

Туберкулез мочевого пузыря: консервативное и хирургическое лечение

Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Брижатюк Е.В.

Bladder tuberculosis: therapy and surgery

Kulchavenya Ye.V., Kholto bin D.P., Brizhatyuk Ye.V.

Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза Минздравоохранения РФ, г. Новосибирск

© Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Брижатюк Е.В.

Туберкулез мочевого пузыря — одно из наиболее тяжелых осложнений нефротуберкулеза. Эффективность современной терапии не превышает 42,1%, что послужило основанием для разработки схемы этиопатогенетической терапии и хирургического пособия. Наблюдали 63 больных: 1-я группа получала стандартное лечение, 2-я — модифицированное. В контрольной группе 9 человек были оперированы с созданием искусственного мочевого пузыря. Результат лечения больных, получавших левофлоксацин и тропсия хлорид, двукратно превышал эффективность стандартной терапии.

Ключевые слова: туберкулез, мочевого пузыря, химиотерапия, лечение.

Bladder tuberculosis is one of the most serious complication of nephrotuberculosis. Efficiency of current therapy is 42.1% only; it was a reason for creation of new scheme of etiopathogenetic therapy and surgical treatment. 63 patients were enrolled in study: 1st group received standard therapy and 2nd — modified. 9 patients from control group were operated with creation of neobladder. Results of therapy for patients treated with levofloxacin and tropium chloride were twice higher than after standard.

Key words: tuberculosis, urinary bladder, chemotherapy, treatment.

УДК 616.62-002.5-08-039.73-089

Введение

Признавая туберкулез глобальной проблемой, Всемирная организация здравоохранения считает опасным только туберкулез легких, не уделяя внелегочным локализациям никакого внимания [5,6]. Безусловно, туберкулез органов дыхания более манифестен и опасен как для жизни самого пациента, так и для здоровья окружающих. Однако туберкулез внелегочных локализаций, во-первых, существенно снижает качество жизни пациента, во-вторых, пусть в меньшей степени, но контагиозен. В последние годы все чаще диагностируют полиорганный, множественный туберкулез, который требует особого подхода, отличного от стандартного унифицированного.

Туберкулез мочеполовой системы занимает лидирующее положение в структуре туберкулеза внелегочных локализаций (41,5—42,6%) [4]. Преимущественное латентное течение определяет позднее обращение пациентов за медицинской помощью, а

неспецифический характер проявлений — трудности дифференциальной диагностики данной патологии. Наиболее тяжелую группу составляют больные туберкулезом мочевого пузыря. Это осложнение нефротуберкулеза причиняет пациенту наибольшие страдания, резко снижает качество его жизни и плохо поддается терапии. Специфический процесс распространяется на нижние мочевые пути у 10—45,6% больных туберкулезом мочеполовой системы, причем проведение целенаправленных диагностических мероприятий, включающих биопсию стенки мочевого пузыря, значительно повышает частоту выявления осложнения — до 80% [2].

При анализе исходов туберкулеза мочевого пузыря было установлено, что стандартная полихимиотерапия неэффективна более чем в половине случаев. Клиническое излечение туберкулеза мочевого пузыря было достигнуто лишь у 42,1% больных. У 57,9% пациентов развились осложнения в виде посттуберку-

лезной цисталгии (36,8%) или сморщивания мочевого пузыря (21,1%) [1].

Цель исследования — разработать и оценить эффективность модифицированной схемы противотуберкулезной химиотерапии для больных нефротуберкулезом, осложненным туберкулезом мочевого пузыря.

Материал и методы

Под наблюдением находились 63 впервые выявленных больных нефротуберкулезом, осложненным туберкулезом мочевого пузыря, в возрасте от 44 до 73 лет (средний составил $52,3 \pm 1,6$ года); преобладали женщины (52 пациентки). Обследование включало общеклинические анализы мочи и крови, посевы мочи на микобактерии туберкулеза (МБТ), урофлоуметрию, цистографию, цистоскопию и биопсию стенки мочевого пузыря. Клинические проявления, не имеющие математического исчисления (боль, дизурия), учитывали по разработанной 3-балльной шкале (0 — признак отсутствует, 1 — слабо выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — сильно выражен).

