

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Е.П. Гнатко, В.Е. Юкало

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Резюме

У статті наведені результати досліджень клініко-імунологічних характеристик у жінок із безпліддям, яке обумовлено генітальним туберкульозом. Встановлено, що на формування й перебіг патологічного процесу впливають тривалість і локалізація інфекції, а також своєчасність і комплексність діагностики.

Ключові слова

Генітальний туберкульоз, безпліддя, цитокіни.

Одной из составляющих проблемы внелегочного туберкулеза является туберкулез половых органов у женщин. Важность этой проблемы обусловлена тем, что генитальный туберкулез влияет на состояние репродуктивного здоровья, являясь одной из причин женского бесплодия.

По данным различных авторов, поражение половых органов среди внелегочных форм туберкулеза составляет от 0,8 до 14,5% [1]. Удельный вес туберкулеза гениталий среди хронических воспалительных заболеваний женских половых органов составляет 12-15%, а в группе женщин с бесплодием — 10-25% [1, 2].

Проблема бесплодного брака продолжает оставаться наиболее актуальной в современной медицине, представляя не только медицинскую, но и особую социальную значимость.

Влияние генитального туберкулеза на репродуктивную функцию женщин остается одной из самых сложных диагностических и реабилитационных задач в системе оказания медицинской помощи [3, 4]. В связи с особенностями течения туберкулеза гениталий специфическое поражение своевременно

© Е.П. Гнатко, В.Е. Юкало

выявляется лишь у 10-15% женщин и часто является случайной находкой во время операции.

Отсутствие единого стандарта обследования женщины с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов и бесплодием, включающего диагностические исследования на туберкулез, значительно снижает возможности своевременного установления диагноза и назначения лечения в плане сохранения репродуктивной функции.

Для туберкулеза гениталий бесплодие является характерным симптомом и встречается часто при трубно-перитонеальном бесплодии — наиболее распространенном варианте женского бесплодия. Туберкулезный процесс в 90-95% случаев локализуется в маточных трубах. Учитывая наибольшую распространенность трубно-перитонеального бесплодия, в том числе и ассоциированного с туберкулезом гениталий, в диагностическом процессе важная роль отводится методам оценки состояния маточных труб. Гистеросальпингография — рентгенологическое исследование матки и маточных труб, остается методом исследования первой линии для определения тактики ведения пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. В случаях высокого риска нали-



чия патологии маточных труб показано выполнение лапароскопии с визуальным осмотром брюшной полости на предмет патогномичных признаков туберкулеза, а также забора материала для бактериологического и гистологического исследований [5].

Патогенез туберкулеза отличается от других инфекционных болезней своей высокой вариабельностью, продолжительностью периода между заражением и его клиническими проявлениями. Реактивация туберкулеза может произойти под влиянием неблагоприятных факторов, включая и заболевания, приводящие к иммуносупрессивному эффекту (СПИД, системные гематологические и онкологические заболевания), а также хронический стресс, голод и т.д. [6]. К тому же инкубационный период туберкулеза внелегочной локализации более длинный. Продолжительность инкубационного периода зависит в том числе и от состояния иммунореактивности, которая определяет темпы развития чувствительности к туберкулезной инфекции.

На сегодня признано ведущее значение клеточно-го звена в развитии протективного иммунитета при туберкулезе. Основная роль при этом принадлежит Т-лимфоцитам, полиморфноядерным лейкоцитам, моноцитам и макрофагам [7]. Адекватный противотуберкулезный иммунитет связан преимущественно с Т-хелперами 1-го типа (Th1), повышением уровня провоспалительных цитокинов. Клетки Th2 продуцируют противовоспалительные цитокины, способствуя продукции В-клетками иммуноглобулинов [7]. Иммунный статус больных туберкулезом отличается выраженной депрессией клеточного звена иммунитета со снижением общего уровня лимфоцитов, Т-лимфоцитов, снижением CD4, иммунорегуляторного коэффициента CD4/CD8, а также имеет место значительное угнетение их функциональной активности. Активация гуморального звена иммунитета на фоне умеренного угнетения Т-системы, нарушения функции макрофагов свидетельствует о прогрессировании туберкулезного процесса или его хронизации [8].

Иммунный ответ при внелегочных локализациях изучен не так полно, хотя в имеющихся исследованиях отмечены явления вторичного иммунодефицита. В последние годы ведется много экспериментальных и клинических исследований по изучению цитокинового статуса в зависимости от формы, характера и особенностей течения туберкулеза [7, 9], но количество работ в этом направлении при генитальном туберкулезе крайне ограничено.

