

УДК 618.1-002.5

Особенности нарушения репродуктивной функции женщин, больных генитальным туберкулезом

Ф.М. Гусейнова¹, Д.А. Ниаури², Т.И. Виноградова¹, Т.В. Кольцова¹,
А.М. Гзгзян^{2,3}, Л.Х. Джемлиханова², П.К. Яблонский^{2,3}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

The characteristics of disorders of reproductive function in women with genital tuberculosis

F. Guseinova¹, D. Niaury², T. Vinogradova¹, T. Koltsova¹,
A. Gzgzan^{2,3}, L. Dzhemlikhanova², P. Yablonskiy^{1,2}

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² St. Petersburg State University

³ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

Генитальный туберкулез у женщин наиболее часто встречается в репродуктивном возрасте, приводит к значимому повреждению органов малого таза, в особенности маточных труб и эндометрия. Клинические проявления генитального туберкулеза достаточно неспецифичны и разнообразны, к основным относятся: бесплодие, нарушение менструальной функции, хронические тазовые боли. При оценке гормонального статуса выявляется хроническая ановуляция, наблюдается снижение уровня АМГ. Хронический эндометрит выявлен у 51,47% больных по результатам комплексного эндоскопического, морфологического и иммуногистохимического обследования.

Ключевые слова: туберкулез женских половых органов, бесплодие, хронический эндометрит, туберкулезный сальпингит, нарушение менструального цикла, хроническая тазовая боль

Summary

Genital tuberculosis in women is most common in reproductive age, and leads to significant damage of the pelvic organs, especially the fallopian tubes and endometrium. Clinical manifestations of genital tuberculosis are quite nonspecific and diverse, main symptoms are infertility, menstrual dysfunction, chronic pelvic pain. When assessing the hormonal status, the presence of chronic anovulation was revealed and the decrease of AMH level. Chronic endometritis was detected in 51.47% of patients, as a result of complex endoscopic, morphological and immunohistochemical studies.

Keywords: female genital tuberculosis, infertility, chronic endometritis, tuberculous salpingitis, menstrual dysfunction, chronic pelvic pain

Введение

Туберкулез женских половых органов занимает особое место в структуре клинических форм внелегочного туберкулеза, так как наблюдается преимущественно (80%) в репродуктивном возрасте, у женщин от 20 до 40 лет [1–4]. Генитальный туберкулез развивается латентно и/или под маской других гинекологических заболеваний, таких как: генитальный эндометриоз, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, опухоли и опухолевидные образования яичников, недостаточность функции яичников. При туберкулезной инфекции женских половых органов в 90–100% случаев отмечается двустороннее симметричное поражение маточных труб — туберкулезный экзо- и эндосальпингит, причем наиболее выраженные изменения отмечаются в ампулярных отделах [5, 6]. Поражение маточных труб может иметь продуктивный, инфильтративный, казеозный и рубцово-спаечный характер. Специфический патологический процесс распространяется в полость матки в 50–80% случаев с развитием туберкулезного эндометрита, характеризующегося образованием гранулем, изъязвлений, повреждением базального слоя эндометрия, образованием синехий с исходом в частичную или полную облитерацию полости матки [6, 7]. Яичники подвергаются поражению в 20–30% случаев, редко специфический процесс в них протекает изолированно [6]. Однако даже при отсутствии туберкулезного оофорита может наблюдаться нарушение функции яичников и снижение овариального резерва [8]. Некоторые авторы указывают на антигонадотропный эффект *Mycobacterium tuberculosis* [8].

Туберкулез половых органов выявляется в основном на стадии выраженного рубцово-спаечного процесса, зачастую в связи с обследованием по поводу трубно-перитонеального бесплодия. Генитальный туберкулез является причиной бесплодия у женщин в 1% зафиксированных случаев в развитых странах и в 15–18% (по некоторым данным до 25%) в странах третьего мира [9]. Современная противотуберкулезная полихимиотерапия в сочетании с патогенетическими методами лечения приводит к восстановлению проходимости маточных труб только в 12,6% случаев, а восстановление фертильности отмечается лишь в 19–30% случаев, срочные роды живым плодом только в 7,2% [10]. С другой стороны, по данным некоторых отечественных и зарубежных авторов, эти показатели ниже, спонтанная беременность наблюдается крайне редко и методом преодоления бесплодия становится экстракорпоральное оплодотворение [3, 10]. В то же время у женщин после специфической химиотерапии генитального туберкулеза при проведении стимуляции суперовуляции в циклах ЭКО отмечен «слабый»

ответ яичников на вводимые гонадотропины [8, 11, 12], что считают возможным объяснить исходно сниженным овариальным резервом [10]. Латентно протекающий туберкулез женских половых органов может быть причиной и необъяснимых повторных неудач вспомогательных репродуктивных технологий [13].

После проведенной комплексной этиотропной терапии туберкулеза гениталий эктопическая беременность встречается с частотой 3–16%. При развитии внутриматочных синехий, приоритетной стратегией для преодоления бесплодия является суррогатное материнство.

