

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРОСТАТЫ

[Е. В. Кульчавеня](#)^{1,2}, [А. В. Осадчий](#)¹, [С. Ю. Шевченко](#)^{1,2}

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Минздрава
России (г. Новосибирск)

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

С целью определения оптимального метода введения противотуберкулезных препаратов проведено открытое проспективное сравнительное исследование, 36 пациентов рандомизировали в 3 группы: 1-я группа получала рифампицин per os, 2-я — внутривенно капельно, 3-я — ректально. Наиболее безопасным считали метод, наименее угнетающе действующий на качество и количество эякулята. Эффективность оценивали по уменьшению пиоспермии. Установлено, что оптимальным методом доставки противотуберкулезных препаратов для больных туберкулезом предстательной железы является введение лечебного коктейля в микроклизмах.

Ключевые слова: туберкулез, простата, простатит, лечение, инфекции, антибиотики, рифампицин, урогенитальный, химиотерапия.

Кульчавеня Екатерина Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры туберкулёза ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза», рабочий телефон: 8 (383) 203-79-89, e-mail: urotub@yandex.ru

Осадчий Александр Владимирович — аспирант ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза», контактный телефон: 8 (383) 203-79-89

Шевченко Сергей Юрьевич — аспирант кафедры туберкулёза ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 203-78-25

Введение. Туберкулез, несмотря на положительные тенденции последнего времени, остаётся во многом нерешённой проблемой. В течение последних 15 лет туберкулез был основной причиной смерти среди взрослых от инфекционных заболеваний, и лишь в 2013 году он уступил лидирующие позиции ВИЧ/СПИД [1]. Среди внелегочных форм туберкулёза с начала века 40–56 % приходилось на урогенитальный туберкулез (УГТ), однако с 2008 года на лидирующие позиции вышел туберкулез костей и суставов [2]. Во всей Японии с 2000 по 2007 год было диагностировано 355 случаев УГТ, из них

нефротуберкулез — у 242-х пациентов, туберкулез мужских половых органов — у 90 [3]. П. И. Степанов с 1984 по 2008 год обследовал 467 мужчин больных туберкулезом половых органов [4]. У 372-х (79,7 %) пациентов обнаружил туберкулез скротальных органов, туберкулез простаты диагностировал у 398-ми больных (85,2 %); из них у 27-ми (5,8 %) — изолированный [4].

Туберкулез предстательной железы считается редким заболеванием, однако в действительности правильнее будет назвать его редко диагностируемым заболеванием. Подтверждают это положение факты 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 [5, 6].

Лечение туберкулеза мочеполовой системы имеет свои особенности в связи с худшим проникновением препаратов в паренхиму предстательной железы и невозможностью «закрыть» сформировавшиеся каверны простаты [7]. Для повышения насыщения паренхимы предстательной железы антибактериальными препаратами применялись фито- и энзимотерапия, локальное низкоинтенсивное лазерное излучение, лимфотропное введение противотуберкулезных препаратов, однако не оценено их влияние на качество эякулята [8, 10].

Цель исследования — определить эффективность и безопасность разных способов введения в предстательную железу основного противотуберкулезного препарата рифампицина.

Материал и методы. Для того, чтобы установить наиболее эффективный и безопасный в отношении фертильности метод введения рифампицина, было проведено открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование. В исследование включены 36 пациентов в возрасте от 32 до 60 лет (в среднем 38,9 года), которые были рандомизированы в 3 группы по 12 больных. Больные 1-й группы принимали 0,6 рифампицина в капсулах per os один раз в день после завтрака. Пациентам 2-й группы проводили внутривенные капельные инфузии 0,6 рифампицина, растворенного в 100 мл физиологического раствора в утренние часы. Больным 3-й группы рифампицин в дозе 0,6 вводили в лечебном коктейле, содержащем 20 мл 0,25 % новокаина и 2 мл димексида ректально также в утренние часы. Лечение проводили ежедневно в течение пяти дней.

Всем пациентам выполнялась развернутая спермограмма. Согласно рекомендациям ВОЗ эякулят должен быть получен после полового воздержания в течение 2-х — 7-ми суток. В нашем исследовании для получения более достоверных и сравнимых результатов был установлен одинаковый срок полового воздержания — 3-е суток. Материал для исследования был получен пациентом самостоятельно в изолированной комнате путем мастурбации и собирался в стерильную стеклянную емкость с широким горлышком. Доставка материала производилась при температуре 20–30 °С не позднее 60 мин после получения эякулята.

