

БОТУЛОТОКСИН А – ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВО ФТИЗИОУРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.Н. Тилляшайхов, З.Р. Рашидов, С.К. Алиджанов

*Республиканский специализированный научно-практический центр фтизиатрии и пульмонологии
Минздрава Республики Узбекистан, г. Ташкент*

BOTULINUM TOXIN-A – THE EXPERIENCE OF UROLOGICAL TUBERCULOSIS PATIENTS TREATMENT

M.N. Tyllashaykhov, Z.R. Rashidov, S.K. Alydzhanov

Представлены результаты лечения внутривезикулярными инъекциями ботулотоксина А (препарат Neuronox®) 16 пациенток с туберкулезом мочевых путей с симптомами нижних мочевых путей, у которых, несмотря на прием четырех противотуберкулезных препаратов в течении 3–4 месяцев и антихолинэргическую терапию тропием хлоридом в течение одного месяца, не удалось достичь увеличения емкости мочевого пузыря. Частота суточных мочеиспусканий составляла у них в среднем $32,8 \pm 2,7$ раза, функциональная емкость мочевого пузыря – $56,0 \pm 9,3$ мл. Индекс QoL был в среднем равен $5,40 \pm 0,13$, балл I-PSS – $30,0 \pm 1,6$. Через 4 недели после начала лечения частота мочеиспусканий сократилась до $10,0 \pm 0,3$ раза в сутки, функциональная емкость мочевого пузыря увеличилась до $196,0 \pm 28,8$ мл. Положительная динамика отразилась на результатах тестов оценки симптомов мочевых путей и качества жизни. Индекс I-PSS составил $10,6 \pm 0,9$, а QoL – $2,20 \pm 0,11$. Остаточной мочи ни в одном случае не наблюдалось. У 12 пациенток, обследованных через год, емкость мочевого пузыря превышала 200 мл, а частота мочеиспусканий в сутки не превышала 8–10 раз.

Полученные предварительные результаты показали выраженный клинический эффект от внутривезикулярных инъекций ботулотоксина А (препарат Neuronox®) и улучшение качества жизни больных туберкулезом мочевых путей при неэффективности ранее проводимой холинэргической терапии на фоне приема противотуберкулезных препаратов. При проведении внутривезикулярных инъекций ботулотоксина А выраженных осложнений и побочных реакций не отмечено.

Ключевые слова: ботулотоксин А, туберкулез мочевых путей, симптомы нижних мочевых путей

Are presented the results of intravesical botulinum toxin-A injections (Neuronox®) in 16 patients with tuberculosis of the urinary tract with lower urinary tract symptoms, which despite taking four anti-TB drugs for 3–4 months, and trospium chloride antiholinergic therapy during one month, there was no increase in the bladder capacity. The patients daily frequency of urination amounted to $32,8 \pm 2,7$ times. Functional bladder capacity was $56,0 \pm 9,3$ ml. QoL index was $5,40 \pm 0,13$. I-PSS score was $30 \pm 1,6$. Evaluating the effectiveness of treatment after 4 weeks showed that the frequency of urination decreased to $10,0 \pm 0,3$ times a day, functional bladder capacity increased to $196,0 \pm 28,8$ ml. Positive dynamics is reflected in the results of tests assessing urinary tract symptoms and quality of life. Index I-PSS was $10,6 \pm 0,9$ and QoL – $2,20 \pm 0,11$. Residual urine in any case was not observed. 12 patients surveyed in a year exceed the bladder capacity of 200 ml, and the frequency of urination at night did not exceed 8–10.

Obtained preliminary data showed a pronounced clinical effect of intravesical injection of botulinum toxin A (Neuronox®) and improving the quality of life of patients with tuberculosis of the urinary tract after failure of previously conducted antiholinergic therapy in patients receiving anti-TB drugs. During intravesical injection of botulinum toxin A pronounced complications and adverse reactions not observed.

Keywords: botulinum toxin A, tuberculosis of the urinary tract, lower urinary tract symptoms.

Введение

При туберкулезе мочевыводящих путей учащенное и болезненное мочеиспускание связано в основном с возникновением рассеянных очагов воспаления, специфических туберкулезных язв, грануляций, уменьшением объема мочевого пузыря (МП) в результате частичного замещения детрузора рубцовой тканью [6, 8]. При туберкулезе мочевыводящих путей специфическое воспаление в МП выявляют в 10–45,6% случаев, а крайняя степень сморщивания встречается в 5–13% [3, 4, 10, 15].

Вместе с тем дизурия может быть и следствием длительного воздействия специфической инфекции на нейрорецепторный аппарат мочевого пузыря [1, 2, 5], при этом могут наблюдаться и другие симптомы нижних мочевых путей (СНМП).