Все вышеизложенное доказывает необходимость дальнейшего совершенствования диагностических и лечебных мероприятий, направленных на своевременное выявление заболевания и улучшение прогноза в отношении восстановления репродуктивного здоровья у женщин, перенесших туберкулез половых органов.

Целью исследования явилось изучение особенностей анамнеза, клинических проявлений, менструальной и репродуктивной функции женщин, больных генитальным туберкулезом.

Материалы и методы исследования

В данное исследование были включены 89 женщин с верифицированным генитальным туберкулезом, проходивших обследование и лечение на базе отделения фтизиогинекологии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России с 2004 по 2016 г. Средний возраст обследованных женщин составил $32,43 \pm 0,73$ года.

Критерии включения в исследование: подтвержденный туберкулезный процесс в половых органах, нарушение репродуктивной и менструальной функции. Критерии исключения: активный экстрагенитальный туберкулез, наличие злокачественных новообразований любой локализации, наркозависимость и алкоголизм.

Среди обследованных женщин туберкулезный сальпингит диагностирован у 98,9% больных, эндометрит — у 17,97%, в активной стадии выявлен у одной пациентки при отсутствии туберкулезного сальпингита по результатам гистологического метода исследования (в соскобах из цервикального канала и полости матки при окраске по Цилю–Нильсену обнаруживали типичные МБТ). У остальных обследованных женщин туберкулез половых органов определен в стадии рассасывания. Специфический процесс гениталий диагностирован по результатам комплексного целенаправленного обследования на основании клинико-рентгенологических данных и положительных туберкулиновых проб — у 50 (56,1%) женщин, гистологического исследования операционного материала

(биопсии эндометрия, брюшины, маточных труб) — у 13 (14,6%), бактериологических, бактериоскопических и молекулярно-генетических методов, и результатов посева на питательные среды менструальной крови, отделяемого влагалища, биопсии эндометрия — у 26 (29,2%) женщин. В трех случаях выявлена множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МЛУ-МБТ). В большинстве клинических наблюдений основным методом постановки диагноза генитального туберкулеза являлся клинкорентгенологический в связи с олигобациллярностью специфической инфекции данной локализации. Всем больным с установленным туберкулезом назначена и проведена противотуберкулезная полихимиотерапия в соответствии с чувствительностью МБТ и переносимостью препаратов согласно Национальным клиническим рекомендациям по фтизиатрии [14].

При изучении анамнеза учитывали: характеристику менструальной функции (возраст менархе, характер менструаций, регулярность, длительность, нарушение менструального цикла), репродуктивную функцию (число и исходы предыдущих беременностей, длительность и характер бесплодия), наличие в анамнезе указания на ранее перенесенные воспалительные заболевания матки и придатков матки, сопутствующие гинекологические заболевания, инфекции, передающиеся половым путем, предыдущие оперативные вмешательства на органах малого таза. Особое внимание уделяли фтизиатрическому анамнезу: вираж туберкулиновых проб в детстве, контакт с больными туберкулезом, перенесенный экстрагенитальный туберкулез, локализацию заболевания. Комплексное клинкорлабораторное обследование включало: инструментальные и лучевые методы обследования: УЗИ (аппарат Logiq Book XP Pro с использованием трансвагинального датчика) органов малого таза, фолликулометрия, гистеросальпингография, эндоскопическое обследование (лапароскопия выполнялась с использованием лапароскопического комплекса производства фирмы «Эскулап» (Германия), гистероскопия — с помощью 30-градусного 5-мм гистероскопа («Эскулап», Германия) с гистологическим анализом полученного операционного материала; молекулярно-генетическое и бактериологическое обследование: определение ДНК МБТ при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением тест-системы ЗАО «Синтол» (Россия), «АмплиТуб-РВ-Скрин» методом ПЦР в режиме реального времени на анализаторе iCycler iQ5 BioRad (США), методом люминесцентной микроскопии, посевы на жидкую (Bactec MGIT 960) и твердые питательные среды менструальной крови, биопсии эндометрия, операционного материала, полученного при проведении эндоскопического обследования, перитонеальной жидкости.

Спаечный процесс органов малого таза классифицировали согласно предложенной классификации AFS, 1988 г.

Для оценки спаечного процесса в полости матки использовали классификацию Европейской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, 1993 г. Гормональное обследование выполнялось 30 больным в возрасте от 21 до 43 лет. С целью оценки гормональной функции яичников проводилось исследование сывороточных концентраций гонадотропных гормонов гипофиза — лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), половых стероидных гормонов — эстрадиола (Э2), тестостерона (Тс), на 2–3-й день менструального цикла (м. ц.), прогестерона (Pg) — на 21–23-й день менструального цикла; гормонов щитовидной железы: тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов — трийодтиронина (Т4 св.), антител к ТПО. Определение пролактина (Prol) проводилось дважды в динамике менструального цикла на 2–3-й и на 21–23-й день м.ц., для оценки овариального резерва определяли концентрацию антимюллера гормона и ингибина В в крови на 2–3-й день менструального цикла. Полученные результаты исследования сопоставлялись с нормативными показателями Диагностического лабораторного центра ООО «БиоТехМед». Отдельно выделяли группу женщин со сниженным овариальным резервом (концентрация антимюллера гормона в сыворотке крови менее 0,5–1,0 нг/мл).