Цель работы — оценка клинико-иммунологических характеристик у пациенток репродуктивного возраста с бесплодием туберкулезной этиологии.

Материалы и методы

Проведено обследование 56 женщин репродуктивного возраста (от 28 до 39 лет) с бесплодием, обусловленным туберкулезом гениталий.

Специфическая природа патологического процесса подтверждена у 21 (37,5%) — гистологически, 35 (62,5%) — клинико-рентгенологически.

Клинические методы обследования включали изучение анамнеза, определение начала и особенностей течения заболевания, предварительное обследование и лечение. При изучении анамнеза выяснялось состояние менструальной функции, уточнялся возраст начала первой менструации, установления менструального цикла и его особенности в течение жизни женщины. Анамнез репродуктивной функции включал данные о беременностях, которые закончились абортами, родами, самопроизвольными выкидышами; уточнялось их количество, особенности течения беременности, характер оперативных вмешательств и характер возможных осложнений. Гинекологический анамнез отражал все перенесенные заболевания, оперативные вмешательства на гениталиях, диагностические и лечебные процедуры. Соматический анамнез содержал данные о наличии и характере соматической патологии у пациентки.

Кроме общего клинического обследования проводилось специальное гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза для определения состояния матки и придатков, проводилась обзорная рентгенография органов малого таза, гистеросальпингография, а также гистероскопия и диагностическая лапароскопия.

Диагностическим материалом для проведения бактериологического анализа на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) методом микроскопии и посева на питательные среды явились менструальная кровь, биоптаты эндометрия, взятые при проведении гистероскопии, и операционный материал, полученный при лапароскопических операциях. Всем пациенткам были проведены туберкулиновые пробы.

Иммунологическое обследование включало исследование фонового уровня цитокинов в периферической крови пациенток, который оценивался по уровню провоспалительных (ИЛ-2, ФНО- α , ИФН- γ) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов с помощью иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью прикладных программ Exel 97, Statistica в операционной среде Microsoft Windows 98. Достоверность уровней разниц сопоставимых величин оценивали с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст обследованных составил $34,2 \pm 1,1$ года. В анамнезе у пациенток были указания на наличие перенесенных ранее заболеваний легких (у 7-12,5%), мочеполовой систе-

мы (у 5-8,9%), кожи (у 3-5,4%) специфической этиологии, контакт с туберкулезным больным (у 18-32,1%).

Среди обследованных 25 (44,6%) пациенток имели нарушения менструальной функции: меноррагия (16,0%), олигоменорея (20,0%), аменорея (первичная — 16,0% и вторичная — 20,0%), альгодисменорея (16,0%) и предменструальный синдром (12,0%). Удельный вес и характер нарушений менструальной функции представлены на рис. 1.

У пациенток с подтвержденным генитальным туберкулезом первичное бесплодие отмечено у 24 (42,9%), вторичное — у 32 (57,1%). При оценке данных анамнеза установленная длительность первичного бесплодия составляла в среднем $6,7 \pm 0,9$ года, вторичного — $4,3 \pm 0,7$ года.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) имели место у 46 (82,1%). Амбулаторное и стационарное лечение по поводу ВЗОМТ пациентки проходили неоднократно и без существенного улучшения. Основным ведущим симптомом при этом у большинства пациенток (73,9%) оставался болевой синдром.

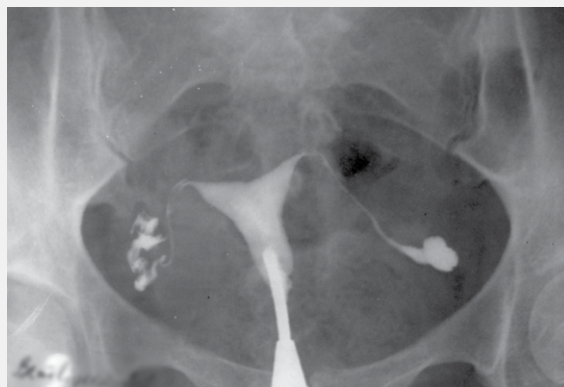
В процессе обследования гистеросальпингография (ГСГ) была выполнена 36 (64,3%) пациенткам. При оценке результатов ГСГ специфические рентгенологические признаки поражения маточных труб (симптомы «четок», «булавы») и матки (Т-образная форма полости матки, внутриматочные синехии) отмечены у 21 (58,3%). Непроходимость одной или обеих маточных труб наблюдалась у 13 (61,9%) пациенток. Кальцинаты брюшной полости по ГСГ отмечались у 6 (28,6%) пациенток.

