

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРОСТАТЫ

Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ^{1,2}, А. В. ОСАДЧИЙ¹

EVALUATION OF EFFICIENCY AND SAFETY OF CHEMOTHERAPY FOR PROSTATE TUBERCULOSIS PATIENTS

E. V. KULCHAVENYA^{1,2}, A. V. OSADCHIY¹

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, RF

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, RF

С целью определения эффективности и безопасности разных способов введения основного противотуберкулезного препарата рифампицина в предстательную железу проведено открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование. В три группы рандомизировали 36 пациентов в возрасте от 32 до 60 лет (в среднем 38,9 года) по 12 больных. Все получали рифампицин в дозе 0,6 г ежедневно: 1-я группа – перорально, 2-я группа в виде внутривенных инфузий, 3-я – ректально в течение 5 дней. Наиболее безопасным считали метод, наименее угнетающе действующий на качество и количество эякулята. Эффективность оценивали по уменьшению пиоспермии. Достоверность отличий рассчитана по критерию χ^2 (Statistica 6).

Наиболее эффективными методами доставки противотуберкулезных препаратов для больных туберкулезом предстательной железы являются внутривенная капельная инфузия и введение лечебного коктейля в микроклизмах, различия между ними незначительны. Прием рифампицина перорально достоверно менее эффективен, чем внутривенный и ректальный способы введения препарата. Наиболее безопасным в отношении морфологии, подвижности, количества и концентрации сперматозоидов являются пероральный и ректальный способы введения рифампицина. Таким образом, оптимальным по соотношению эффективность – безопасность методом доставки противотуберкулезных препаратов для больных туберкулезом предстательной железы является введение лечебного коктейля в микроклизмах.

Ключевые слова: противотуберкулезный препарат рифампицин, предстательная железа, сперматозоиды.

Open prospective comparative randomized study was conducted in order to evaluate efficiency and safety of various techniques of administration of rifampicin, anti-tuberculosis drug, into the prostate. 36 patients at the age from 32 to 60 years old (38,9 years old on the average) were randomly selected into three groups, 12 patients in each group. All of them were treated with rifampicin in the dose of 0.6 g on the daily basis. The 1st group took the medication per os, the second group received intravenous injections, and the third group received the medication per rectum for 5 days. The method which less inhibited the quality and quantity of ejaculate was considered the safest. The efficiency was evaluated by the reduction of pyospermia. The confidence of differences was evaluated by criteria of χ^2 (Statistica 6).

The most efficient method of anti-tuberculosis drug administration for prostate tuberculosis patients is the intravenous drip infusion and administration of curative mixture in micro-clysis, the difference between these two techniques is insignificant. Per os intake rifampicin is confidently less efficient compared to intravenous and per rectum administration techniques. The safest method regarding morphology, motility, quantity and concentration of sperms is per os and per rectum administration of rifampicin. Thus the best combination of efficiency and safety for anti-tuberculosis drugs administration for prostate tuberculosis patients is introduction of curative combination of drugs in micro-clysis.

Key words: anti-tuberculosis drug of rifampicin, prostate, sperms.

Туберкулез предстательной железы считается редким заболеванием, однако в действительности правильнее будет назвать его редко диагностируемым заболеванием. Подтверждает это положение факт обнаружения туберкулеза предстательной железы у каждого третьего больного туберкулезом легких, подвергшегося биопсии простаты по тем или иным причинам, и у 77% мужчин, умерших от туберкулеза любых локализаций [1, 2, 4, 5].

Лечение туберкулеза мочеполовой системы имеет свои особенности в связи с худшим проникновением препаратов в паренхиму предстательной железы и невозможностью «закрыть» сформировавшиеся каверны простаты [3]. Для повышения насыщения паренхимы предстательной железы ис-

пользуются различные способы введения противотуберкулезных препаратов, но никогда не оценивали их влияние на качество эякулята.

Цель исследования – определить эффективность и влияние на качество эякулята введения рифампицина в предстательную железу у больных туберкулезным простатитом.

Материалы и методы

Для того чтобы установить наиболее эффективный и наиболее безопасный в отношении фертильности метод введения рифампицина провели открытое, проспективное, сравнительное рандомизированное исследование. В исследование включе-

ны 36 пациентов в возрасте от 32 до 60 лет (в среднем 38,9 года), которые рандомизированы в три группы по 12 больных. Больные 1-й группы принимали 0,6 г рифампицина в капсулах перорально один раз в день после завтрака. Пациентам 2-й группы проводили внутривенные капельные инфузии 0,6 г рифампицина, растворенного в 100 мл физиологического раствора, в утренние часы. Больным 3-й группы рифампицин в дозе 0,6 г вводили в лечебном коктейле, содержащем 20 мл 0,25% новокаина и 2 мл димексида ректально также в утренние часы. Лечение проводили ежедневно в течение 5 дней.