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) биоптатов эндометрия 30 женщин от 21 до 42 лет на 18–22-й день менструального цикла выполнено для количественной оценки экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PgR) с использованием антител к рецепторам ER (SP1) и рецепторам PgR (клон SP2) в стандартном разведении (производства фирмы ThermoScientific). Регистрировали количество натуральных киллерных клеток (Nk-клеток), определяющих антигеннезависимую надзорную функцию: цитотоксических CD16⁺ (клон 2H7) и клеток-регуляторов провоспалительных цитокинов CD56⁺ (56C04) (производства фирмы Thermo Scientific), а также CD20⁺ (клон L26) и CD138⁺ (клон M115) в стандартном разведении (производства фирмы Dako). Оценка и интерпретация результатов исследования выполнялись при помощи световой микроскопии (Olympus CX41, камера DP72) при увеличении $\times 400$. Проводился подсчет позитивных лейкоцитов (коричневое мембранно-цитоплазматическое окрашивание) в 10 полях зрения и определение среднего количества на одно поле зрения. Критериями постановки диагноза хронического эндометрита являлись увеличение количества В-лимфоцитов в 2 раза и более, а также наличие плазматических клеток.

Обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Statistica 6,

Microsoft Excel. Описательная статистика включала подсчет среднего значения (M), стандартной ошибки среднего (m). Оценка межгрупповых различий значений признаков проводилась с использованием t-критерия Стьюдента и рангового U-критерия Манна-Уитни для малых групп. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и $p < 0,01$ (99% уровень значимости). Для оценки связи между изучаемыми показателями проводили корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) и последующим определением его значимости по критерию t.

Результаты исследования

При оценке фтизиатрического анамнеза установлено, что отягощенный анамнез имели 29 (32,5%) женщин, который включал: контакт с больными туберкулезом у 25 обследованных; вираж туберкулиновых проб в детстве — у 4; перенесенный ранее экстрагенитальный туберкулез, установленный на основании лучевых, бактериологических и гистологических методов исследования у 31 (34,4%) больной.

Основными жалобами у обследованных больных явились: бесплодие, хронические тазовые боли продолжительностью от 6 мес и более, диспареуния, альгоменорея, повышение температуры тела до субфебрильных значений в течение 1 мес и более, слабость, ночная потливость, ознобы, быстрая утомляемость, потеря веса, снижение работоспособности (рис. 1).

Большинство больных предъявляли жалобы на бесплодие — 78,65% и хронические тазовые боли —

75,28%, в то время как диспареуния, альгодисменорея и субфебрилитет были характерны лишь для трети обследованных женщин.

Регулярный менструальный цикл наблюдался у 66 (74,1%) обследованных больных, средняя продолжительность составила $28,43 \pm 0,22$ дня, со средней длительностью менструации $4,77 \pm 0,19$ дня. Средний возраст менархе — $13,4 \pm 0,15$ года. Более половины (65%) обследованных женщин страдали нарушением менструального цикла (рис. 2).

При анализе характеристик менструального цикла было обнаружено, что наиболее частым типом нарушений (у 24% обследованных женщин) была гипо-олигоменорея с продолжительностью менструального цикла от 40 до 60 дней, у 2 женщин — вторичная аменорея продолжительностью до 12 мес, гиперполименорея встречалась в 19,1%, а опсоменорея и пройоменорея — у 10% обследованных.

При анализе репродуктивной функции обследованных женщин установлено, что жалобы на бесплодие (длительностью от 1 до 27 лет) предъявляли 70 (78,65%) женщин. В структуре отмечена тенденция преобладания первичного бесплодия (55,4%) над вторичным (44,59%). Самыми частыми исходами беременности среди женщин, не предъявлявших жалобы на бесплодие, являлись: искусственное прерывание беременности (54,6%), в 39,3% случаев беременности закончились родами. Привычное невынашивание беременности (самопроизвольный аборт и неразвивающаяся беременность) отмечалось у 24,2% женщин. Трубная беременность встречалась у 7,86% обследованных женщин.