Больные были рандомизированы на две группы. Группа сравнения (ГС, 34 пациента) получала лечение согласно приказу МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»: в интенсивной фазе — изониазид в дозе 10 мг/кг массы тела, рифампицин 10 мг/кг массы тела, пиразинамид в дозе 25 мг/кг массы тела, стрептомицин 1,0 ежедневно в течение 2 мес; затем проводилась фаза продолжения химиотерапии в течение 6—8 мес с назначением изониазида и рифампицина в интермиттирующем режиме (2 раза в неделю). Больным основной группы (ОГ, 29 пациентов) химиотерапия проводилась по разработанной модифицированной методике. Интенсивная фаза включала в себя ежедневный прием изониазида в дозе 10 мг/кг массы тела, рифампицина 10 мг/кг, пиразинамида 25 мг/кг, парааминосалициловой кислоты (ПАСК) 100 мг/кг массы тела, левофлоксацина в дозе 500 мг в течение 1 мес, затем левофлоксацин отменяли и продолжали лечение четырьмя препаратами еще в течение 1 мес. Таким образом, общая продолжительность интенсивной фазы составляла 2 мес. Затем, в фазе продолжения (6—8 мес) пациенты принимали изониазид и рифампицин в интермиттирующем режиме (2 раза в неделю). В ОГ

всем больным дополнительно в качестве патогенетического лечения назначали тропсия хлорид по 15 мг дважды в день в течение 3 мес.

Эффективность лечения оценивали клинически и лабораторно. Одним из важных критериев было изменение качества жизни, которое оценивалось по 5-балльной шкале (1 — невыносимо, 5 — превосходно). Для определения эффективности предложенной схемы выбрана унифицированная точка для всех пациентов — 8 мес.

Результаты

Исходно у всех больных присутствовала пиурия или лейкоцитурия, у 44 (69,8%) — различной степени выраженности гематурия: у 24 (70,6%) больных в ГС и у 20 (69,0%) в ОГ. Рост МБТ в моче получен у 21 (33,3%) пациента — у 11 (32,3%) в ГС и у 10 человек (34,5%) — в ОГ. Все больные жаловались на боль и учащенное мочеиспускание, причем в одном случае частота суточных мочеиспусканий достигала 82. До лечения болевой синдром и дизурия в когорте в среднем проявлялись с силой от 1,2 до 2,4 балла. Максимальная скорость потока мочи исходно была 13,5 мл/с, средняя — 8,6 мл/с.

Через 8 мес модифицированной химиотерапии (ОГ) интенсивность болевого синдрома и дизурии снизилась до 0,3 и 0,2 соответственно, а в ГС они составляли 0,47 и 1,1. Более выраженная положительная динамика со стороны лейко- и эритроцитурии также отмечена в ОГ. Негативация мочи наступила у всех больных в ОГ, в то время как в ГС у 1 больного сохранялась микобактериурия. Урофлоуметрические показатели в ОГ увеличились до 21,7 и 16,3 мл/с, а в ГС максимальная скорость потока мочи составляла 17,4 мл/с, средняя — 11,2 мл/с. Динамика частоты дневных мочеиспусканий и ноктурии в ОГ была в 1,6—3,2 раза более выраженной, чем в ГС. В ОГ частота мочеиспусканий снизилась в среднем в 4,5 раза, объем мочевого пузыря увеличился в 5,3 раза, ни у одного больного не наступило сморщивания мочевого пузыря. Сопоставление результатов лечения представлено в таблице.