В настоящее время антихолинергические препараты достаточно широко применяют для увеличения резервуарной функции МП [7, 9]. Вместе с тем их эффективность нередко оставляет желать лучшего. С целью улучшения качества жизни пациентов в последнее время предложен ряд оперативных пособий, направленных на повреждение автономной иннервации или удаление патологически измененных тканей. Однако, как показали последующие исследования, они не оправдали ожиданий: отмечены их низкая эффективность, наличие ряда осложнений [16, 18].

Таким образом, существует настоятельная необходимость в обосновании и разработке более эффективных методов и подходов к лечению симптомов нижних мочевых путей у больных мочеполювым туберкулезом.

В настоящее время в литературе имеются публикации о применении ботулотоксина в урологической практике. Он используется в лечении гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП), детрузорно-сфинктерной диссинергии. Показана эффективность и безопасность инъекций ботулотоксина в лечении нейрогенного недержания мочи [11, 12, 13]. Имеется опыт внутридетрузорных инъекций ботулотоксина при лечении интерстициального цистита [14]. Использование ботулотоксина при ГАМП, детрузорно-сфинктерной диссинергии побудило нас изучить эффективность и безопасность ботулотоксина в профилактике и коррекции «малого» мочевого пузыря при туберкулезе мочевых путей. При внутримышечной инъекции ботулотоксина имеют место два эффекта: прямое ингибирование α -мотонейронов на уровне нервно-мышечного синапса и ингибирование γ -мотонейронного холинергического синапса на интрафузальном волокне. Клинически это проявляется в выраженном расслаблении инъектированных мышц и значительном уменьшении боли в них. Проявление клинического эффекта сохраняется на период 9–12 месяцев и требует повторных инъекций. Данных по применению ботулотоксина А для увеличения емкости мочевого пузыря при туберкулезе мочевых путей мы в литературе не нашли.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения «малого» мочевого пузыря при туберкулезе мочевых путей с обоснованием применения внутривезикулярных инъекций ботулотоксина А.

Материал и методы исследования

Работа основана на обследовании 16 пациенток, больных туберкулезом почек и туберкулезом мочевого пузыря с СНМП, у которых, несмотря на прием четырех противотуберкулезных препаратов в течение 3–4 месяцев и антихолинолитическую терапию тропием хлоридом в течение одного месяца, не удалось добиться увеличения емкости мочевого пузыря. Комплексное обследование выявило у всех пациенток наличие туберкулезного папиллита и язвенно-эрозивного поражения слизистой мочевого пузыря. Возраст больных составил от 18 до 58 лет, давность заболевания – от 10 до 36 месяцев. Комплекс обследования состоял из клинических, лабораторных, рентгенологических, ультразвуковых, эндоскопических методов исследования. Подробно учитывали жалобы больных, совместно с ними заполняли карту международной системы суммарной оценки симптомов нижних мочевых путей (I-PSS и QOL). Степень функциональных нарушений считали легкой при сумме баллов, не превышающей 7, умеренной – от 8 до 19 и тяжелой – от 20 до 35. Суточный ритм спонтанных мочеиспусканий регистрировали путем заполнения дневника, в котором отражали количество мочеиспусканий и объем одномоментно выделенной мочи. Исследование проведено с соблюдением протоколов этических норм, принятых в Республике Узбекистан.

Инъекции ботулотоксина А (препарат Neuronox®) в дозе 200 ЕД проводили с помощью эндоскопической иглы через цистоскоп № 22Ch фирмы Karl Storz в заднюю стенку мочевого пузыря выше межмочеточниковой складки. В каждую точку вводили по 10 ЕД ботулотоксина А.

Критериями эффективности лечения после инъекций ботулотоксина А служили снижение частоты суточных мочеиспусканий, увеличение функциональной емкости мочевого пузыря, улучшение показателей I-PSS и QOL. Обследование больных проводили до лечения, через 30 суток после инъекций и в динамике, перед выпиской. У 12 пациенток обследование проведено также через 12 месяцев, остальные четверо выбыли из исследования из-за смены места жительства.

Результаты исследования

У всех обследованных больных в начале лечения наблюдали выраженную лейкоцитирию и эритроцитирию. Микобактерии туберкулеза были выделены из мочи у двух больных. При контрольном исследовании мочи через два месяца на фоне проведения специфической химиотерапии интенсивность лейкоцитирии значительно снизилась, эритроцитирию не отмечали, микобактерии туберкулеза выявлены не были.

Частота суточных мочеиспусканий у обследованных больных составляла в среднем $32,8 \pm 2,7$ раза, функциональная емкость мочевого пузыря – $56,0 \pm 9,3$ мл. Индекс QOL в среднем был равен $5,40 \pm 0,13$, балл I-PSS – $30,0 \pm 1,6$.