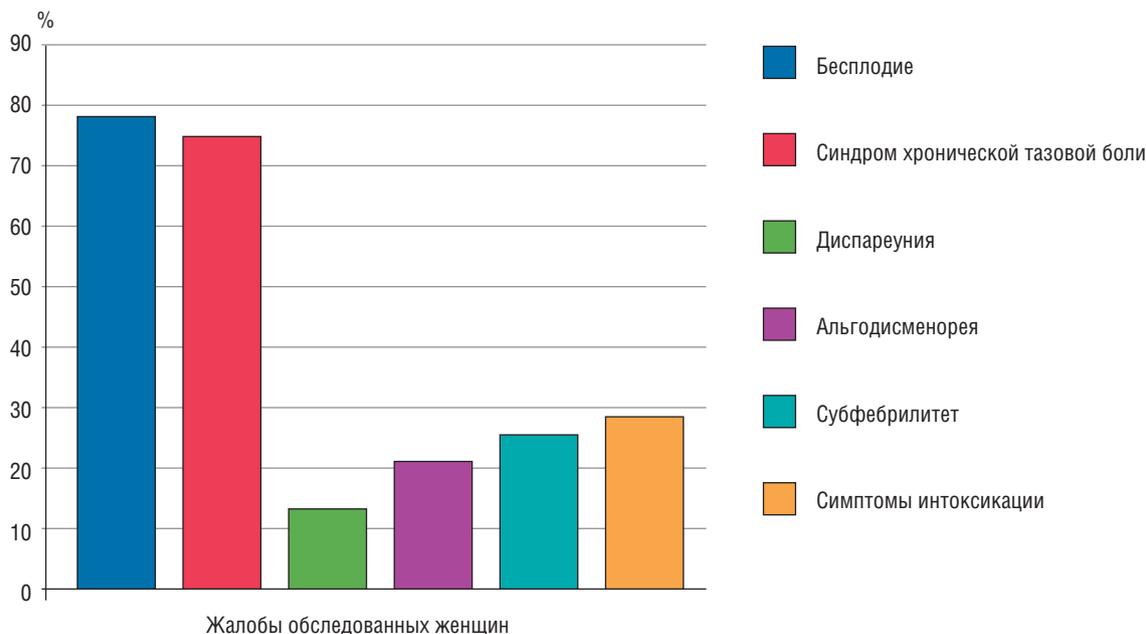


Рис. 1. Структура жалоб у обследованных женщин

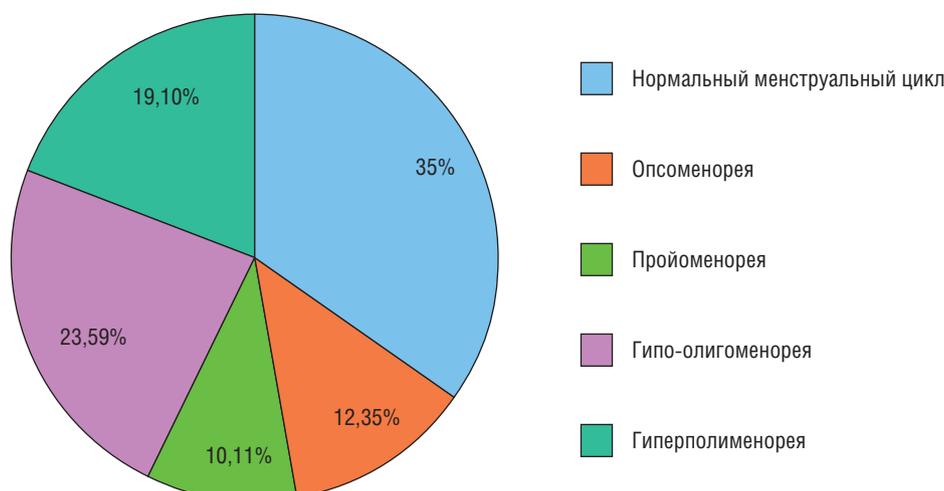


Рис. 2. Структура нарушений менструального цикла обследованных женщин

Анализ сопутствующей гинекологической патологии показал, что среди всех обследованных наиболее часто встречался хронический сальпингофорит, наружный генитальный эндометриоз, а также инфекции, передающиеся половым путем (трихомониаз, сифилис, уреоплазменная и микоплазменная инфекции). Перенесенная хламидийная инфекция и гонорея учитывались отдельно от остальных инфекций, передающихся половым путем, в связи с известной высокой частотой поражения маточных труб при данных заболеваниях. Среди аномалий развития половых органов встречались: рудиментарный функционирующий маточный рог — у одной женщины, у 4 — двурогая матка (табл. 1).

Гиперплазия эндометрия была представлена преимущественно простой железистой формой без атипии, лишь у одной женщины — с элементами сложной. Полипы эндометрия и цервикального канала были представлены железисто-фиброзным типом.

Активный туберкулез легких был исключен по результатам проведенной рентгенографии и МСКТ органов грудной полости.

Гистеросальпингография проведена 83 (93,2%) больным на этапе постановки диагноза для описания состояния полости матки и маточных труб и оценки проходимости маточных труб. Полученные результаты сравнивались с данными хромогидротубации, выполненной при проведении эндоскопического исследования (табл. 2).