Гистероскопия была проведена 7 (19,4%) пациенткам. При гистероскопии синехии в матке были обнаружены у 4 (57,1%).

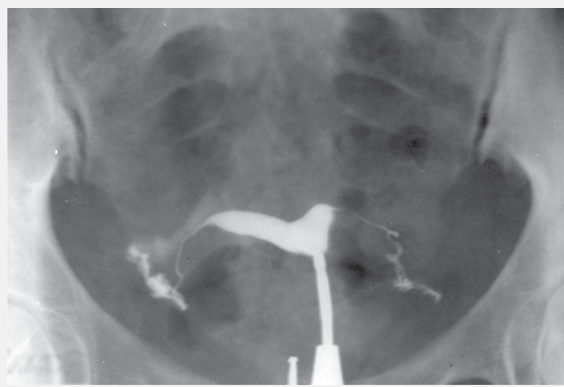
Диагностическая лапароскопия была выполнена 24 (42,9%) пациенткам. По результатам лапароскопии различная степень спаечного процесса отмечена у 13 (54,2%). Наличие туберкулезных элементов на различных стадиях развития (от мел-

Рисунок 2.

Больная В. Туберкулез гениталий. ГСГ



Больная Т. Туберкулез гениталий. ГСГ

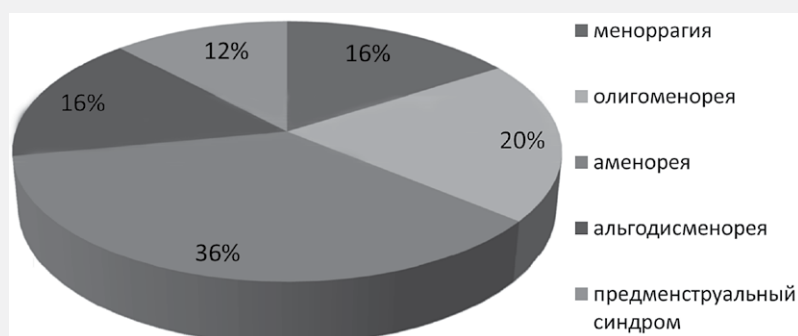


ких высыпаний до очагов некроза) отмечено у 5 (38,5%). При рубцово-спаечных изменениях выявлялись маточные трубы бледного цвета, часто деформированные за счет перитубарных спаек. При асцитической форме тазово-абдоминального туберкулеза отмечалось наличие серозного или серозно-геморрагического экссудата. Полученная свободная жидкость подвергалась бактериологическому, цитологическому и иммунологическому исследованию. Положительный бактериологический результат получен при исследовании экссудата брюшной полости в 6 (46,2%) случаях. Положительный результат цитологического исследования (в экссудате выявлены эпителиоидные клетки, лимфоциты, нейтрофилы, реже — эозинофилы) получен у 30,8% пациенток.

По результатам исследований было установлено, что среди обследованных 41 (73,2%) пациентка не имела бактериовыделения (БК-): 31 (75,6%) — с туберкулезным поражением маточных труб, 10 (24,4%) — эндометрия. В 15 (26,8%) случаях при микробиологическом об-

Рисунок 1.

Удельный вес и характер нарушений менструальной функции у обследованных женщин



Таблица

Цитокиновый профиль у женщин с туберкулезом гениталий в зависимости от бактериовыделения, М±m, пг/мл

Цитокины, пг/мл	Пациентки с БК(-), n=41	Пациентки с БК(+), n=15
IL-1α	12,4±0,4	21,1±0,7*
IFN-γ	23,4±0,5	31,6±0,6*
TNF-α	18,7±0,4	27,6±0,5*
IL-4	36,1±0,6	46,7±0,8*
IL-10	26,4±0,4	43,9±0,6*

Примечание: * — указана вероятность $p < 0,05$ между группами.

следования были выявлены микобактерии (БК+): у 11 (73,3%) — при поражении маточных труб и у 4 (26,7%) — эндометрия.