При контрольной цистоскопии через два месяца, на фоне приема противотуберкулезных препаратов, отмечено рубцевание и заживление язв и эрозий, однако сохранялась малая емкость мочевого пузыря ($68,0 \pm 10,4$ мл), достаточно выраженные СНМП.

Выраженных осложнений и побочных реакций после внутрипузырных инъекций ботулотоксина А не наблюдали. У всех больных в первые сутки отмечали небольшую гематурию, которая проходила самостоятельно и не требовала дополнительных мероприятий. Только у двух пациенток появилась мышечная слабость в ногах на вторые сутки после внутрипузырных инъекций, которая самостоятельно прошла через три дня и не потребовала дополнительных мероприятий.

Через 7–10 дней все пациентки стали отмечать снижение выраженности симптомов нижних мочевых путей. Оценка эффективности лечения через 30 дней показала, что частота мочеиспусканий сократилась до $10,0 \pm 0,3$ раза в сутки ($p < 0,05$), функциональная емкость мочевого пузыря увеличилась до $196,0 \pm 28,8$ мл ($p < 0,05$). Положительная динамика отразилась на результатах тестов оценки симптомов мочевых путей и качества жизни. Индекс I-PSS составил $10,6 \pm 0,9$ ($p < 0,05$) и QOL – $2,20 \pm 0,11$. Остаточной мочи ни в одном случае не наблюдалось.

У 12 пациенток, обследованных через год, емкость мочевого пузыря превышала 200 мл, а частота мочеиспусканий в сутки не превышала 8–10 раз.

Обсуждение

Для туберкулезного и посттуберкулезного цистита характерны выраженные клинические проявления в виде симптомов нижних мочевых путей и морфологические изменения мочевого пузыря [2, 4, 9].

Основной группой лекарственных средств, применяемых для лечения детрузорной гиперактивности, являются холинолитические препараты [7]. Вместе с тем их недостаточный лечебный эффект (24–39%) и частые побочные реакции (47–57%) служат серьезным основанием для отмены этих препаратов [17]. Следует отметить, что в наше исследование были отобраны больные, которые ранее получали холинолитические препараты без особо выраженного клинического эффекта, что, собственно, и явилось одним из мотивов для проведения данной работы.

Как показали предварительные результаты, после внутрипузырных инъекций ботулотоксина наблюдается выраженная положительная динамика в виде увеличения резервуарной емкости мочевого пузыря и улучшения качества жизни паци-

ентов. Отмеченное побочное действие в виде мышечной слабости не требовало какой-либо медикаментозной коррекции.

Считается, что при использовании ботулотоксина в лечении ГАМП и детрузорно-сфинктерной диссинергии клинический эффект сохраняется на период 9–12 месяцев и необходимы его повторные введения. В наших наблюдениях в отдаленном периоде повторных инъекций не потребовалось. Это связано, на наш взгляд, со стабилизацией активности туберкулеза мочевых путей на фоне длительного применения противотуберкулезных препаратов и с прерыванием патологической нейрорефлекторной цепи.

Таким образом, проведенные исследования показывают высокую эффективность и безопасность внутрипузырных инъекций ботулотоксина А (Neurotox®) в лечении «малого» мочевого пузыря при туберкулезе мочевых путей и профилактике развития туберкулезного микроцистиса. Вместе с тем данный метод в настоящее время не должен, на наш взгляд, рассматриваться как полная альтернатива другим существующим методам лечения ГАМП при туберкулезе мочевых путей и требует дальнейшего изучения. Одним из ключевых моментов достижения высокой эффективности для данного вмешательства является тщательный отбор пациентов.

Накопленный нами небольшой опыт позволяет определить следующие показания для внутрипузырных инъекций ботулотоксина при туберкулезе мочевых путей:

- стабилизация туберкулезного воспаления в мочевых путях (почках и мочевом пузыре);
- сохранение СНМП, несмотря на проведенный курс антихолинолитической терапии в течение не менее одного месяца на фоне приема противотуберкулезных препаратов;
- функциональная емкость мочевого пузыря не менее 50,0 мл.

Противопоказанием для применения этого вида лечения является наличие рубцового замещения стенки мочевого пузыря (т. н. «истинный микроцистис»).

Выводы

1. Полученные данные показали выраженный клинический эффект от внутрипузырных инъекций ботулотоксина А (препарат Neurotox®) и улучшение качества жизни больных туберкулезом мочевых путей при неэффективности ранее проводимой холинолитической терапии на фоне приема противотуберкулезных препаратов.
2. При проведении внутрипузырных инъекций ботулотоксина А (препарат Neurotox®) в дозе 200 ЕД осложнений и выраженных побочных реакций не наблюдается.
3. Для определения возможностей и уточнения показаний и противопоказаний к применению данного метода необходимы его дальнейшее углубленное исследование и оценка у большего числа пациентов.

