных с урологическими инфекциями [8]. Для лечения неспецифического воспалительного процесса у пациентов с урогенитальным туберкулезом рекомендуют применять Таваник в течение 5–10 дней [3].

Цель исследования — изучение эффективности Таваника в комплексном лечении неспецифического воспалительного процесса у больных с урогенитальным туберкулезом.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование и лечение 69 больных в возрасте от 22 до 76 лет с урогенитальным туберкулезом (из них 40 женщин и 23 мужчины), которые были разделены на четыре клинические группы:

- группа А — 27 больных с урогенитальным туберкулезом и сопутствующим хроническим пиелонефритом, которым в комплекс лечения включали Таваник;
- группа В (контрольная) — 25 больных с урогенитальным туберкулезом и сопутствующим пиелонефритом, получавшие традиционную терапию без Таваника;
- группа С — 8 мужчин с туберкулезным простатомезикулитом и сопутствующим неспецифическим воспалением внутритазовых половых органов, которым в комплекс лечения включали Таваник;
- группа D (контрольная) — 9 мужчин с туберкулезным простатомезикулитом и неспецифическим воспалением внутритазовых половых органов, получавшие традиционную терапию без Таваника.

Все пациенты проходили обследование и лечение в урогенитальном отделении Донецкой областной клинической туберкулезной больницы в период с июня 2002 г. по январь 2003 г.

У всех больных с урогенитальным туберкулезом и сопутствующим хроническим пиелонефритом не выявлены нарушения уродинамики, требующие хирургической коррекции.

Пациентам всех групп проводили комбинированную антимикобактериальную терапию с использованием антимикобактериальных препаратов — изониазида, рифампицина, пипразинамида, этамбутола.

Пациентам групп А и С в течение 5–10 дней включали в комплексную терапию Таваник, который назначали внутривенно и перорально ежедневно в суточной дозе 250–500 мг однократно.

Пациентам контрольных групп В и D назначали антибиотики — гентамицин, нитроксолин, пипемидиновую кислоту и др.

Оценивали данные клинического осмотра, результаты общего и бактериологического анализов мочи, секрета предстательной железы и эякулята на наличие микрофлоры и ее чувствительность к антибиотикам. Наличие МБТ определяли также с помощью полимеразной цепной реакции. Оценку данных показателей производили до начала лечения, через 10 и 90 дней после лечения.

Выполняли сонографическое исследование почек, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы и семенных пузырьков, экскреторную урографию, клинические и биохимические анализы крови.

Эффективность лечения оценивали по скорости улучшения состояния, уменьшения количества лейкоцитов и бактерий в клинических и бактериологических анализах мочи, секрете предстательной железы и эякуляте.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения анализ содержания лейкоцитов и микробных тел в 1 мл мочи, секрета предстательной железы и эякулята не выявил каких-либо существенных отличий между группами А–В и С–D.

Следует отметить, что такое определение наличия лейкоцитов в исследуемых средах, как «покрывают все поле зрения» (все п/зр), существенно затрудняло осуществление математического анализа данных величин. Таких пациентов мы выделили в отдельную группу. У остальных больных всех групп вычисляли средние значения с определением среднеквадратичных интервалов отклонений (δ)(таблица).

При анализе динамики наличия лейкоцитов в исследуемых средах выявлено статистически значимое ($p < 0,05$), по сравнению с исходными данными, уменьшение их количества.

При исследовании мочи, секрета предстательной железы и эякулята на наличие микрофлоры у пациентов групп А и В (с сопутствующим пиелонефритом) получены следующие данные. В моче граммотрицательные микроорганизмы обнаружены в 68,4% случаев: *E. coli* — в 51,3%; *Enterobacter spp.* — в 10,3%; *P. aeruginosa* — в 3,4%; *P. mirabilis* — в 3,4%; а грамположительные — в 31,6% случаев: *S. aureus* — в 3,4%; *S. epidermidis* — в 20,4%; *S. saprophyticus* — в 7,8%. Из секрета предстательной железы выделили: *S. epidermidis* — в 52,3% случаев; *E. coli* — в 38,2%; *E. faecalis* — в 9,5%. В эякуляте обнаружены: *S. epidermidis* — в 47,6% случаев; *E. coli* — в 40,3%; *Enterobacter spp.* — в 12,1%.

Обнаруженные микроорганизмы были устойчивы к антибиотикам основных групп. Отмечалась умеренная чувствительность к амикацину, офлоксацину, ципрофлоксацину, доксициклину.

После терапии Таваником достоверно уменьшилось количество микробных тел или они отсутствовали.