При сравнительной оценке проходимости маточных труб по результатам гистеросальпингографии и хромогидротубации отмечено значимое увеличение процента проходимости в ходе эндоскопического обследования при ХГТ (42,17 и 67,41% соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 1

Структура сопутствующих гинекологических заболеваний у обследованных женщин

Структура гинекологических заболеваний	Женщины, больные генитальным туберкулезом (n=89)	
	абс. число	%
Воспалительные заболевания		
Хронический сальпингофорит	63	70,8
Хронический эндометрит	35	39,3
Генитальный эндометриоз		
Аденомиоз	10	11,2
Наружный генитальный эндометриоз	23	29,5
Заболевания шейки матки		
Полип цервикального канала	1	1,1
Дисплазия шейки матки	3	3,3
1 ст.	1	1,1
2 ст.	2	2,3
Гиперпластические процессы эндометрия		
Полип эндометрия	17	19,1
Гиперплазия эндометрия	24	27,0
Инфекции, передающиеся половым путем		
Хламидийная инфекция	20	22,5
Гонорея	4	4,5
ИППП (другие)	47	52,8
Другие заболевания		
Аномалия развития половых органов	5	5,6
Опухолевидные образования яичников	30	38,5
СПКЯ	11	12,4
Миома матки	18	20,2

Сравнительная оценка проходимости маточных труб и выявление специфических признаков туберкулезной инфекции у обследованных женщин по результатам гистеросальпингографии и хромогидротубации

Исследуемые параметры	Методы исследования			
	гистеросальпингография (n=83)		хромогидротубация (n=78)	
	абс. число	%	абс. число	%
Проходимость обеих маточных труб сохранена	16	19,3	16	18,0
Сохранена проходимость одной маточной трубы	19	22,9	44	49,4
Окклюзия маточных труб	47	56,6	29	32,6
Визуализация маточных труб в виде «четок»	24	28,8	–	–
Ампулярный отдел непроходимых маточных труб в виде булавы, луковицы	8	9,63	–	–
Кальцинаты в полости малого таза	2	2,4	–	–

Гормональное исследование выполнено 30 женщинами в динамике менструального цикла. У 57,7% женщин определялся двухфазный менструальный цикл со средним уровнем прогестерона $31,064 \pm 3,71$ нмоль/л во вторую фазу менструального цикла. Количество прогестерона, соответствующее его ановуляторным значениям во вторую фазу, наблюдалось у 13 (43,3%) женщин и было равным $4,37 \pm 0,15$ нмоль/л. У 13 женщин при оценке гормонального статуса выявлено сниженное содержание АМГ (1-я группа). У остальных (57,7%) — данный параметр находился в пределах нормы (2-я группа). Данные представлены в табл. 3.

Отмечены статистически значимые различия в уровнях ФСГ ($p=0,02$), ингибина В ($p=0,014$) в группах

обследованных больных. Остальные параметры находились в пределах нормативных значений и не различались. Средний возраст больных составил $29,76 \pm 1,14$ и $34 \pm 1,53$ года соответственно ($p=0,06$). Не отмечено различий в количестве ранее перенесенных оперативных вмешательств на яичниках в обеих группах, но выявлялось более длительное течение туберкулезного сальпингоофорита, а также сопутствующий наружный генитальный эндометриоз у 6 женщин во 2-й группе.

При оценке овариального резерва помимо АМГ и ФСГ определяли ультразвуковые параметры яичников на 5–7-й дни менструального цикла (табл. 4).

Объем яичниковой ткани был значимо ниже у женщин 2-й группы ($p \leq 0,05$), количество антральных

Таблица 3

Оценка гормонального статуса обследованных женщин ($M \pm m$)

Параметр	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=13)		Референсные значения	p
	дни менструального цикла					
	2–3-й	21–23-й	2–3-й	21–23-й		
ФСГ, мМЕ/мл	$6,26 \pm 0,48$		$9,09 \pm 1,04$		1,8–11,3	0,02
ЛГ, мМЕ/мл	$6,14 \pm 0,71$		$6,36 \pm 1,09$		1,1–8,7	0,91
АМГ, нг/мл	$3,19 \pm 0,6$		$0,39 \pm 0,09$		1–12,6	0,000005
Ингибин, пг/мл	$99,65 \pm 7,89$		$70,5 \pm 14,17$		Низкий — 0–10, промежуточный — 10–45, норма — 45–240	0,014
Пролактин, нг/мл	$19,45 \pm 1,99$	$23,4 \pm 1,2$	$21,5 \pm 3,17$	$24,1 \pm 2,01$	Фолликулиновая фаза — 2–27,7, лютеиновая фаза — 4,35–40	$\geq 0,05$
Эстрадиол, пг/мл	$48,91 \pm 5,03$		$53,16 \pm 9,39$		12,5–166	$\geq 0,05$
ТТГ, мкед./мл	$2,05 \pm 0,27$		$2,78 \pm 0,97$		0,23–3,4	$\geq 0,05$
T4 св., пмоль/л	$13,07 \pm 0,48$		$14,18 \pm 0,55$		10,2–23,2	$\geq 0,05$
Антитела к ТПО, ед./мл	$4,85 \pm 1,58$		$5,31 \pm 1,94$		0–30	$\geq 0,05$
Тестостерон, нмоль/л	$2,31 \pm 0,24$		$2,59 \pm 0,26$		0,5–4,3	$\geq 0,05$
Прогестерон, нмоль/л		$20,3 \pm 4,26$		$21,89 \pm 4,08$	Фолликулиновая фаза — 0–6,0, лютеиновая фаза — 10,0–89,0	$\geq 0,05$