Комплексная оценка результатов туберкулиновых проб свидетельствовала о высокой информативности пробы Манту у пациенток с туберкулезом гениталий. Средний инфильтрат при пробе Манту составил $15,35 \pm 0,53$ мм.

Наиболее частыми признаками специфической патологии гениталий были боль в нижних отделах живота, нарушения менструальной функции, наличие периодов субфебрильной температуры, неэффективность предыдущего лечения воспалительного процесса гениталий.

Результаты иммунологического обследования женщин в зависимости от бактериовыделения (табл.) показали, что женщины со специфическим процессом имели высокий уровень как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. У больных с положительными результатами БК уровни цитокинов были выше, чем у женщин с отрицательными результатами БК.

Итак, наиболее частым вариантом поражения туберкулезом гениталий у женщин являются маточные трубы, что и обуславливает трубное бесплодие. Вторым фактором является выраженный спаечный процесс, поражение брюшины.

Генитальный туберкулез является также одним из этиологических факторов, который вызывает маточные синехии.

Признаками иммуносимптоматики туберкулеза гениталий является дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Анализируя полученные данные, следует отметить, что туберкулез гениталий сопровождается существенными сдвигами репродуктивного здоровья женщин, обуславливает развитие бесплодия как ведущего и нередко единственного признака туберкулеза гениталий, а также синдрома тазовых болей.

Условиями для развития бесплодия являются поражение маточных труб (трубно-перитонеальный фактор), поражение эндометрия (маточный фактор), хроническая ановуляция (эндокринный фактор).

Болевой синдром обусловлен спаечным процессом в малом тазу, вовлечением нервных окончаний, склерозом сосудов, гипоксией тканей.

Нарушения менструальной функции различного характера вносят свою долю в сложную неоднозначную клиническую картину генитального туберкулеза.

Выводы

1. Туберкулез гениталий является одной из основных причин женского бесплодия.
2. Клинические проявления генитального туберкулеза, обуславливающего бесплодие женщины, зависят от длительности течения основной патологии, локализации и характера специфического процесса.
3. Иммунологический статус пациентки с бесплодием туберкулезной этиологии связан с активностью процесса и бактериовыделением.
4. Проведение комплексного клинико-лабораторного исследования для установления этиологии бесплодия позволяет уточнить не только этиологический фактор, но и локализацию, характер и форму специфического процесса для своевременного и адекватного лечения.

Надійшла до редакції 25.12.2015 р.

Список использованной литературы

1. Кульчавеня Е.В. Современные тенденции эпидемической ситуации по внеторакальному туберкулезу / Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснов, С.Н. Скорняков // Туберкулез. — 2013. — № 12. — С. 34-38.
2. Яковлева А.А. Особенности диагностики генитального туберкулеза у женщин с первичным бесплодием / А.А. Яковлева // Сибирское медицинское обозрение. — 2011. — № 6. — С. 90-94.
3. Корнилова З.Х. Проблемы своевременной диагностики туберкулеза женских половых органов / З.Х. Корнилова, О.В. Макаров, О.В. Демикова // Туберкулез. — 2011. — № 3. — С. 49-51.
4. Щербань М.Н. Туберкулез половых органов у мужчин и женщин. Репродуктивная функция больного туберкулезом / М.Н. Щербань // Пробл. туберкулеза. — 2008. — № 9. — С. 3-5.
5. Sharma J.B. Laparoscopic findings in female genital tuberculosis / J.B. Sharma, K.K. Roy, M. Pushparaj // Arch. Gynaecol. Obstet. — 2008. — Vol. 278. — P. 359-364.
6. Гарбуз А.Е. Современное состояние проблемы по внелегочному туберкулезу // Проблемы туберкулеза. — 2008. — № 2. — С. 32-33.
7. Handzel Z.T. Increased Th1 and Th2 type cytokine production in patients with active tuberculosis / Z.T. Handzel, V. Barac, Y. Altman et al. // Isr. Med. Assoc. J. — 2007. — Vol. 9, № 6. — P. 479-483.
8. Ghosh K. Tuberculosis and female reproductive health / K. Ghosh, J.R. Chowdhury // J. Postgrad. Med. — 2011. — Vol. 57, № 4. — P. 307-313.
9. Скрыгина Е.М. Современные подходы к диагностике туберкулеза женских половых органов / Е.М. Скрыгина, О.А. Пересада, И.И. Солонко // Медицинская панорама. — 2013. — № 9. — С. 18-23.