

ДИАГНОСТИКА РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

С. И. КАЮКОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА, Н. Л. КАРПИНА, О. В. ДЕМИХОВА

DIAGNOSIS OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN WOMEN WITH RESPIRATORY ORGAN TUBERCULOSIS

S. I. KAYUKOVA, I. A. VASILYEVA, N. L. KARPINA, O. V. DEMIKHOVA

ФБГУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

Приведено описание наиболее частых нарушений репродуктивного здоровья женщин, больных активным туберкулезом органов дыхания, в период их пребывания в стационаре. Токсическое влияние туберкулезной инфекции и длительный прием химиопрепаратов способствуют развитию ряда заболеваний женской половой сферы (воспалительные заболевания наружных и внутренних половых органов, нарушение менструального цикла), которые необходимо корректировать с помощью специализированного лечения и регуляции менструального цикла. Своевременная, рационально подобранная химиотерапия является профилактикой развития генитального туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, репродуктивное здоровье, воспалительные заболевания наружных и внутренних половых органов, нарушение менструального цикла.

The paper describes the most common reproductive health problems in women with active respiratory organ tuberculosis during their hospital stay. The toxic effect of tuberculosis infection and the long-term use of drugs favor the development of a number of female genital diseases (external and internal genital inflammatory diseases, menstrual irregularities) that should be corrected with specialized treatment and menstrual cycle regulation. The timely, rationally chosen chemotherapy prevents genital tuberculosis.

Key words: respiratory organ tuberculosis, reproductive health, external and internal genital inflammatory diseases, menstrual irregularities.

Проблема туберкулеза как в мире, так и в Российской Федерации остается весьма актуальной. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в РФ такова, что с 2009 г. в России отмечается снижение заболеваемости (2010 г. – 76,9 на 100 тыс. населения; 2011 г. – 73 на 100 тыс. населения). На протяжении последних пяти лет стабильно снижается показатель смертности от туберкулеза (2010 г. – 15,3 на 100 тыс. населения; 2011 г. – 14,2 на 100 тыс. населения) [4].

Однако анализ половозрастной структуры больных туберкулезом за 1999-2011 гг. выявил рост заболеваемости среди женского населения (с 37,9 до 42,3 на 100 тыс. женского населения). При этом пик заболеваемости у женщин приходится на фертильный возраст – 25-34 года. Заболеваемость туберкулезом в этой возрастной группе за указанный период времени возросла с 70,6 до 83,9 на 100 тыс. населения [3, 4].

Активная туберкулезная инфекция в организме женщины и проводимая химиотерапия влияют на репродуктивную систему, вызывая ряд характерных нарушений. Данные немногочисленных исследований [1, 2] по этому вопросу свидетельствуют о развитии нарушений в гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системе, биоценозе слизистых урогенитального тракта, реализации репродуктивной функции у женщин, больных туберкулезом органов дыхания,

поэтому детальное изучение репродуктивных нарушений, а также их своевременная коррекция в настоящее время представляют несомненную актуальность.

Цель исследования – изучить частоту и структуру репродуктивных нарушений у женщин, больных активным туберкулезом органов дыхания, в период их пребывания в стационаре.

Материалы и методы

За 2010-2012 гг. на базе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН обследовано 234 женщины. Выделено две группы: 1-я группа (основная) – 121 пациентка с активным туберкулезом органов дыхания, находившаяся на обследовании и лечении в условиях терапевтических, хирургических и консультативно-поликлинического отделений; 2-я группа (контрольная) – 113 здоровых женщин. Пациенткам было проведено общее и специализированное обследование: сбор анамнеза, осмотр, анализ данных рентгеномографических исследований органов дыхания, клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма, микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование мокроты и менструальной крови, изучение уровня женских половых гормонов, ультразвуковое исследование

дование органов малого таза, цитологическое и молекулярно-генетическое исследование вагинального отделяемого.

Результаты и обсуждение

Анализ возрастного состава обследуемых показал преобладание женщин активного репродуктивного возраста в обеих группах ($30,3 \pm 2,5$ и $32,6 \pm 1,8$ года соответственно). Изучение социального статуса выявило преобладание служащих в 1-й группе – 78 ($64,5 \pm 2,1\%$) и 2-й – 103 ($91,2\%$). Среди пациенток с активным туберкулезом органов дыхания преобладали жительницы регионов Российской Федерации – 118 ($97,5 \pm 1,9\%$), в то время как в контрольной группе – женщины, проживающие в г. Москве и Московской области – 102 ($90,3 \pm 2,3\%$).