Таблица 4

Ультразвуковые характеристики яичников женщин, больных генитальным туберкулезом, в исследуемых группах (M±m)

Параметр	2-я группа (n=13)		1-я группа (n=17)	
	правый яичник	левый яичник	правый яичник	левый яичник
Длина, мм	31,03±1,0	29,06±1,05	34,02±0,54	33,14±1,3
Ширина, мм	21,19±0,98	19,87±0,78	23,13±1,5	24,03±1,6
Толщина, мм	18,6±0,6	18,4±0,44	20,06±0,68	22,24±0,7
Объем, см ³	6,23±0,16*	5,27±0,08*	8,32±1,0*	9,26±0,9*
Количество фолликулов, абс.	7,16±0,36	6,81±0,41	8,05±0,24	7,3±0,12
Размер максимального фолликула, мм	7,65±0,38	6,45±0,33	7,68±0,42	7,01±0,15

Примечание. * Различия между выделенными параметрами статистически достоверны, $p < 0,05$.

фолликулов, а также их размеры существенно не различались ($p \geq 0,05$).

Эндоскопические методы обследования — лапароскопия и гистероскопия — применялись у женщин с подтвержденным туберкулезом половых органов для определения стадии специфического процесса, последствий перенесенной инфекции, оценки состояния половых органов не ранее чем через 6 мес от начала комплексной противотуберкулезной терапии с учетом лекарственной чувствительности возбудителя. Лапароскопия выполнена 78 (88%) женщинам. Не отмечено интраоперационных осложнений, а также осложнений, возникших в раннем послеоперационном периоде. В результате лапароскопического обследования спаечный процесс органов малого таза и брюшной полости выявлен у 68 женщин, спаечная болезнь малого таза — у 55 (70,5%), синдром Фитц-Хью-Куртиса — у 14,54%.

Таблица 5

Распределение обследованных женщин по степени распространенности спаечного процесса малого таза

Спаечный процесс	Основная группа (n=55)	
	абс. число	%
I ст.	12	21,8
II ст.	4	7,3
III ст.	11	20
IV ст.	29	52,7

Спаечная болезнь I и II ст., при которой спайки визуализировали как прозрачные соединительнотканые тяжи, существенно не меняющие анатомического расположения органов малого таза, наблюдалась лишь у 16 (29,08%) больных. У большинства женщин, больных генитальным туберкулезом, наблюдалась IV и III ст. спаечной болезни (72,7%) с образованием одно-

или двусторонних гидросальпинксов у 36,35%, а также развитием синдрома Фитц-Хью-Куртиса у 14,54%. При этом визуализировались плотные сращения с выраженной васкуляризацией, существенно нарушающие анатомическое расположение органов малого таза, с нечеткими границами между нормальными и патологическими тканями, нередко с облитерацией позадиматочного пространства. При статистическом анализе не отмечено взаимосвязи между перенесенными ранее инфекциями (хламидийная, гонорея), наличием генитального эндометриоза и степенью распространенности спаечного процесса ($p=0,194813$, $p=0,860670$, $p=0,992813$ соответственно) у всех обследованных больных, ни с другой гинекологической патологией ($p \geq 0,05$). Также не отмечено взаимосвязи между наличием одно или двусторонних гидросальпинксов и перенесенными гонореей и хламидийной инфекцией ($p \geq 0,05$).

Гистероскопия с биопсией эндометрия выполнена 65 женщинам (в фазе пролиферации у 43,3%). В ходе проведенного обследования нормальная гистероскопическая картина: хорошо растяжимая полость матки нормального размера и формы, отсутствие внутриматочных синехий, визуализация свободных нерасширенных устьев маточных труб, эндометрий, соответствующий фазе менструального цикла, выявлена у 18 (27,69%) женщин. Синехии полости матки обнаружены у 9 (13,8%) женщин: I ст. — у трех, II ст. — у двух, III ст. — у четырех женщин. Примечательно, что синехии полости матки выявлены у всех больных, перенесших туберкулезный эндометрит ($p=0,000024$). При анализе данных анамнеза среди женщин, у которых определялись синехии полости матки, указание на невынашивание беременности имелось у 2, у одной из перенесших хламидийную инфекцию, микоплазменная и уреоплазменная инфекции — у 2. Инвазивное внутриматочное вмешательство — однократное раздельное диагностическое выскабливание полости матки было у 4.