Всем пациентам выполняли развернутую спермограмму. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, эякулят должен быть получен после полового воздержания в течение 2-7 сут. В данном исследовании для получения более достоверных и сравнимых результатов установлен одинаковый срок полового воздержания – 3 сут. Материал для исследования был получен пациентом самостоятельно в изолированной комнате путем мастурбации и собирался в стерильную стеклянную емкость с широким горлышком. Доставка материала проводилась при температуре 20-30° С не позднее 60 мин после получения эякулята.

При первоначальной макроскопической оценке эякулята рассматривали такие параметры, как время разжижения, цвет, объем, вязкость, pH. На первом этапе микроскопического исследования оценивали концентрацию, подвижность и агрегацию сперматозоидов, наличие других клеточных элементов.

Объем наносимого на предметное стекло эякулята и размеры покровного стекла всегда были стандартными (10 μ л и 22 $\times$ 22 мм соответственно). Свежеприготовленный препарат оставляли на 1 мин для стабилизации. Исследование проводили при комнатной температуре (20-24° С).

Предварительную оценку концентрации сперматозоидов проводили при 400-кратном увеличении. Последовательно просматривали и подсчитывали число сперматозоидов в поле зрения, что соответствовало концентрации сперматозоидов $\times 10^6$ /мл. Если число сперматозоидов составляло менее 15, то разведение (эякулят : раствор) было 1 : 5; если 15-40, то разведение 1 : 10; если 41-200, разведение 1 : 20; если более 200 сперматозоидов, то разводили 1 : 50. Все образцы, при анализе которых под микроскопом сперматозоидов не обнаружено, подвергались центрифугированию > 3000 g в течение 15 мин с последующим повторным микроскопическим исследованием. Диагноз азооспермии подтверждался в случае отсутствия сперматозоидов при тщательном изучении ресуспензии осадка.

При оценке подвижности сперматозоидов применяли простую систему классификации по категориям (a, b, c, d), используя следующие параметры:

- a – быстрое поступательное движение (т. е. ≥ 20 μ м с при 20° С, что примерно соответ-

ствует длине 4 головок или половине длины хвоста сперматозоида);

- b – медленное и вялопоступательное движение;
- c – непоступательное движение (≤ 5 μ м с);
- d – неподвижные сперматозоиды.

Для анализа подвижности просматривали 200 сперматозоидов не менее чем в 5 полях зрения микроскопа. Сначала подсчитывали все сперматозоиды категорий a и b в поле зрения. Далее в той же области подсчитывали сперматозоиды с непоступательным движением (категория c) и неподвижные сперматозоиды (категория d). В нашем исследовании подвижные сперматозоиды с поступательным движением (категории a и b) оценивали суммарно.

Эякулят в норме, кроме сперматозоидов, содержит и другие клетки, которые в совокупности обозначают как «круглые клетки», при этом их концентрация не должна превышать 5×10^6 /мл. К «круглым клеткам» относят лейкоциты, эритроциты, эпителиальные клетки мочеиспускательного канала, клетки предстательной железы, незрелые половые клетки (клетки сперматогенеза). Содержание лейкоцитов в эякуляте более 1×10^6 /мл (лейкоспермия) расценивали как признак воспаления.

На втором этапе микроскопического исследования эякулята определяли концентрацию сперматозоидов в камере Горяева. Покровное стекло притирали до появления «радужности» – колея Ньютона, после чего в каждую из двух камер гемоцитометра переносили по 10 μ л тщательно перемешанного разведенного образца эякулята. Микроскопическое исследование проводили при увеличении $\times 400$. Подсчет сперматозоидов в счетной камере гемоцитометра производили следующим образом: центральная решетка содержит 25 больших квадратов, каждый из которых разделен на 16 более мелких квадратов. При наличии менее 10 сперматозоидов на большой квадрат производили подсчет во всех 25 больших квадратах; при наличии от 10 до 40 сперматозоидов на большой квадрат – в 10 больших квадратах, а при наличии более 40 сперматозоидов – в 5 больших квадратах. Если сперматозоид находился на черте, разделяющей 2 соседних квадрата, его засчитывали только тогда, когда он находился на верхней или левой стороне исследуемого квадрата. Для того чтобы ошибки подсчета были приемлемо малыми, производили двукратный подсчет 200 сперматозоидов. Для определения первоначальной концентрации сперматозоидов в эякуляте использовали следующую формулу:

$$\text{Концентрация сперматозоидов в эякуляте} = \frac{\text{Среднее число сперматозоидов}}{\text{Коэффициент пересчета}}$$

