

НОВОЕ И ТРАДИЦИОННОЕ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

[А. В. Мордык¹, Т. В. Клинышкова¹, А. А. Яковлева^{1,2}, М. А. Плеханова¹](#)

¹ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России
(г. Омск)

²КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4» (г. Омск)

С целью оценки информативности методов диагностики обследованы 132 пациентки с бесплодием, ассоциированным с поражением маточных труб, являющихся группой риска по туберкулезу гениталий. По результатам исследования выделено две группы: 64 женщины с генитальным туберкулезом (1-я группа), 68 пациенток без генитального туберкулеза (2-я группа). В 1-й группе достоверно чаще встречалось повышение температуры, длительное течение воспалительных заболеваний органов малого таза и бесплодие, отсутствие эффекта от лечения воспалительных заболеваний органов малого таза, высокая частота оперативных вмешательств на придатках матки, наличие кальцинатов в миометрии и/или яичниках по УЗИ, специфические признаки поражения маточных труб и матки при гистеросальпингографии. Отмечен высокий уровень информативности таких новых в практике врача противотуберкулезной службы методов исследования, как проба с Диаскинтестом, специфические иммунологические тесты.

Ключевые слова: генитальный туберкулез, бесплодие, диагностики.

Мордык Анна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», рабочий телефон: 8 (3812) 40-45-15, e-mail: amordik@mail.ru

Клинышкова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ПДО ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», рабочий телефон: 8 (3812) 23-02-93, e-mail: klin_tatyana@mail.ru

Яковлева Анастасия Алексеевна — аспирант кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», врач фтизиатр-гинеколог КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», рабочий телефон: 8 (3812) 33-03-46, e-mail: yakovleva_n_83@mail.ru

Плеханова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», рабочий телефон: 8 (3812) 45-40-15, e-mail: dina-plus@mail.ru

Введение. В современных условиях проблема охраны репродуктивного здоровья населения приобретает особую социальную значимость. Вопросы охраны репродуктивного здоровья населения и государственная поддержка развития программ репродуктивной медицины занимают значительное место в Концепциях социально-экономического развития и демографической политики РФ на период до 2025 года [1]. Генитальный туберкулез (ГТ) на сегодняшний день признан чрезвычайно актуальной медико-социальной проблемой по причине развития заболевания у женщин репродуктивного возраста (20–45 лет) [2, 3]. Туберкулез половых органов является причиной женского бесплодия в 10–40 % [4–6] случаев. Бесплодие является характерным и часто единственным для туберкулеза гениталий симптомом, встречается у 60–95 % пациенток [3, 7].

По данным российских авторов, специфическое поражение женских половых органов приводит к трубно-перитонеальному бесплодию (ТПФБ) в 90–97 % клинических наблюдений [8]. Туберкулез женских половых органов относится к наиболее трудно диагностируемым локализациям внелегочного туберкулеза и выявляется, зачастую, на поздних стадиях, когда, несмотря на проводимую терапию, восстановления менструальной и репродуктивной функций женского организма не происходит [9]. Раннее выявление наряду со своевременной и адекватной специфической терапией позволяют до 34 % случаев восстановить фертильность [10], но зачастую у пациенток, перенесших ГТ, методом выбора является ЭКО [7]. Актуальной проблемой в репродуктивной медицине является разработка и внедрение схем обследования пациенток с ТПФБ и подозрением на туберкулез половых органов, а также поиска высокоэффективных методов исследования, позволяющих подтвердить или опровергнуть специфическую природу на ранней стадии патологического процесса [11, 12].

Цель исследования: оценить эффективность методов диагностики ГТ у женщин с бесплодием.

Материалы и методы исследования. Проведено простое проспективное исследование на базе Клинического противотуберкулезного диспансера № 4 (КПТД № 4) г. Омска, являющегося центром оказания помощи больным туберкулезом внелегочных локализаций в Омской области. За 2010–2013 годы проведено обследование 265-ти пациенток, направленных врачами гинекологических отделений стационаров, консультаций и центров планирования семьи с целью верификации ГТ. Анализ возрастного состава свидетельствовал о преобладании среди пациенток женщин репродуктивного возраста — 81,5 %, лишь 18,5 % обследуемых пациенток были перименопаузального возраста и в постменопаузе. Среди обследуемых пациенток 65,7 % (174) проходили обследование по бесплодию, 34,3 % (91) женщин реализовали репродуктивную функцию и в будущем беременность не планировали. Среди последних наиболее часто встречалась миома матки (45 %), кисты яичников (30,8 %), генитальный эндометриоз (24,2 %).