Признаки хронического эндометрита определены у 35 (51,47%) обследованных женщин. Эти признаки характеризовались неоднородным по величине и окраске эндометрием, множественными кровоизлияниями, дряблостью стенок матки, легкой кровоточивостью слизистой оболочки, тонким, не соответствующим дню менструального цикла эндометрием, выраженностью сосудистого рисунка, которые впоследствии были подтверждены результатами гистологического исследования: фиброз стромы, очаговая и диффузная лейкоцитарная инфильтрация. Вышеперечисленные признаки были характерны как для неспецифического, так и для специфического воспалительного процесса в эндометрии.

С помощью иммуногистохимического исследования оценивалось количество рецепторов стероидных гормонов, а также количество иммунокомпетентных клеток на 18–22-й день м. ц. у женщин с овуляторным менструальным циклом (табл. 7).

Таблица 7

Выявление лимфоцитов в эндометрии обследованных женщин ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Количество проведенных исследований, n=30	Норма
CD56 ⁺	14,93±2,32	До 10
CD16 ⁺	17,6±2,25	До 10
CD20 ⁺	4,33±1,82	До 3
CD138 ⁺	3,27±0,56	0

Уровень экспрессии маркера CD138 плазматических клеток был сравнительно невысок и выявлялся у 47,6% женщин, указывая на воспалительный характер изменений в эндометрии. Примечательно, что у 42,8% больных обнаружено избыточное количество маркеров CD56⁺, CD16⁺ естественных киллерных клеток. Отмечалось незначительное повышение количества В-лимфоцитов. При оценке выраженности экспрессии рецепторов к стероидным гормонам отмечалось высокое неравномерное распределение рецепторов к эстрогену и прогестерону как в строме, так и в железах.

Обсуждение результатов

Туберкулез женских половых органов в развивающихся странах является достаточно распространенной локализацией специфической инфекции (до 16% среди бесплодных женщин в Индии) [15]. Наиболее часто встречается в репродуктивном возрасте, приводит к значимому повреждению маточных труб, эндометрия и других органов малого таза. Средний возраст женщин, больных генитальным туберкулезом, соглас-

но данному исследованию, составил 32,43±0,73 года. Отягощенный фтизиатрический анамнез подтвержден у 32,5%, ранее перенесли туберкулез легких 10% женщин. У 98,9% обследованных больных туберкулезная инфекция протекала в форме сальпингита, туберкулезный эндометрит выявлялся у 17,97%, что полностью соотносится с общепринятыми представлениями о генитальном туберкулезе [5, 6]. В связи с олигобациллярностью данной локализации специфического процесса основным методом постановки диагноза являлся клинико-рентгенологический (у 56,1% обследованных больных). Симптомы генитального туберкулеза достаточно неспецифичны и разнообразны, по результатам клинико-анамнестической оценки основными проявлениями инфекции являлись: бесплодие (78,65%), нарушение менструальной функции (65%), хронические тазовые боли (75,28%).

В данном исследовании впервые проведена комплексная оценка репродуктивной функции женщин, больных генитальным туберкулезом, включая гормональное обследование, оценку овариального резерва, проходимости маточных труб, морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия.

В структуре бесплодия трубно-перитонеальный фактор составляет около 30% [16]. Туберкулез женских половых органов приводит к формированию стойкого трубно-перитонеального бесплодия в 90–97%, так как *M. tuberculosis* вызывает направленное прямое повреждение маточных труб, приводя к их рубцеванию, обструкции и формированию спаечного процесса в полости малого таза [15]. В данном исследовании двусторонняя окклюзия маточных труб выявлена у трети обследованных больных при проведении хромогидротубации. У 72,7% обследованных больных обнаруживалась IV и III ст. спаечной болезни с образованием одно или двусторонних гидросальпинксов у трети больных. В данной работе сниженный овариальный резерв определялся у 43,3% обследованных женщин со средним значением АМГ 0,398±0,09 нг/мл, ФСГ 9,09±1,04 мМЕ/мл. Примечательно, что у 46,15% женщин со сниженным овариальным резервом выявлялся сопутствующий генитальный эндометриоз. У трети больных выявлены ановуляторные значения прогестерона в секреторную фазу менструального цикла. Полученные результаты согласуются с данными N. Malhotra [8], который наблюдал нарушение овариальной функции, снижение овариального резерва, при всех формах туберкулеза, несмотря на то, что специфический воспалительный процесс в яичниках авторами был отмечен лишь в 20–30% случаях. Недавние исследования в этой области показали снижение уровня АМГ [8], наличие хронической ановуляции у женщин при генитальном туберкулезе. Также в проведенном исследовании выявлено уменьшение объема яичниковой

ткани по результатам ультразвукового исследования, описываемое в ранее проведенных исследованиях [15], при туберкулезе женских половых органов.