Литература

1. Даренков А.Ф., Балчий-Оол Д.К. Рефлексотерапия цисталгии // Урол. и нефрол. – 1982. – № 1. – С. 32-37.
2. Камышан И.С., Погребинский В.М. Туберкулез мочевых органов. – Киев: Здоровье, 1987. – 197 с.
3. Кульчавеня Е.В. Посттуберкулезная цисталгия // Урол. и нефрол. – 1995. – № 4. – С. 47-50.
4. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В. Туберкулез мочевого пузыря: диагностика и лечение // Урология. – 2006. – № 3. – С. 61-66.
5. Лосев Н.А., Новиков А.И., Вахмистрова Т.И. Патогенез и лечение нейрогенной дисфункции мочевого пузыря при нефротуберкулезе // Материалы 11-го Всерос. съезда врачей-фтизиатров. – СПб., 1992. – С. 195.
6. Начанкар Р.К. Туберкулез мочевого пузыря. // Урол. и нефрол. – 1985. – № 5. – С. 16-18.
7. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. – М.: МЕД пресс-информ, 2003. – 160 с.
8. Соловьева И.П. Патологическая анатомия туберкулеза мочеполовой системы // Туберкулез мочеполовой системы: рук-во для врачей / под ред. Т.П. Мочаловой. – М.: Медицина, 1993. – С. 26-39.
9. Тарасенко Л.Ю., Одинец В.С., Уртенев Р.Х. Применение М-холиноблокаторов в комплексной терапии туберкулеза мочевого пузыря // Туберкулез в России – год 2007: материалы Российского съезда фтизиатров. – Москва, 2007. – С. 334-335.
10. Ягафарова Р.К., Вахмистрова Т.И. Туберкулез почек, мочеточников и мочевого пузыря // Внелегочный туберкулез / под ред. А.В. Васильева – СПб., 2002. – С. 276-289.
11. Guzman S., Honeck P., Weiss J. et al. Botulinum toxin injection for neurogenic and no neurogenic bladder dysfunction // Arch. Esp. Urol. – 2005. – Vol. 58. – N. 7. – P. 651-655.
12. Hikita K., Honda M., Kawamoto B., et al. Botulinum toxin type A injection for neurogenic detrusor overactivity: clinical outcome in Japanese patients // Int. J. of Urology. – 2013. – Vol. 20. – N. 1. – P. 94-99.
13. Ho M.H., Lin L.L., Haessler A.L., Bhatia N.N. Intravesical injection of botulinum toxin for the treatment of overactive bladder // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 17. – N. 5. – P. 512-518.
14. Karsenty G., Corcos J., Schurch B. Urological applications of botulinum toxins // Prog. Urol. – 2006. – Vol. 16. – N. 3. – P. 263-274.
15. McAleer S.J., Johnson C.W., Johnson W.D. Genitourinary Tuberculosis. // Campbell-Walsh Urology. – 9th ed. / Editor-in-chief A.J. Wein; editors L.R. Kavoussi, A.C. Novick, A.W. Partin, C.A. Peters. – Philadelphia: W.B. Saunders, 2007. – P. 436-447.
16. Skutil V., Obsitnik M. Persistent tuberculosis cystitis: the most common indication for nephrectomy in the management of urogenital tuberculosis // Eur. Urol. – 1987. – Vol. 13. – N. 1-2. – P. 57-61.
17. Toozs-Hobson P., Latthe P. Critical evaluation of the efficacy and safety of anticholinergics in overactive bladder // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 6. – N. 5. – Suppl. 7. – P. 425-431.
18. Wong S.H., Lau W.J., Poon G.P. The surgical management of nonfunctional tuberculous kidneys // J. Urol. (Baltimore). – 1984. – Vol. 131. – N. 2. – P. 297-301.

Сведения об авторах

Тилляшайхов Мирзаголиб Нигматович – директор Республиканского специализированного научно-практического центра фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан, доктор медицинских наук, профессор

Тел. (факс): + 99 (871) 278-04-70

e-mail: tmitza58@mail.ru

Рашидов Зафар Рахматуллаевич – заместитель директора по науке Республиканского специализированного научно-практического центра фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан, доктор медицинских наук,

Адрес: Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Буюк Ипак Йули, д. 326А.

Тел. (факс): + 99 (871) 278-04-70, + 99 (890) 175-51-73

e-mail: dr-zrr@mail.ru

Алиджанов Сарвар Кашипович – ассистент кафедры фтизиатрии Ташкентского института усовершенствования врачей, старший научный сотрудник отделения урогенитального туберкулеза Республиканского специализированного научно-практического центра фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан

Тел. +99 (893) 377-03-03

e-mail: Al-sarvar@mail.ru