

ЧАСТОТА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ И ВЫСОКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К ЛЕЧЕНИЮ

А. В. МОРДЫК, Т. В. КЛИНЫШКОВА, А. А. ЯКОВЛЕВА, М. А. ПЛЕХАНОВА

FREQUENCY OF ADVERSE REACTIONS DURING CHEMOTHERAPY FOR GENITAL TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH INFERTILITY AND HIGH TREATMENT ADHERENCE

A. V. MORDYK, T. V. KLINYSHKOVA, A. A. YAKOVLEVA, M. A. PLEKHANOVA

Омская государственная медицинская академия,
Клинический противотуберкулезный диспансер № 4, г. Омск

В исследование включены 60 пациенток с бесплодием и установленным диагнозом генитального туберкулеза, закончивших основной курс этиотропного специфического противотуберкулезного лечения. Нежелательные побочные реакции (НПР) на противотуберкулезные препараты развились у 53,3% женщин. У большинства пациенток (78,1%) химиотерапия генитального туберкулеза осложнялась одним видом НПР. Самым частым видом НПР на противотуберкулезные препараты у пациенток с туберкулезом гениталий и бесплодием оказались лекарственные гепатиты, которые отмечались у 62,5% женщин. Сопутствующая патология со стороны пищеварительной системы и высокая приверженность к противотуберкулезной терапии способствовали развитию НПР у большинства пациенток. НПР, возникшие на противотуберкулезные препараты, не влияли на эффективность лечения генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием, однако способствовали удлинению сроков стационарного лечения.

Ключевые слова: генитальный туберкулез, химиотерапия, бесплодие, лечение.

The investigation enrolled 60 infertile patients diagnosed with genital tuberculosis who had completed a basic cycle of etiotropic specific antituberculosis treatment. 53.3% of the women developed adverse reactions (ARs) to anti-TB drugs. In the majority (78.1%) of the patients, chemotherapy for genital tuberculosis was complicated by one type of ARs. In the patients with genital tuberculosis and infertility, the most common AR to anti-TB agents was drug-induced hepatitis that was noted in 62.5% of the women. Digestive comorbidity and high adherence to antituberculosis therapy favored the development of ARs in most patients. ARs to anti-TB drugs did not affect the efficiency of treatment for genital tuberculosis in infertile women; however, they contributed to longer treatment in hospital.

Key words: genital tuberculosis, chemotherapy, infertility, treatment.

В последние годы отмечается увеличение числа бесплодных браков во всем мире. В России эта цифра составляет 15-17% и доходит до 18-20% [2, 4]. Частота туберкулеза гениталий в группе женщин с бесплодием составляет 10-25% [1, 3]. Согласно приказу МЗ РФ от 21.03.03. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (приложение № 6) цель лечения больных туберкулезом – ликвидация клинических проявлений туберкулеза и стойкое заживление туберкулезных изменений с восстановлением трудоспособности и социального статуса. В отношении больных внелегочным туберкулезом, в том числе генитальным, предлагаются стандартные схемы химиотерапии. Химиотерапия больных туберкулезом требует длительного применения противотуберкулезных препаратов (ПТП), что обуславливает развитие тех или иных нежелательных побочных реакций (НПР) [6, 7]. Имеются печатные работы, отражающие частоту НПР на ПТП у детей, подростков и взрослых, больных туберкулезом [6-8], но отсутствуют подобные сведения о пациентках с туберкулезом гениталий и бесплодием.

Для пациенток с генитальным туберкулезом, как правило, важна реализация репродуктивной функции, поэтому у них отмечается высокая приверженность к лечению, так как адекватная терапия при раннем выявлении позволяет в половине случаев восстановить фертильность [5]. Это обосновывает необходимость изучения частоты и видов НПР у пациенток данной группы для разработки мер по их устранению и профилактике.

Цель исследования – оценка частоты видов НПР на ПТП у пациенток с туберкулезом гениталий и бесплодием, изучение их влияния на длительность и результаты лечения.

Материалы и методы

Проведено простое проспективное исследование на базе Клинического противотуберкулезного диспансера № 4 (КПТД № 4) г. Омска в 2010-2013 гг. Критерии включения в исследование – информированное согласие, репродуктивный возраст, бесплодие, впервые выявленный туберкулез гениталий; критерии исключения – туберкулез органов дыха-

ния, генерализованный, полиорганный туберкулез, алкоголизм, наркомания. В исследование включены 60 пациенток, закончивших основной курс противотуберкулезной терапии. Средний возраст женщин составил $33,43 \pm 0,57$ года. Всем пациенткам назначали химиотерапию в соответствии с приказом МЗ РФ № 109. У основной части впервые выявленных пациенток с туберкулезом гениталий и бесплодием – 38 (63,3%) – в лечении использовали только препараты основной группы, у 22 (36,7%) – комбинацию основных и резервных препаратов. Замена ПТП была осуществлена у 20 (33,3%) больных по причине: неэффективное лечение, НПР или выявление лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к препаратам. НПР на ПТП регистрировали в истории болезни, амбулаторной карте, учетной форме № 01-ТБ/у (приказ МЗ РФ № 50), регистрационной карте. Средняя продолжительность наблюдения за пациентками составила $2,85 \pm 0,74$ года. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программы Statistica 6.