Стандартная химиотерапия у пациентов КГ в 9 случаях (26,5%) завершилась формированием микроцистиса со средней емкостью мочевого пузыря ($67,3 \pm 14,2$) мл. Сморщивание мочевого пузыря явилось показанием для радикального хирургического вмешательства — нефруретерэктомии с последующей или одновременной субтригональной цистэктомией и илео-

цистопластикой. Создание искусственного мочевого пузыря позволило восстановить его объем в среднем до $(580,9 \pm 27,4)$ мл и обеспечить удовлетворительное мочеиспускание и приемлемое качество жизни. Тем не

менее любые оперативные пособия у данной категории больных следует рассматривать как шаг отчаяния, поскольку они могут быть предотвращены своевременным назначением адекватной этиопатогенетической терапии.

Эффективность лечения больных туберкулезом мочевого пузыря ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	Через 8 мес		p
		Основная группа	Группа сравнения	
Частота дневных мочеиспусканий	$36,8 \pm 5,8$	$8,6 \pm 1,7$	$11,4 \pm 2,1$	<0,05
Частота ночных мочеиспусканий	$8,7 \pm 1,3$	$1,9 \pm 1,9$	$3,9 \pm 2,7$	<0,05
Объем мочевого пузыря, мл	$37,4 \pm 6,2$	$198,9 \pm 8,5$	$117,1 \pm 6,2$	<0,05
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с	$13,5 \pm 2,1$	$21,7 \pm 3,8$	$17,4 \pm 3,4$	<0,05
Средняя скорость мочеиспускания, мл/с	$8,6 \pm 2,5$	$16,3 \pm 3,3$	$11,2 \pm 2,9$	<0,05
Лейкоцитурия, клетки		$8,2 \pm 0,6$	$18,9 \pm 0,5$	<0,05
МБТ	$33,3 \pm 6,27$	0	2,9	<0,05
Гематурия, клетки	$42,6 \pm 4,2$	$0,5 \pm 1,1$	$11,4 \pm 2,1$	<0,05
Интенсивность боли, балл	$1,2 \pm 0,7$	$0,3 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,3$	<0,05
Дизурия, балл	$2,4 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,07$	$1,6 \pm 0,1$	<0,05
Качество жизни, балл	$1,5 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,3$	<0,05

Обсуждение

Многообразие форм внелегочного туберкулеза требует не менее многообразного подхода к выбору терапии, ибо «лечим мы не болезнь, но больного». Всемирная организация здравоохранения настойчиво предлагает применять для лечения больных туберкулезом DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course) полагая, что это позволит излечить 90% пациентов [6]. В России лечение больных всеми формами туберкулеза регламентируется приказом Минздравсоцразвития РФ № 109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», в отношении больных внелегочным туберкулезом предлагаются схемы, включающие изониазид, рифампицин, пипразинамид, стрептомицин и этамбутол. Не вызывает возражений применение изониазида и рифампицина — противотуберкулезных средств первого ряда, обладающих бактерицидной активностью по отношению к МБТ. Безусловно показан пипразинамид, поскольку его активность не снижается в кислой среде казеозных масс. Стрептомицин не может считаться оптимальным препаратом при туберкулезе мочевых путей, так как ведет к избыточному склерозированию, что чревато потерей функции органа; этамбутол также допустимо применять менее чем у половины больных нефротуберкулезом, поскольку этот туберкулостатик вызывает эритроцитрию, а гематурия исходно регистрируется у 65% больных.

Назначение ПАСК и левофлоксацина больным туберкулезом мочеполовой системы с поражением тазовых органов патогенетически оправдано. ПАСК помимо туберкулостатического обладает антипростагландиновым эффектом и снижает интенсивность воспаления. Левофлоксацин высокоэффективен как в отношении МБТ, в том числе персистирующих внутриклеточно, так и в отношении неспецифической микрофлоры, что весьма актуально для больных уротуберкулезом, поскольку неспецифическое воспаление мочеполовой системы ассоциируется с туберкулезом в 75% случаев [2]. Левофлоксацин кумулируется в тазовых органах в высокой концентрации и, что крайне важно, при взаимодействии с рифампицином проявляет синергизм, в то время как, например, ломефлоксацин является антагонистом рифампицину [3].