Следует отметить, что все 35 больных, которые получали Таваник в комплексном лечении, переносили терапию удовлетворительно. Лишь одна пациентка после приема таблеток Таваника в дозе 250 мг на второй день отметила тонические судороги обеих кистей. После отмены препарата указанные осложнения исчезли. По этой причине больная не была включена в группу А.

ВЫВОДЫ

В результате применения Таваника у больных с урогенитальным туберкулезом для лечения сопутствующего неспецифического воспалительного процесса отмечено статистически значимое, по сравнению с исходной симптоматикой и данными контрольных групп, уменьшение или отсутствие количества лейкоцитов и микроорганизмов в моче, секрете предстательной железы и эякуляте.

Наличие всевозрастающей резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам, высокая активность Таваника позволяют реко-

мендовать его применение в комплексном лечении неспецифического воспалительного процесса у больных с урогенитальным туберкулезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березняков И.Г. (2002) Новые фторхинолоны в лечении инфекции мочевых путей. Клин. антибиотикотерапия, 1(15): 15–18.
2. Камышан И. С., Кириченко С.А., Камышан Е.И. (1995) Туберкулез мочевых и половых органов. Преса України, Киев, 352 с.
3. Камышан И.С., Федун З.В., Степанов П.И. (2002) Туберкулез половых органов мужчин и женщин. ООО Лебедь, Донецк, 288 с.
4. Лоран О. Б., Пушкарь Д.Ю., Тевлин К.П. (2001) Левофлоксацин в лечении инфекций мочевыводящих путей. Рус. мед. журн., 9(16–17): 676–678.
5. Фещенко Ю.И. (2002) Левофлоксацин (Таванік) в лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз органів дихання. Укр. хіміотерапевт. журн., 4(12): 3–7.
6. Фещенко Ю. И. (2002) Ситуация с туберкулезом в Украине. Doctor. Журн. для практ. врачей, 4: 11–14.
7. Naber K.G. (1998) Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections. Adv. Clin. Exp. Med., 7: 41–46.
8. Naber C. K., Hammer M., Kinzig-Schippers M., Sor-gel F., Naber K.G. (2002) Urine excretion and bactericidal activity of levofloxacin versus ciprofloxacin in healthy volunteers after a single oral dose of 500 mg. In: Abstracts of the 9 Int. Congress of Infectious Diseases, Buenos Aires, Argentina, Poster 10920.

Таблица

Динамика количества лейкоцитов и микроорганизмов в моче, секрете предстательной железы и эякуляте в процессе лечения, М±δ

Группа	Срок оценки результатов	Количество больных	Материал исследования	
			Моча	
			Количество лейкоцитов	Количество микроорганизмов
A	До лечения	27	43,8±17,3 (все п/зр — 7)	10 ⁵ ±0,5·10 ⁵
A	Через 10 дней	27	4,4±0,6 (все п/зр — 0)	Роста нет
A	Через 90 дней	27	4,3±0,5 (все п/зр — 0)	Роста нет
B	До лечения	25	43,6±9,2 (все п/зр — 5)	10 ⁵ ±0,25·10 ⁵
B	Через 10 дней	25	32,9±12,3 (все п/зр — 3)	10 ³ ±0,5·10 ³
B	Через 90 дней	25	28,1±11,2 (все п/зр — 3)	10 ³ ±0,25·10 ³
			Секрет предстательной железы	
			Количество лейкоцитов	Количество микроорганизмов
C	До лечения	8	38,8±9,0 (все п/зр — 4)	3·10 ³ ±0,15·10 ³
C	Через 10 дней	8	4,3±0,9 (все п/зр — 0)	Роста нет
C	Через 90 дней	8	4,1±0,5 (все п/зр — 0)	Роста нет
D	До лечения	9	38,5±12,3 (все п/зр — 5)	3·10 ³ ±0,25·10 ³
D	Через 10 дней	9	28,1±11,0 (все п/зр — 2)	10 ³ ±0,25·10 ³
D	Через 90 дней	9	18,3±2,3 (все п/зр — 2)	10 ³ ±0,15·10 ³
			Эякулят	
			Количество лейкоцитов	Количество микроорганизмов
C	До лечения	8	59,5±14,8 (все п/зр — 5)	5·10 ³ ±0,25·10 ³
C	Через 10 дней	8	5,1±0,7 (все п/зр — 0)	Роста нет
C	Через 90 дней	8	5,4±1,2 (все п/зр — 0)	Роста нет
D	До лечения	9	57,0±21,3 (все п/зр — 5)	5·10 ³ ±0,5·10 ³
D	Через 10 дней	9	31,5± 18,0 (все п/зр — 3)	10 ³ ±0,5·10 ³
D	Через 90 дней	9	29,7±11,0 (все п/зр — 3)	10 ³ ±0,25·10 ³