Результаты и обсуждение

НПР на ПТП зафиксированы у 32 (53,3%) женщин из 60 включенных в исследование. У большинства пациенток – 25 (78,1%) – химиотерапия осложнилась одним видом НПР, у 7 (21,9%) – двумя и тремя видами НПР.

Самым частым видом НПР на ПТП у пациенток оказались лекарственные гепатиты, которые отмечены у 20 женщин (62,5% от всех НПР). Лекарственные гепатиты у 18 (90%) пациенток проявлялись ощущением тяжести в правом подреберье, синдромом цитолиза (повышением в крови в 3-10 раз уровня аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы). Желтуха и другие симптомы холестаза отмечались у 2 пациенток с тяжелой степенью токсического поражения печени.

На втором месте по частоте НПР у пациенток оказались токсико-аллергические реакции – 7 (21,9%) всех пациенток с НПР. Во всех случаях преобладали токсические симптомы – функциональные расстройства органов пищеварения (тошнота, рвота, боль в эпигастрии, тяжесть в правом подреберье, нарушение стула), изменения центральной нервной системы (головокружение, головная боль, тяжесть в голове, шум в ушах, агрессивность), синдром цитолиза.

Аллергические реакции легкой и средней степени тяжести наблюдались у 5 (15,6% всех НПР) пациенток. Они проявлялись дерматитом, в том числе с общей реакцией организма, изменениями периферической крови (лейкопения, эозинофилия 15-25%).

Сроки развития НПР на ПТП при лечении пациенток отражены в табл. 1. В 71,9% случаев они возникали в первые 2 мес. химиотерапии,

Сроки развития НПР у пациенток с генитальным туберкулезом

Срок развития НПР после начала лечения	Число пациенток (n = 32)
1-й месяц	12 (37,5%)
2-й месяц	11 (34,4%)
3-й месяц	6 (18,7%)
4-й месяц	3 (9,4%)
5-й месяц	–

т. е. во время интенсивной фазы, когда лекарственная нагрузка была максимальной.

В половине всех случаев развития НПР не отмечено независимо от комбинации ПТП. Однако 81% пациенток с НПР, получавших комбинацию основных и резервных препаратов, прежде получали только препараты основной группы, и замена была обусловлена НПР – 6 (46,1%) пациенток с заменой препаратов и неэффективностью химиотерапии – 7 (53,9%). Всего на момент начала химиотерапии комбинацию основных препаратов получали 20 (62,5%) пациенток, у которых развились НПР.

Более половины пациенток с НПР – 17 (53,1%) из 32 – лечились амбулаторно, отказавшись от госпитализации, но проходили регулярное обследование и наблюдение участкового врача-фтизиатра и фтизиогинеколога. Часть женщин – 15 (46,9%) – проходили интенсивную фазу лечения в условиях стационара. После выявления НПР 7 (41%) пациенток, проходивших амбулаторное лечение, были госпитализированы, 10 (59%) – продолжили лечение амбулаторно ввиду легкой степени НПР и категорического отказа от стационарного лечения.

Распределение зарегистрированных НПР в зависимости от препарата, вызвавшего их, представлено в табл. 2.

Таблица 2

Препараты, вызвавшие НПР у пациенток с генитальным туберкулезом

Противотуберкулезный препарат, вызвавший НПР	Число больных (n = 32)
Изониазид	3 (9,4%)
Рифампицин	1 (3,1%)
Пиразинамид	6 (18,7%)
Этамбутол	3 (9,4%)
Протионамид	3 (9,4%)
Офлоксацин	1 (3,1%)
Комбинация основных препаратов	11 (34,4%)
Комбинация основных и резервных препаратов	3 (9,4%)
Препарат не установлен	1 (3,1%)

Большинство лекарственных гепатитов явилось следствием приема комбинации ПТП – 14 (43,8%) пациенток. Из них у 11 гепатит развивался при одновременном назначении изониазида, рифампицина и пиразинамида, у 3 – изониазида, рифампицина и протионамида.

Нейротоксические реакции у всех пациенток, включенных в исследование, были обусловлены приемом изониазида. Причиной НПР со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта явились протионамид (2) и пиразинамид (1).

Прием препаратов, вызвавших НПР, был прекращен у 27 (84,4%) пациенток с НРП, из них 14 вернулись к приему препаратов.