Критерии включения в исследование — репродуктивный возраст, бесплодие, воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе (ВЗОМТ); критерии исключения — бесплодие, неассоциированное с поражением труб (эндокринное, мужской фактор бесплодия, аутоиммунное), туберкулез органов дыхания, генерализованный и полиорганный туберкулез, злокачественные новообразования, наркозависимость и алкоголизм.

Комплексное обследование включало оценку клинических данных и анамнеза, флюорографию или рентген органов грудной клетки, УЗИ органов малого таза, гистеросальпингографию (ГСГ), посевы менструальной крови на микобактерии туберкулеза (МБТ), полимеразную цепную реакцию (ПЦР) менструальной крови и соскобов эндометрия к ДНК МБТ, лазерную флуоресценцию плазмы крови, туберкулинодиагностику, иммунологическое обследование с оценкой модифицированной реакции бластной трансформации лимфоцитов при стимуляции туберкулином (мРБТЛ с ППД-Л) по индексу стимуляции (ИС) с определением интерферона-гамма (ИФН- γ с ППД-Л, пг/мл) в контрольных образцах крови и после индукции туберкулином в субоптимальных разведениях, а также иммуноферментный анализ (ИФА) с определением специфических IgA, IgM, IgG [13].

Диагноз ГТ верифицирован выделением культуры МБТ в менструальной крови методом посева 15,7 %, обнаружением ПЦР МБТ в соскобе эндометрия 12,5 %, гистологически 18,7 %, получением эффекта от проводимой в течение 2–3 месяцев тест-терапии противотуберкулезными химиопрепаратами (Н, Z, Е, Рт) 53,1 % пациенток. В соответствии с критериями, в исследование включены 132 пациентки с бесплодием, ассоциированным с поражением труб (ТПФБ), представляющих группу риска по ГТ. Основная группа (1-я) включала 64 (24 % среди всех обследованных, 36 % женщин с бесплодием) пациентки с установленным диагнозом ГТ, из них 55 (86 %) завершили основной курс терапии в 2012–2013 годах, группа сравнения (2-я) — 68 пациенток с ВЗОМТ, у которых данных за туберкулез половых органов не выявлено. Исследуемые группы были равнозначны по клинико-лабораторным и возрастным показателям ($p > 0,05$) ($30,64 \pm 0,63$ года в основной, $31,25 \pm 0,78$ в группе сравнения). Для анализа полученных данных использовали методы описательной статистики. Достоверность различий между группами определяли с помощью критерия Стьюдента, с2. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с применением программы Statistica 6.

Результаты. При оценке данных эпиданамнеза пациенток исследуемых групп у 43,7 % (28) пациенток установлен контакт с больным туберкулезом или лечение ПТП в детском возрасте. Жалобы на бесплодие, субфебрильную температуру тела, периодические боли внизу живота предъявляли более половины пациенток основной группы (табл. 1). Неспецифические симптомы интоксикации (слабость, потливость, утомляемость) и нарушение менструального цикла (олигоаменорея, дисменорея, гипоменорея) также достоверно чаще встречались у пациенток 1-й группы ($p = 0,000$).

Таблица 1

Оценка жалоб у пациенток исследуемых групп (абс/%)

Жалобы	Основная группа (1-я), n = 64		Группа сравнения (2-я), n = 68		χ^2	P
Повышение температуры	44	68,8	4	5,9	53,627	0,000
Слабость, потливость	35	54,6	—	—	47,838	0,000
Болевой синдром	44	68,8	21	30,8	17,431	0,000
Нарушение менструального цикла	35	54,6	22	32,3	5,824	0,016

Средняя длительность бесплодия в 1-й группе составила $7,47 \pm 0,71$ года, во 2-й группе — $4,1 \pm 0,48$ года ($p = 0,002$). Пациентки 1-й группы (90,6 %) проходили стационарное