При первоначальной макроскопической оценке эякулята рассматривались 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 × 22 мм соответственно). Свежеприготовленный препарат оставляли на 1 мин для стабилизации. Исследование проводилось 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 $\times 10^6/\text{мл}$. Если число сперматозоидов составляло менее 15-ти, то разведение (эякулят : раствор) было 1 : 5, если 15–40, то разведение 1 : 10, если 41–200, разведение 1 : 20 и если более 200 сперматозоидов, то разводили 1 : 50. Все образцы, при анализе которых под микроскопом сперматозоидов обнаружено не было, подвергались центрифугированию $> 3000 \text{ g}$ в течение 15 мин с последующим повторным микроскопическим исследованием. Диагноз «азооспермия» 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. $\geq 20 \text{ }\mu\text{м с}$ при 20 °С, что примерно соответствует длине 4-х головок или половине длины хвоста сперматозоида);
- b — медленное и вялопоступательное движение;
- c — непоступательное движение ($\leq 5 \text{ }\mu\text{м с}$);
- d — неподвижные сперматозоиды.

Для анализа подвижности просматривали 200 сперматозоидов не менее чем в 5-ти 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) оценивались суммарно.

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

На 2-м этапе микроскопического исследования эякулята определяли концентрацию сперматозоидов в камере Горяева. Покровное стекло притирали до появления «радужности» — колец Ньютона, после чего в каждую из двух камер гемоцитометра переносили по 10 $\mu\text{л}$ 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-ти сперматозоидов на большой квадрат производили подсчет во всех 25-ти больших квадратах; при наличии от 10-ти до 40 сперматозоидов на большой квадрат — в 10-ти больших квадратах, а при наличии более 40 сперматозоидов — в 5-ти больших квадратах. Если сперматозоид находился на черте, разделяющей два соседних квадрата, его засчитывали только тогда, когда он находился на верхней или левой стороне исследуемого квадрата. Для того чтобы ошибки подсчета были приемлемо малы, производился двукратный подсчет 200 сперматозоидов.

Для морфологической классификации сперматозоидов производили окраску мазка

эякулята по Папаниколау. Затем при увеличении $\times 100$ производили световую микроскопию мазка 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-х суток 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 3-мя 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 6.0).

Результаты. Наиболее важным для больных туберкулезом простаты является уменьшение пиоспермии и сохранение фертильности, на этих двух параметрах мы сделали упор в настоящем исследовании.

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, saniрующий эффект ректального и в/в капельного поступления рифампицина оказался одинаковым ($P > 0,05$), в то время как прием препарата per os оказался менее действенным ($P < 0,05$).

Количество подвижных сперматозоидов (суммарно группы А и В) в 1-й группе уменьшилось на 19,7 %, во 2-й — на 74,3 %, в 3-й — на 14,5 %, что свидетельствует о более выраженном токсическом влиянии внутривенного капельного введения препарата. Различий между ректальным введением и приемом per os в отношении подвижности сперматозоидов не установлено. Статистическая достоверность между 1-й и 2-й группами и между 2-й и 3-й группами высокая ($P < 0,001$), 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.

Вывод. Таким образом, по анализируемым параметрам наиболее эффективным методом доставки противотуберкулезных препаратов для больных туберкулезом предстательной железы является внутривенная капельная инфузия и введение лечебного коктейля в микроклизмах, различия между ними незначительны. Прием рифампицина per os 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, мы пришли к выводу, что оптимальным по соотношению эффективность — безопасность методом доставки противотуберкулезных

препаратов для больных туберкулезом предстательной железы является введение лечебного коктейля в микроклизмах.

Список литературы

1. WHO Fact sheet N°104, Reviewed March 2014. — URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.
2. Туберкулез мочеполовой системы сегодня / И. И. Жукова, Е. В. Кульчавеня, Д. П. Холтобин [и др.] // Урология. — 2013. — № 1. — С. 13-16.
3. Nationwide survey of urogenital tuberculosis in Japan / K. Nakane, M. Yasuda, T. Deguchi [et al.] // Int. J. Urol. — 2014, Jul. — Vol. 14.
4. Степанов П. И. Структура поражения половых органов мужчин туберкулезом / П. И. Степанов // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 3. — С. 47-53.
5. Биопсия простаты в диагностике туберкулеза предстательной железы / Е. В. Брижатюк, Е. В. Кульчавеня, А. А. Баранчукова, М. Н. Щербань // Современные вопросы урологии, андрологии, репродуктивной медицины : материалы. — Новосибирск, 2008. — С. 56.
6. Камышан И. С. Руководство по туберкулезу уrogenитальных органов / И. С. Камышан. — Киев, 2003. — 212 с.
7. Кульчавеня Е. В. Инфекционно-воспалительные заболевания простаты : монография / Е. В. Кульчавеня, А. И. Неймарк. — Германия : Palmarium Academium Publishing, 2012. — 169 с.
8. Хомяков В. Т. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении полового туберкулеза у мужчин : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Т. Хомяков. — Новосибирск, 1995.
9. Возможность использования иммобилизованного протеолитического фермента имозимазы при туберкулезе / В. А. Краснов, Н. Н. Кожевников, В. Е. Белявский [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 1995. — № 3. — С. 22-25.
10. Ягафарова Р. К. Оценка эффективности комплексного лечения мочеполового туберкулеза / Р. К. Ягафарова, Р. В. Гамазков, О. А. Маничева // Проблемы туберкулеза. — 1998. — № 2. — С. 38-40.