Изучили длительность течения и структуру клинических форм туберкулеза органов дыхания у пациенток 1-й группы. Средняя продолжительность течения заболевания от момента выявления до госпитализации в стационар составила $1,9 \pm 0,8$ года. При этом установлено преобладание инфильтративной формы туберкулеза – 49 ($40,5 \pm 1,4\%$). Другие клинические формы распределялись следующим образом: множественные туберкулемы в фазе распада и обсеменения – 24 ($19,8 \pm 0,8\%$), фиброзно-кавернозная форма – 22 ($18,2 \pm 0,5\%$), очаговая форма – 17 ($14,0 \pm 0,1\%$), диссеминированная форма – 6 ($5,0 \pm 1,2\%$). Локализация туберкулезного процесса была следующей: поражение правого легкого – 62 ($51,2 \pm 3,1\%$), левого легкого – 34 ($28,1 \pm 1,4\%$), обоих легких – 26 ($21,5 \pm 0,9\%$). Течение туберкулеза органов дыхания у 13 ($10,7 \pm 0,5\%$) пациенток было отягощено развитием осложнений: туберкулезным плевритом – у 5 ($4,1 \pm 1,1\%$), казеозной пневмонией – у 4 ($3,3 \pm 0,9\%$), туберкулезом бронхов – у 2 ($1,7 \pm 0,6\%$), туберкулезом гортани – у одной ($0,8 \pm 0,2\%$) и неспецифической пневмонией – у одной ($0,8 \pm 0,2\%$).

Микробиологическое исследование мокроты установило наличие бактериовыделения у 56 ($46,3 \pm 2,1\%$) пациенток 1-й группы. В 28 ($23,1 \pm 1,6\%$) случаях регистрировали наличие ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) при молекулярно-генетическом исследовании мокроты, у 37 ($30,6 \pm 1,8\%$) женщин МБТ не выявили.

Исследовали частоту реактивации туберкулезного процесса у женщин 1-й группы, которая имела место в 24 ($19,8 \pm 1,5\%$) случаях. Интересно, что у 17 ($70,8 \pm 2,2\%$) пациенток обострение туберкулеза органов дыхания произошло на фоне состояний, связанных с беременностью (послеродовой и постабортный периоды, многократные неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения).

Исследование времени начала менархе и становления менструального цикла не выявило суще-

ственных различий среди женщин обеих групп. Средний возраст начала менархе у пациенток 1-й и 2-й групп составил $13,4 \pm 0,6$ и $13,2 \pm 0,5$ года соответственно, длительность менструального цикла – $27,4 \pm 1,5$ и $27,2 \pm 1,4$ дня соответственно, продолжительность менструального кровотечения – $5,1 \pm 0,8$ и $4,9 \pm 0,5$ дня соответственно.

Анализ репродуктивных нарушений показал наличие высокой частоты воспалительных заболеваний наружных половых органов у женщин 1-й группы – 74 ($61,2 \pm 2,7\%$) при сопоставлении с пациентками группы сравнения – 35 ($30,9 \pm 0,6\%$) ($p \leq 0,001$). Все пациентки с воспалительными заболеваниями наружных половых органов были обследованы на наличие урогенитальных инфекций, которые обнаружены как в 1-й группе – 56 ($75,7 \pm 2,6\%$), так и во 2-й – 28 ($80,0 \pm 1,9\%$).

Структура урогенитальных инфекций у пациенток исследуемых групп различна. У женщин, больных туберкулезом органов дыхания, наблюдали нарушения биоценоза слизистых наружных половых органов с преобладанием *Candida albicans* (67,9%) и *Gardnerella vaginalis* (41%). Повидимому, это связано с длительным (зачастую многолетним) приемом антибактериальных препаратов. Кроме того, отмечали наличие вирусных инфекций – *Herpes simplex virus* II типа, *Human papilloma virus* 16, 18, 31, 33-го типов (30%), активная персистенция которых является фактором риска развития тяжелых, деструктивных (иногда, злокачественных) процессов в шейке матки.

У женщин контрольной группы преобладали урогенитальные инфекции, которые чаще всего являются причиной заболеваний, передающихся половым путем – *Ureaplasma urealyticum* (43,8%), *Chlamidia trachomatis* (37,5%), *Mycoplasma genitalis* (25%).

Частота развития патологических состояний шейки матки у женщин 1-й и 2-й групп не имела статистически достоверной разницы – 51 ($42,1 \pm 1,6\%$) и 44 ($38,9 \pm 1,3\%$) соответственно. Однако в структуре патологических состояний шейки матки пациенток 1-й группы преобладали более тяжелые формы: псевдоэрозия с атипической зоной трансформации – 22 ($43,1 \pm 2,3\%$), «мозаичная» лейкоплакия – 20 ($39,2 \pm 1,6\%$), эндометриоз – 9 ($17,6 \pm 1,1\%$). Проведенная во всех случаях прицельная биопсия шейки матки позволила выявить наличие дисплазии различной степени выраженности в 32 ($62,7 \pm 2,4\%$) случаях. Патологические состояния шейки матки у женщин 2-й группы отличались меньшей тяжестью и выраженностью поражения эпителия. В структуре регистрировали: псевдоэрозию с неполной зоной трансформации – 23 ($52,3 \pm 2,8\%$), эндометриоз – 8 ($18,2 \pm 1,3\%$), простую лейкоплакию – 13 ($29,5 \pm 0,6\%$).