и амбулаторное лечение по поводу ВЗОМТ достоверно чаще, чем женщины во 2-й группе ($p = 0,016$), без эффекта от лечения у 57,8 % пациенток 1-й группы ($p = 0,000$). Число больных, перенесших оперативные вмешательства на органах малого таза лапаротомным и лапароскопическим доступом, в 1-й группе 28 (43,7 %) и было достоверно выше, чем во 2-й группе — 11 (16,1 %) ($p = 0,001$). У пациенток с бесплодием, ассоциированным с ГТ, по данным УЗИ обследования органов малого таза кальцинаты в миометрии и/или в яичниках ($p = 0,000$) выявлялись достоверно чаще. Специфичность метода составила 87,5 %, чувствительность — 50 %. Доля истинных результатов при использовании УЗИ в комплексной диагностике ГТ составила 66,7 %. При оценке результатов ГСГ специфические признаки поражения маточных труб (симптомы «четок», «булав», «луковицы», «курительной трубки», «жемчужного ожерелья» др.) и матки (Т-образная форма полости матки, внутриматочные синехии) у 85,9 и 18,7 % женщин 1-й группы соответственно и отсутствовали во 2-й группе ($p = 0,000$). Непроходимость одной или обеих маточных труб по результатам ГСГ также наблюдалась чаще у пациенток 1-й группы ($p = 0,002$). Специфичность метода (уровень истинно отрицательных результатов) составила 100 %, чувствительность (уровень истинно положительных результатов) 84,7 %. Доля истинных результатов применения ГСГ в комплексной диагностике ГТ половых органов у пациенток с бесплодием составила 91 %.

Комплексная оценка результатов туберкулиновых проб свидетельствовала о более высокой информативности пробы с Диаскинтестом в отличие от пробы Манту с 2 ТЕ. Средний размер инфильтрата при пробе с Диаскинтестом $5,56 \pm 1,12$ и 0 мм в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,009$). Специфичность пробы с Диаскинтестом составила 91,4 %, чувствительность — 60,5 %, а доля истинных результатов — 76 %. Средний размер инфильтрата при пробе Манту с 2 ТЕ составил $15,23 \pm 0,72$ мм в 1-й и $8,8 \pm 0,84$ мм во 2-й группе ($p = 0,000$). Гиперергическая проба Манту с 2 ТЕ встречалась достоверно чаще у пациенток 1-й группы ($p = 0,000$). Информативность пробы Манту составила 56,8 %. Результаты ЛФД не имели достоверных различий в исследуемых группах ($p = 0,736$). В ходе исследования была установлена специфичность 51,5 % и чувствительность ЛФД — 48,7 %, доля истинных результатов составила 50 % ПЦР на МБТ биоптатов эндометрия, полученных при гистероскопии, были позитивными в 12,5 % случаев у пациенток 1-й группы.

Нами проведена оценка специфического иммунного ответа у пациенток исследуемых групп. Установлено, что в 1-й группе средний уровень показателя ИС мРБТЛ с ППД-Л составил $11,12 \pm 0,93$, во 2-й — $4,76 \pm 0,84$ ($p = 0,000$). Определяя ИФН- γ после индукции туберкулином, установили средний уровень показателя $1621 \pm 184,3$ и $214,07 \pm 28,5$ пг/мл в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,000$). Показатель ИС ИФН- γ с ППД-Л также достоверно различался в исследуемых группах ($p = 0,000$) и составил $22,54 \pm 1,87$ в основной и $2,52 \pm 0,31$ в группе сравнения. При оценке по данным ИФА уровней IgA, IgM, IgG к *M. tuberculosis* у пациенток исследуемых групп выявлено повышение IgA в 29,6 %, IgM в 40,6 % в основной и IgA в 5,8 %, IgM 19,1 % в группе сравнения ($p = 0,000$) и ($p = 0,012$) соответственно. Достоверных различий показателя IgG и сочетанного повышения иммуноглобулинов у пациенток исследуемых групп не выявлено. Уровень неспецифического IgE в сыворотке крови не являлся информативным у пациенток обеих групп ($p = 0,676$).

Специфичность иммунологических методов в комплексной диагностике активного ГТ (мРБТЛ с ППД-Л, γ ИНФ с ППД-Л, ИФА к МБТ: IgM, IgA, IgG) составила 100 %, чувствительность 92,5 % (дополнительная оценка помимо клеточного иммунного ответа — гуморального — повышает чувствительность на 30 %).

Заключение. В диагностике ГТ при проведении комплексного обследования достаточную информативность сохраняют клиничко-анамнестические данные, результаты ультразвукового обследования и ГСГ. В то же время, отмечен высокий уровень информативности таких новых в практике врача противотуберкулезной службы методов исследования, как проба с Диаскинтестом, специфические иммунологические тесты, внедрение которых в диагностический алгоритм фтизиатра-гинеколога позволит сократить сроки постановки диагноза и повысить эффективность лечения пациенток с туберкулезом половых органов.