Коэффициенты пересчета представлены в табл. 1. Для морфологической классификации сперматозоидов выполняли окраску препарата эякуля-

Таблица 1

Коэффициенты пересчета для определения концентрации сперматозоидов при использовании гемоцитометра

Число сперматозоидов в поле зрения, $\times 400$	Коэффициенты пересчета		
	число больших квадратов при подсчете		
	25	10	5
< 15	20	8	4
15-40	10	4	2
40-200	5	2	1
> 200	2	0,8	0,4

та по Папаниколау. Затем при увеличении $\times 100$ производили световую микроскопию образца эякулята, при этом последовательно просматривали поля зрения и подсчитывали 200 сперматозоидов, которые классифицировали в две группы: морфологически нормальные и патологические. Основаниями для включения в последнюю группу были дефекты головки, шейки и средней части, хвоста и цитоплазматические капли, занимающие более половины пространства головки нормального сперматозоида. Нормальными морфологическими показателями считали содержание патологических форм сперматозоидов в спермограмме менее 30%.

До начала лечения пациенты соблюдали половой покой в течение 3 сут и сдавали эякулят, полученный путем мастурбации. Во время приема рифампицина пациенты воздерживались от половых контактов и по окончании курса повторно сдавали эякулят.

У всех оценивали спермограмму по полному комплексу параметров. Сравнительный анализ между тремя группами провели по наиболее манифестным признакам: объем эякулята, общее содержание спермиев, концентрация спермиев в 1 мл эякулята, процент морфологически дефектных спермиев и процент активно подвижных форм.

Наиболее безопасным считали метод, наименее угнетающе действующий на качество и количество эякулята. Эффективность оценивали по уменьшению пиоспермии. Достоверность отличий рассчитана по критерию χ^2 (Statistica 6).

Результаты

Наиболее важными для больных туберкулезом простаты являются уменьшение пиоспермии и сохранение фертильности, сделали акцент на этих двух параметрах. Сопоставление результатов представлено в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная динамика параметров спермограммы у пациентов при разных способах введения рифампицина

Показатели спермограмм	1-я группа, введение перорально (капсулы)				2-я группа, в/в капельное введение				3-я группа, ректальное введение			
	исходно	после лечения	разница абсолютная	разница в %	исходно	после лечения	разница абсолютная	разница в %	исходно	после лечения	разница абсолютная	разница в %
t разжижения	14,83	17,00	2,17	14,61	37,17	22,54	-14,63	-39,36	35,17	35,34	0,17	0,48
Объем	3,4	2,53	-0,87	-25,49	3,35	3,04	-0,31	-9,25	3,18	2,77	-0,41	-12,96
Вязкость	3,83	2,67	-1,16	-30,43	7,50	1,28	-6,22	-82,93	6,87	8,40	1,53	22,27
Концентрация, млн	35,83	28,67	-7,16	-20,00	83,79	40,93	-42,86	-51,15	86,18	62,13	-24,05	-27,9
Кол-во	116,13	74,03	-42,10	-36,25	280,69	115,42	-165,3	-58,88	256,84	172,1	-87,74	-33,0
Le	4,62	3,16	-1,46	-31,2	4,88	1,83	-3,05	-62,4	4,72	1,89	-2,83	-59,9
A+B, %	41,33	33,2	-8,13	-19,67	31,7	8,14	-23,57	-74,3	35,88	30,67	-5,21	-14,5
C, %	20,50	17,83	-2,67	-13,01	20,13	39,61	19,48	96,77	17,29	13,09	-4,20	-24,29
D, %	38,17	48,97	10,80	28,29	48,17	52,25	4,08	8,47	46,83	56,24	9,41	20,09
Нормальная форма, %	21,51	12,14	-9,11	-42,35	23,98	0,8	-23,18	-96,66	20,7	10,6	-10,1	-48,8
Патологическая форма, %	78,49	87,6	9,11	11,6	76,02	99,2	23,18	23	79,3	89,4	10,1	9,1

Количество лейкоцитов в 1 мл эякулята уменьшилось по окончании лечения в 1-й группе на 31,2%, во 2-й – на 62,4%, в 3-й – на 59,9%. Таким образом, санирующий эффект ректального и внутривенного капельного поступления рифампицина оказался одинаковым ($p > 0,05$), в то время как прием препарата перорально оказался менее действенным ($p < 0,05$).