FEATURES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH PROSTATE TUBERCULOSIS

E. V. Kulchavenya^{1,2}, A. V. Osadchiy¹, S. Y. Shevchenko^{1,2}

¹FBHE «Novosibirsk SRI of tuberculosis» of Ministry of Health (Novosibirsk c.)

²SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk c.)

Open prospective comparative research is conducted for the purpose of definition of optimum method of introduction of antituberculous preparations, 36 patients were divided into 3 groups: the 1st group received rifampicin per os, the 2nd — intravenously by drop infusion, the 3rd — rectal. The method which is least depressing quality and quantity of ejaculate was considered as the safest one. Efficiency was estimated on decrease of pyospermia. It is established that optimum method of delivery of antituberculous preparations at patients with tuberculosis of prostate is introduction of medical cocktail in microclysters.

Keywords: tuberculosis, prostate, prostatitis, treatment, infections, antibiotics, Rifampicinum, urogenital, chemotherapy.

About authors:

Kulchavenya Ekaterina Valeryevna — doctor of medical science, professor of tuberculosis chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», chief research officer, head of urology department at FBHE Novosibirsk SRI of tuberculosis of Ministry of Health, office phone: 8 (383) 203-79-89, e-mail: urotub@yandex.ru

Osadchy Alexander Vladimirovich — post-graduate student at FBHE «Novosibirsk SRI of tuberculosis» of Ministry of Health, contact phone: 8 (383) 203-79-89

Shevchenko Sergey Yuryevich — post-graduate student of tuberculosis chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 203-78-25

List of the Literature:

1. WHO Fact sheet N°104, Reviewed March 2014. — URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.
2. Tuberculosis of genitourinary system today / I. I. Zhukova, E. V. Kulchavenya, D. P. Kholtohin [etc.] // Urology. — 2013. — № 1. — P. 13-16.
3. Nationwide survey of urogenital tuberculosis in Japan / K. Nakane, M. Yasuda, T. Deguchi [et al.] // Int. J. Urol. — 2014, Jul. — Vol. 14.
4. Stepanov P. I. Structure of lesion of genitals of male tuberculosis / P. I. Stepanov // Tuberculosis and pulmonary diseases. — 2014. — № 3. — P. 47-53.
5. A prostate biopsy in diagnosis of tuberculosis of prostate / E. V. Brizhatyuk, E. V. Kulchavenya, A. A. Baranchukova, M. N. Shcherban // Modern questions of urology, andrology, genesial medicine: materials. — Novosibirsk, 2008. — P. 56.
6. Kamyshin I. S. Guidance on tuberculosis of urogenital organs / I. S. Kamyshan.— Kiev,

2003. — 212 P.

7. Kulchavenya E. V. Infectious and inflammatory diseases of prostate: monograph / E. V. Kulchavenya, A. I. Neymark. — Germany: Palmarium Academium Publishing, 2012. — 169 P.
8. Khomyakov V. T. Low-intensive laser radiation in complex treatment of sexual tuberculosis at men: theses. ... cand. of medical science / V. T. Khomyakov. — Novosibirsk, 1995.
9. Possibility of use of the immobilized proteolytic enzyme of imozimaza at tuberculosis / V. A. Krasnov, N. N. Kozhevnikov, V. E. Belyavsky [etc.] // tuberculosis Problems. — 1995. — № 3. — P. 22-25.
10. Yagafarova R. K. Assessment of efficiency of complex treatment of genitourinary tuberculosis / R. K. Yagafarova, R. V. Gamazkov, O. A. Manicheva // tuberculosis Problems. — 1998. — № 2. — P. 38-40.