Список литературы

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. — 2-е изд. испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 784 с.
2. Габарник А. Е. Особенности бактериального пейзажа влагалища у женщин, больных туберкулезом / А. Е. Габарник, О. Г. Жученко, И. С. Курносова // Проблемы туберкулеза и болезней легких : материалы 9 съезда фтизиатров России. — М., 2011. — С. 108.
3. Aliyu M. H. Femail genital tuberculosis: a global rewiev / M. H. Aliyu, S. H. Aliyu, H. M. Salihu // Int. J. Ferti. Won. Med. — 2004. — Vol. 49, N 3. — P. 123–136.
4. Проблемы современной диагностики туберкулеза женских половых органов / С. И. Каюкова, О. В. Макаров, О. В. Демихова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 3. — С. 49–51.
5. Эффективность санаторного этапа реабилитации больных туберкулезом женских половых органов в ФГУ «Санаторий Глуховская» / Г. Г. Нигматулина, Т. В. Сираева, И. Р. Фаржигатов, Р. К. Ягофарова // Проблемы туберкулеза и болезней легких : материалы 9 съезда фтизиатров России. — М., 2011. — С. 72.
6. Шмельков А. В. Генитальный туберкулез как одна из причин женского бесплодия / А. В. Шмельков // Вестн. РГМУ. — М., 2006. — С. 149.
7. Кульчавеня Е. В. Избранные вопросы фтизиоурологии : туберкулез как причина репродуктивных нарушений / Е. В. Кульчавеня, В. А. Краснов, М. Н. Щербань. — Новосибирск : Наука, 2010. — 142 с.
8. Клиническое исследование значения использования аллергена туберкулезного рекомбинантного (белок CFP 10-ESAT6) в стандартном разведении (Диаскинтест) в диагностике туберкулеза половых органов у женщин группы риска по заболеванию / Д. А. Ниаури, Л. М. Джумаева, О. Е. Лавринович [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. — 2012. — № 4. — С. 90–95.
9. Трифонова Н. Ю. Социальная поддержка и эффективность лечения больных внелегочным туберкулезом / Н. Ю. Трифонова // Здравоохранение : журн. для руководителя и гл. бухгалтера. — 2009. — № 7. — С. 46–48.
10. Олейник А. Н. Активный туберкулез женских половых органов с вовлечением в процесс брюшины / А. Н. Олейник, В. С. Баринов // Проблемы туберкулеза. — 2003. — № 10. — С. 42–43.
11. Колесникова Л. И. Современный взгляд на проблему генитального туберкулеза / Л. И. Колесникова, О. Я. Лещенко, Н. В. Попова // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». — М., 2011. — С. 278–279.
12. Салина Т. Ю. Иммунологические методы в дифференциальной диагностике / Т. Ю. Салина, Т. Н. Морозова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2011. — № 11. — С. 50–53.
13. Способ комплексной диагностики активного генитального туберкулеза у женщин / А. В. Мордык, М. А. Плеханова, Ю. И. Пацула, А. А. Яковлева. — 2013. — Бюл. № 2.

NEW AND TRADITIONAL IN DIAGNOSTICS OF GENITAL TUBERCULOSIS AT WOMEN WITH STERILITY

A. V. Mordyk¹, T. V. Klinyshkova¹, A. A. Yakovleva^{1,2}, M. A. Plekhanova¹

¹*SBEI HPE «Omsk State Medical Academy of Ministry of Health» (Omsk c.)*

²*SHEOR «Clinical antituberculous dispensary № 4» (Omsk c.)*

132 patients with sterility associated with a lesion of uterine pipes, being in risk group on tuberculosis of genitalias are surveyed for the estimating purpose on informational content of diagnostical methods. According to results of research two groups are allocated: 64 women with genital tuberculosis (the 1st group), 68 patients without genital tuberculosis (the 2nd group). In the 1st group was authentically more often characterized by temperature increase, long course of inflammatory diseases of organs of a small basin and sterility, absence of effect from treatment of inflammatory diseases of organs of a small basin, high frequency of operative measures on uterus appendages, existence calcifications in myometriums and/or ovaries on the USI, specific signs of lesion of uterine pipes and uterus at hysterosalpingography. High level of informational content of such new methods of research in practice of the doctor of antituberculous service, as assay with a Diaskintest, specific immunologic tests is remarked.

Keywords: genital tuberculosis, sterility, diagnostics.