Нарушения в репродуктивной системе в виде воспалительных заболеваний внутренних половых органов наблюдали у пациенток, больных

туберкулезом органов дыхания, с более высокой частотой – 67 (55,4 ± 1,9%) по сравнению с женщинами контрольной группы – 26 (23,0 ± 1,2%) ($p \leq 0,001$). При этом у 31 (46,3%) женщины 1-й группы воспалительные заболевания внутренних половых органов обнаружили впервые в отличие от пациенток группы сравнения – 3 (11,5 ± 1,1%) ($p \leq 0,01$).

Клинические проявления воспалительных заболеваний внутренних половых органов у женщин 1-й и 2-й групп были различными. Частота болевого синдрома у пациенток с туберкулезом органов дыхания была выше при сопоставлении с женщинами группы сравнения, но не имела статистически достоверной разницы – 40 (59,7 ± 2,3%) и 12 (46,2 ± 2,8%) соответственно. Однако женщины 1-й группы отмечали появление и выраженность болевого синдрома одновременно с активацией или реактивацией туберкулезного процесса, в то время как пациентки группы сравнения указывали на продолжительный (многолетний) характер болевого синдрома, имеющего сезонный характер.

У женщин с туберкулезом органов дыхания регистрировали высокую частоту пахового лимфаденита по сравнению с пациентками контрольной группы – 29 (43,3 ± 1,7%) и 1 (3,8 ± 0,1%) соответственно ($p \leq 0,05$), что указывало на системный характер воспалительного процесса.

Спаечный процесс в полости малого таза у женщин с туберкулезом органов дыхания регистрировали значительно реже, чем у пациенток контрольной группы – 11 (16,5 ± 0,2%) и 21 (80,8 ± 3,2%) соответственно ($p \leq 0,05$). При ультразвуковом исследовании органов малого таза регистрировали наличие воспалительного экссудата в позадаточном пространстве в 2,5 раза чаще у пациенток 1-й группы по сравнению с женщинами 2-й группы – 19 (28,4 ± 1,1%) и 3 (11,5 ± 0,5%) соответственно ($p \leq 0,001$). Полученные данные позволяют предположить взаимосвязь активного туберкулеза органов дыхания с активным характером воспаления во внутренних половых органах как проявление системной воспалительной реакции с вовлечением лимфатической и кровеносной систем.

На фоне проводимой химиотерапии у женщин 1-й группы отмечали снижение выраженности болевого синдрома – 32 (80,0 ± 2,7%), уменьшение вплоть до исчезновения пахового лимфаденита – 21 (72,4 ± 2,1%), воспалительного экссудата в полости малого таза – 16 (84,2 ± 2,8%). Положительная динамика течения воспалительного процесса во внутренних половых органах на фоне противотуберкулезной терапии свидетельствует о возможной лимфо- и гематогенной диссеминации туберкулезной инфекции из легких (грудная полость) во внутренние половые органы (полость малого таза), в связи с чем провели микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование менструальной крови.

Исследование менструальной крови у женщин 1-й группы выявило наличие МБТ при люминесцентной микроскопии лишь у одной (1,5%) женщины и ДНК МБТ при молекулярно-генетическом исследовании у 4 (6,0 ± 0,1%) пациенток. При бактериологическом посеве менструальной крови МБТ не выявлены. По-видимому, своевременная и рационально подобранная химиотерапия туберкулеза органов дыхания является профилактикой развития туберкулезного воспаления во внутренних половых органах. Однако женщин с наличием туберкулеза органов дыхания и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов необходимо в дальнейшем относить к группе риска по развитию генитального туберкулеза.