Пациентки с туберкулезом гениталий и бесплодием были разделены на две группы в зависимости от наличия у них НПР на ПТП. Основную группу (ОГ) составили 32 пациентки с НПР, группу сравнения (ГС) – 28 пациенток без НПР. В сравниваемых группах средний возраст пациенток не имел статистически значимых различий ($p \geq 0,05$).

Отмечено значимое преобладание патологии пищеварительной системы у пациенток ОГ по сравнению с пациентками ГС ($\chi^2 = 4,548, p = 0,033$).

Физиолечение на фоне основного курса противотуберкулезной химиотерапии получали 84,4% пациенток ОГ и 78,5% пациенток ГС ($\chi^2 = 0,060, p = 0,806$). После основного этапа лечения пациентки обеих групп (65,6% ОГ и 75% ГС) были направлены в санаторий «Глуховская» (Башкортостан) для этапа реабилитации с использованием кумысолечения, гирудотерапии, грязелечения, климатотерапии от 1 до 4 мес. ($2,87 \pm 0,31$ мес.).

По окончании основного этапа терапии у пациенток исследуемых групп была проведена сравнительная оценка эффективности лечения по клинико-лабораторным показателям и восстановлению репродуктивной функции (табл. 3).

Все пациентки ОГ и ГС отметили улучшение общего самочувствия (100%). У большей части женщин ОГ и ГС наблюдалось восстановление

менструальной функции, отмечены снижение чувствительности к туберкулину, положительная динамика коэффициента лазерной флюоресценции плазмы крови. Наступила беременность у 8 (25%) пациенток ОГ и у 9 (32%) – ГС ($p = 0,745$) в течение 2-10 мес. после завершения курса противотуберкулезной терапии.

Средняя продолжительность лечения в стационаре пациенток ОГ составила $9,7 \pm 0,27$ мес., пациенток ГС – $8,8 \pm 0,18$ мес. ($p = 0,016$).

Заключение

У 53,3% пациенток с туберкулезом гениталий и бесплодием НПР осложняли проведение основного курса химиотерапии. У 25 (78,1%) пациенток химиотерапия осложнялась одним видом НПР. Самым частым видом НПР на ПТП оказались лекарственные гепатиты, которые отмечались у 62,5% женщин. НПР развивались чаще в первые месяцы химиотерапии и были связаны с проведением интенсивной фазы лечения. Сопутствующая патология со стороны пищеварительной системы и высокая приверженность к лечению способствовали развитию НПР у большинства пациенток. НПР, возникшие на ПТП, не влияли на эффективность лечения генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием, но приводили к увеличению срока стационарного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каюкова С. И., Макаров О. В., Демикова О. В. и др. Проблемы современной диагностики туберкулеза женских половых органов // Туб. – 2011. – № 3. – С. 49-51.
2. Клишынкова Т. В. Женское бесплодие. Диагностика и лечение. – Омск: ИПЦ ОмГМА, 2009. – 52 с.
3. Колачевская Е. Н. Туберкулез женских половых органов. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
4. Колесникова Л. И., Лещеню О. Я., Попова Н. В. Современный взгляд на проблему генитального туберкулеза // Материалы

Таблица 3

Сравнительные показатели в исследуемых группах после лечения

Показатель	Основная группа n = 32		Группа сравнения n = 28		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Повышение температуры	5	15,6	4	14,3	0,047	0,828
Периодические боли внизу живота	5	15,6	3	10,7	0,067	0,796
Нарушение менструального цикла	2	6,3	1	3,6	0,014	0,905
Снижение чувствительности к туберкулину	21	65,6	24	85,7	2,232	0,135
Снижение коэффициента ЛФД	28	87,5	25	89	0,035	0,851
Наступление беременности	8	25	9	32	0,106	0,745

лы XIII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». – М., 2011. – С. 278-279.

5. Кульчавеня Е. В., Краснов В. А., Щербань М. Н. Избранные вопросы физиологии: Туберкулез как причина репродуктивных нарушений. – Новосибирск: Наука, 2010. – 142 с.

6. Мишин В. Ю., Чукапов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М.: Компьютербург, 2006. – 208 с.

7. Мордык А. В., Плеханова М. А., Мерью Е. А. и др. Частота неблагоприятных реакций химиопрепаратов при лечении туберкулеза у детей и подростков с выделением доли кардиотоксических реакций и факторы, влияющие на их развитие // Туб. – 2011. – № 1. – С. 39-43.

8. Панова Л. В. Гепатотоксические реакции на химиотерапию и их коррекция у подростков, больных туберкулезом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 20 с.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Яковлева Анастасия Алексеевна

КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4»,

врач фтизиатр-гинеколог.

644050, г. Омск, ул. Химиков, д. 8а.

Тел.: (3812) 33-03-46.

E-mail: yakovleva_n_83@mail.ru

Поступила 16.10.2014