В течении туберкулезного цистита различают следующие формы: 1-я — бугорково-инфильтративная; 2-я — эрозивно-язвенная; 3-я — спастический цистит (ложный микроцистис), по сути — гиперактивный мочевого пузыря (ГАМП); 4-я — истинное сморщивание мочевого пузыря вплоть до полной облитерации [1].

Указанные формы могут переходить в более тяжелую последовательно или минуя промежуточную ступень. Если 1-я и 2-я формы могут быть излечены консервативно, то 4-я требует хирургического вмешательства — создания искусственного мочевого пузыря. Спастический микроцистис (3-я форма) является пограничным состоянием, весьма склонным к транс-

формации в истинный микроцистис, означающий инвалидизацию пациента.

В лечении ГАМП широко применяются М-холинолитики, но при туберкулезе их выбор ограничен. Солифенацин данной категории больных противопоказан, так как является антагонистом наиболее активного противотуберкулезного антибиотика — рифампицина. Троспия хлорид (спазмекс) является единственным из препаратов, применяющихся для лечения гиперактивного мочевого пузыря, пригодным для комплексной терапии больных туберкулезом. Это обусловлено отсутствием нейротоксических реакций, так как, будучи четвертичным аммониевым основанием, в отличие от толтеролина и оксибутинина троспия хлорид не проникает через гематоэнцефалический барьер. Такая особенность спазмекса чрезвычайно важна для больных туберкулезом, поскольку основные противотуберкулезные препараты сами по себе нейротоксичны. Спазмекс расслабляет гладкую мускулатуру детрузора за счет как антихолинэргического эффекта, так и прямого антиспазмического действия, что позволяет добиться существенного увеличения емкости мочевого пузыря и купировать императивные позывы.

Заключение

Таким образом, стандартная схема полихимиотерапии у больных туберкулезом мочевого пузыря не может считаться оптимальной, необходим дифференцированный подход в соответствии с формой и объемом поражения. Использование модифицированной схемы (изониазид, рифампицин, пиперазинид, ПАСК,

левофлоксацин) в сочетании с троспия хлоридом этиопатогенетически оправдано и высокоэффективно. Применение данной схемы позволяет в короткие сроки добиться прекращения бактериовыделения, существенного улучшения анализов мочи, достоверно улучшить уродинамические показатели, предотвратить формирование микроцистиса и в конечном итоге повысить качество жизни больных.

Литература

1. *Кульчавеня Е.В., Филимонов П.Н., Швецова О.П.* Атлас туберкулеза мочеполовой системы и других внелегочных локализаций. Новосибирск: Тираж-Сибирь, 2007. 78 с.
2. *Кульчавеня Е.В.* Трудности диагностики туберкулеза мочеполовой системы. Новосибирск: Юпитер, 2004. 103 с.
3. *Падейская Е.Н., Яковлев В.П.* Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: ЛОГАТА, 1998. 352 с.
4. *Kulchavenya E., Khomyakov V.* Male genital tuberculosis in Siberians // *World J. Urology*. 2006. № 24. P. 74—78.
5. *Sek M., Lenk S., Naber K. et al.* EAU Guidelines for the management of Genitourinary tuberculosis // *European Urology*. 2005. № 48. P. 353—362.
6. *TB Advocacy*, a practical guide 1999, WHO Global Tuberculosis Programme.

Поступила в редакцию 18.01.2011 г.

Утверждена к печати 28.03.2011 г.

Сведения об авторах

Е.В. Кульчавеня — д-р мед. наук, профессор Новосибирского НИИ туберкулеза Минздравсоцразвития РФ (г. Новосибирск).

Д.П. Холтобин — науч. сотрудник Новосибирского НИИ туберкулеза Минздравсоцразвития РФ (г. Новосибирск).

Е.В. Брижатюк — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник Новосибирского НИИ туберкулеза Минздравсоцразвития РФ (г. Новосибирск).

Для корреспонденции

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, тел. (383) 203-79-89; e-mail: urotub@yandex.ru