Изучение частоты нарушений менструальной функции у пациенток 1-й и 2-й групп показало отсутствие статистически достоверной разницы при их сравнении – 44 (36,4 ± 2,3%) и 41 (36,3 ± 1,7%) соответственно. Однако генез и длительность нарушений менструального цикла были различными. Так, у женщин, больных туберкулезом органов дыхания и страдающих нарушением менструального цикла, в 36 (81,8 ± 2,6%) случаях возникновение указанной дисфункции отмечали в период проведения массивной химиотерапии, что может свидетельствовать о токсическом влиянии противотуберкулезных препаратов на функцию яичников. При этом нарушение менструального цикла по типу опсоменореи (увеличение продолжительности цикла свыше 35 дней) регистрировали в 3,9 раза чаще – 28 (63,6 ± 2,4%), чем аменорею (отсутствие менструаций) – 7 (15,9 ± 1,3%) ($p \leq 0,01$). Исследование гормонального статуса у пациенток 1-й группы, страдающих нарушением менструального цикла, показало снижение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) до $2,5 \pm 0,4$ мЕд/л ($N = 2,8-11,3$ мЕд/л), эстрадиола до $68,0 \pm 0,8$ пг/мл ($N = 57-227$ пг/мл), повышение уровня пролактина до 872 мкМЕ/мл ($N = 136-999$ мкМЕ/мл).

Страдающим нарушением менструального цикла 24 (54,6%) пациенткам 1-й группы проводили его регуляцию с помощью оральной контрацепции – 8 (33,3%), гестагенов – 10 (41,7%) и растительных аналогов женских половых гормонов – 6 (25%). 20 (45,4%) пациенток от регуляции менструального цикла отказались. Через 3 мес. непрерывной терапии у 21 (87,5%) женщины 1-й группы наблюдали регулярный цикл и умеренный, безболезненный характер менструального кровотечения.

У женщин контрольной группы, страдающих нарушением менструального цикла, в 32 (78,0 ± 1,6%) случаях указанные расстройства наблюдали с периода менархе, что указывает на высокую вероятность генетически детерминированного процесса. В структуре нарушений менструального цикла преобладали: олигодисменорея (болезнен-

ные менструации) – 20 (48,7 ± 2,3%), опсоменорея – 14 (34,1 ± 1,5%) и гиперменорея (обильные менструации) – 7 (17,1 ± 1,2%). При этом показатели гормонального обмена балансировали в пределах референсных значений: ФСГ – 6,2-8,3 мЕд/л, эстрадиол – 134 пг/мл, пролактин – 338 мкМЕ/мл.

Всем пациенткам 2-й группы (100%), страдающим нарушением менструального цикла, проводили его регуляцию с помощью оральной контрацепции – 18 (43,9%), гестагенов – 10 (24,4%) и растительных аналогов женских половых гормонов – 13 (31,7%). Через 3 мес. непрерывной терапии у 36 (87,8%) женщин 2-й группы наблюдали регулярный цикл и умеренный, безболезненный характер менструального кровотечения.

ВЫВОДЫ

У женщин, больных туберкулезом органов дыхания, наблюдается низкий уровень репродуктивного здоровья.

Для женщин, больных туберкулезом органов дыхания, при длительном приеме противотуберкулезных препаратов характерно изменение биоценоза слизистых наружных половых органов, которые клинически проявляются в виде воспалительных заболеваний наружных половых органов (61,2 ± 2,7%). При этом отмечают превалирование *Candida albicans* (67,9%), *Gardnerella vaginalis* (41%), а также персистенцию вирусных инфекций HPV 16, 18, 31, 33-го типов и HSV II типа (30%).

У женщин, больных туберкулезом органов дыхания, частота патологических состояний шейки матки составляет 42,1 ± 1,6%, что не превышает общепопуляционную частоту. Однако наблюдаются более тяжелые формы со склонностью к пролиферации, что позволяет отнести их к группе риска по развитию рака шейки матки.

У женщин, больных туберкулезом органов дыхания, отмечается высокая частота воспалительных заболеваний внутренних половых органов (55,4 ± 1,9%), которые характеризуются острым течением, возможностью лимфо- и гематогенной диссеминации туберкулезной инфекции и позволяют отнести их к группе риска по развитию генитального туберкулеза.

У женщин, больных туберкулезом органов дыхания, нарушения менструального цикла развиваются на фоне длительной, массивной химиотерапии, составляют 36,4 ± 2,3% случаев и свидетельствуют о токсическом влиянии противотуберкулезных препаратов на функцию яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жученко О. Г., Радзинский В. Е. Репродуктивное здоровье женщин с легочными урогенитальными туберкулезом // Пробл. туб. – 2004. – № 7. – С. 58-62.
2. Ибраева А. А. Репродуктивная функция жительниц Кыргызстана, больных туберкулезом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Бишкек, 2012. – 19 с.
3. Петренко А. Б. Впервые выявленный туберкулез у женщин в условиях эпидемиологического неблагополучия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2008. – 25 с.
4. Туберкулез в Российской Федерации. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2012. – 246 с.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Демикова Ольга Владимировна

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,
доктор медицинских наук, профессор, заместитель
директора по научной работе.

107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.

E-mail: demikhova@mail.ru

Получено 2.09.2013