About authors:

Mordyk Anna Vladimirovna — doctor of medical sciences, professor, head of phthisiology and phthisiosurgery chair at SBEI HPE «Omsk State Medical Academy of Ministry of Health», office phone: 8 (3812) 40-45-15, e-mail: amordik@mail.ru

Klinyshkova Tatyana Vladimirovna — doctor of medical sciences, professor of obstetrics and gynecology chair of PGE at SBEI HPE «Omsk State Medical Academy of Ministry of Health», office phone: 8 (3812) 23-02-93, e-mail: klin_tatyana@mail.ru

Yakovleva Anastasia Alekseevna — post-graduate student of phthisiology and phthisiosurgery chair at SBEI HPE «Omsk State Medical Academy of Ministry of Health», phthisiatrician-gynecologist at SHEOR «Clinical antituberculous dispensary № 4», office phone: 8 (3812) 33-03-46, e-mail: yakovleva_n_83@mail.ru

Plekhanova Maria Aleksandrovna — candidate of medical sciences, assistant professor of phthisiology and phthisiosurgery chair at SBEI HPE «Omsk State Medical Academy of Ministry of Health», office phone: 8 (3812) 45-40-15, e-mail: dina-plus@mail.ru

List of the Literature:

1. Sterile marriage. Modern approaches to diagnostics and treatment / Under the ed. G. T. Sukhikh, T. A. Nazarenko. — 2nd prod. rew. and ad. — M: GEOTAR-media, 2010. — 784 P.
2. Gabarnik A. E. Features of bacterial landscape of vagina at the women suffered from with tuberculosis / A. E. Gabarnik, O. G. Zhuchenko, I. S. Kurnosova // Problems of tuberculosis and illnesses of lungs: materials 9 of congress of phthisiatricians of Russia. — M, 2011. — P. 108.
3. Aliyu M. H. Femail genital tuberculosis: a global rewiev / M. H. Aliyu, S. H. Aliyu, H. M. Salihu // Int. J. Ferti. Won. Med. — 2004. — Vol. 49, N 3. — P. 123–136.
4. Problems of modern diagnostics of tuberculosis of female genitals / S. I. Kayukova, O. V. Makarov, O. V. Demikhova [etc.] // Tuberculosis and illnesses of lungs. — 2011. — № 3. — P. 49-51.
5. Efficiency of sanatorium stage of aftertreatment of patients with tuberculosis of female genitals in FSE Sanatorium Glukhovskaya / G. G. Nigmatulina, T. V. Sirayeva, I. R. Farzhigatov, R. K. Yagofarova // Problems of tuberculosis and illnesses of lungs: materials 9 of congress of phthisiatricians of Russia. — M, 2011. — P. 72.
6. Shmelkov A. V. Genital tuberculosis as one of the reasons of female sterility / A. V. Shmelkov // Bull. of RSMU. — M, 2006. — P. 149.
7. Kulchavenya E. V. The chosen questions of phthisiourology: tuberculosis as reason of genesial disturbances / E. V. Kulchavenya, V. A. Krasnov, M. N. Scherban. — Novosibirsk: Science, 2010. — 142 P.
8. Clinical research of significance of using the allergen tubercular recombinant (CFP 10-ESAT6 protein) in standard delution (Diaskintest) in genital tuberculosis diagnostics at women of risk group / D. A. Niauri, L. M. Dzhumayeva, O. E. Lavrinovich [etc.] // Journ. of obstetrics and female illnesses. — 2012. — № 4. — P. 90-95.
9. Trifonova N. Y. Social support and efficiency of treatment of patients with extrapulmonary tuberculosis / N. Y. Trifonova // Health care: journ. for the principal and chief accountants. — 2009. — № 7. — P. 46-48.
10. Oleynik A. N. Active tuberculosis of female genitals with involvement in peritoneum process / A. N. Oleynik, V. S. Barinov // tuberculosis Problems. — 2003. — № 10. — P. 42-43.
11. Kolesnikov L. I. Modern view on problem of genital tuberculosis / L. I. Kolesnikov, O. Y. Leshchenko, N. V. Popov // Materials XIII of the All-Russian scientific forum «Mother and Child». — M, 2011. — P. 278-279.
12. Salina T. Y. Immunologic methods in differential diagnostics / T. Y. Salina, T. N. Morozov // Problems of tuberculosis and illnesses of lungs. — 2011. — № 11. — P. 50-53.
13. Way of complex diagnostics of active genital tuberculosis at women / A. V. Mordyk, M. A. Plekhanova, Y. I. Patsula, A. A. Yakovlev. — 2013. — Bulletin № 2.