Количество подвижных сперматозоидов (суммарно группы А и В) в 1-й группе уменьшилось на 19,7%, во второй – на 74,3%, в третьей – на 14,5%, что свидетельствует о более выраженном токсическом влиянии внутривенного капельного введения препарата. Различий между ректальным введением и приемом перорально в отношении подвижности сперматозоидов не установлено. Статистическая достоверность между 1-й и 2-й группами и между 2-й и 3-й группами высока ($p < 0,001$), между 1-й и 3-й группами отсутствует ($p > 0,005$).

При анализе частоты развития патологических форм сперматозоидов, что также является важным для репродуктивного здоровья, установлено, что наиболее токсичным было внутривенное введение рифампицина, а наименее – пероральное и ректальное, которые между собой различались несущественно, результаты представлены на рис.



Рис. Влияние разных способов введения рифампицина на частоту появления патологических форм сперматозоидов

Заключение

Согласно анализируемым параметрам, наиболее эффективными методами доставки рифампицина при лечении больных туберкулезом предстательной железы являются внутривенная капельная инфузия и введение лечебного коктейля в микроклизмах, различия между ними незначительны. Прием рифампицина перорально достоверно менее эффективен,

чем внутривенный и ректальный способы введения препарата. Наиболее безопасным в отношении морфологии, подвижности, количества и концентрации сперматозоидов являются пероральный и ректальный способы введения рифампицина. Суммируя полученные данные, пришли к выводу, что оптимальным по соотношению эффективности – безопасности методом доставки противотуберкулезных препаратов для больных туберкулезом предстательной железы является введение лечебного коктейля в микроклизмах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брижатыук Е. В., Кульчавеня Е. В., Баранчукова А. А. и др. Биопсия простаты в диагностике туберкулеза предстательной железы // Современные вопросы урологии, андрологии, репродуктивной медицины: материалы. – Новосибирск, 2008. – С. 56.
2. Камышан И. С. Руководство по туберкулезу урогенитальных органов. – Киев, 2003. – 212 с.
3. Кульчавеня Е. В., Неймарк А. И. Инфекционно-воспалительные заболевания простаты (монография) // Германия: Palmarium Academicum Publishing. – 2012. – 169 с.
4. Brizhatyuk E., Baranchukova A., Kulchavenya E. Transrectal ultrasound guided biopsies in diagnostics of prostate tuberculosis // Europ. Resp. J. – 2008. – Vol. 32, Suppl. 52, abs. 2446.
5. Kholobin D., Kulchavenya E., Brizhatyuk E. Prostate biopsy for diagnosis of prostate tuberculosis // ERS annual Congress, Amsterdam, 2011. – 496s – P. 2692.

REFERENCES

1. Brizhatyuk E.V., Kulchavenya E.V., Baranchukova A.A. et al. *Biopsiya prostaty v diagnostike tuberkuleza predstateinoy zhelezy. Sovremennye voprosy urologii, andrologii, reproduktivnoy meditsiny*. [Biopsy of prostate in diagnostics of prostate tuberculosis. Current questions of urology, andrology, reproductive medicine]. Novosibirsk, 2008, pp. 56.
2. Kamyshan I.S. *Rukovodstvo po tuberkulozu urogenitalnykh organov*. [Guidelines on genitourinary tuberculosis]. Kiev, 2003, 212 p.
3. Kulchavenya E. V., Neymark A. I. *Infektsionno-vospalitelnye zabolevaniya prostaty (monografiya)*. [Infectious inflammatory prostate diseases]. Germany, Palmarium Academicum Publishing, 2012, 169 p.
4. Brizhatyuk E., Baranchukova A., Kulchavenya E. Transrectal ultrasound guided biopsies in diagnostics of prostate tuberculosis. *Europ. Resp. J.*, 2008, vol. 32, suppl. 52, abs. 2446.
5. Kholobin D., Kulchavenya E., Brizhatyuk E. Prostate biopsy for diagnosis of prostate tuberculosis. *ERS annual Congress, Amsterdam, 2011*. 496s, pp. 2692.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна
ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза»,
доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник, руководитель отдела урологии,
профессор кафедры туберкулеза ФПК и ППВ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81-а.
Тел./факс: 8 (383) 203-79-89, 203-86-75.
E-mail: urotub@yandex.ru

Поступила 29.01.2014