Хронический эндометрит выявлен у 51,47% больных по результатам комплексного эндоскопического, морфологического и иммуногистохимического обследования. Позитивная реакция на маркер плазматических клеток CD138 отмечена у 47,6% больных. В большинстве случаев отмечалось повышение числа цитотоксических лимфоцитов (CD56⁺, CD16⁺) над клетками других популяций [15]. Нарушение регуляции и количества CD56⁺-лимфоцитов в полости матки, по мнению ряда авторов, приводит к неудачам имплантации, привычным потерям беременности, преэклампсии, и у женщин, перенесших генитальный туберкулез, требует дальнейших исследований. При оценке выраженности экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону наблюдалась их высокая, неравномерная концентрация как в строме, так и в железах эндометрия, что может быть связано с хроническим воспалительным процессом в полости матки, приводящему к эндометриальной дисфункции в период «окна имплантации». Синехии полости матки являются закономерным исходом специфического воспалительного процесса в эндометрии в рубцово-спаечный процесс. Синдром Ашермана выявлен у 9 больных (13,84%), у 7

из которых диагностирован туберкулезный эндометрит по результатам гистологического и бактериологического исследования ($p \leq 0,05$).

Выводы

1. Туберкулез половых органов у женщин репродуктивного возраста является значимым фактором нарушения менструальной и репродуктивной функции, в большинстве случаев — первичного бесплодия. Развитие туберкулезного сальпингоофорита приводит к окклюзии маточных труб, формированию гидросальпинксов и спайкообразованию. В исходе туберкулезного эндометрита наблюдается развитие хронического воспаления в полости матки, и эндометриальной дисфункции, а также образование синехий полости матки. Специфическая инфекция в половых органах, особенно в сочетании с генитальным эндометриозом, ведет к снижению овариального резерва и овариальной дисфункции.
2. В структуре причин нарушения репродуктивной функции у женщин, перенесших генитальный туберкулез, отмечено сочетание трубно-перитонеального, маточного факторов, а также бесплодия вследствие снижения овариального резерва.

Список литературы

1. Лучкевич В.С., Хасанова Е.А. Тенденции эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России на современном этапе (обзор) // Медицинский альянс. 2016. № 3. С. 20–23. Luchkevich V.S., Khasanova E.A. Tendentsii epidemiologicheskoi situatsii po tuberkulezu v Rossii na sovremennom etape (obzor) // Meditsinskii al'yans. 2016. N 3. S. 20–23.
2. Галкин В.Б., Баласанянц Г.С., Белюловский Е.М., Яблонский П.К. Оценка динамики численности заболевших туберкулезом в странах с наибольшим бременем туберкулеза // Медицинский альянс. 2015. № 1. С. 25–26. Galkin V.B., Balasanyants G.S., Belilovskii E.M., Yablonskiy P.K. Otsenka dinamiki chislennosti zabol'vshikh tuberkulezom v stranakh s naibol'shim bremenem tuberkuleza // Meditsinskii al'yans. 2015. N 1. S. 25–26.
3. Aboulfalah A. Fakhir B., Benkaddour Y.A. et al. Clinical and anatomic features of female genital tuberculosis in 28 patients // Int. J. Gynaecol Obstet. 2012. Vol. 117. P. 85–86. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.11.005.
4. Crochet J.R., Hawkins K.C., Holland D.P., Copland S.D. Diagnosis of pelvic tuberculosis in a patient with tubal infertility // Fertil. Steril. 2011. Vol. 95. P. 289. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.012.
5. Malhotra H. Genital tuberculosis // Apollo Medicine. 2012. Vol. 9, N 3. P. 224–227.
6. Sharma J.B. Tuberculosis and gynecological practice // Studd J., Tan S.L., Chervenak F.A., eds. Current Progress in Obstetric and Gynecology. Mumbai: Tree Life India, 2012. Vol. 18. P. 304–327.
7. Santosh K.M. Histopathologic Analysis of Female Genital Tuberculosis: A Fifteen-Year Retrospective Study of 110 Cases in Eastern India // Turkish Journal of Pathology. 2013. Vol. 29, N 1. P. 41–45. doi: 10.5146/tjpath.2013.01146
8. Malhotra N., Bahadur A., Singh N. et al. Role of perifollicular Doppler blood flow in predicting cycle response in infertile women with genital tuberculosis undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection // J. Hum. Reprod. Sci. 2014. Vol. 7. P. 19–24. doi: 10.4103/0974–1208.130809.
9. Singh N., Sumana G., Mittal S. Genital tuberculosis: A leading cause for infertility in women seeking assisted conception in North India // Arch. Gynecol. Obstet. 2008. Vol. 278 (4). P. 325–327. doi: 10.1007/s00404–008–0590-y.
10. Kulshrestha V., Kriplani A., Agarwal N. et al. Genital tuberculosis among infertile women and fertility outcome after antitubercular therapy // International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2011. Vol. 113, N 3. P. 229–234. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.12.014.
11. Jindal U.N., Verma S., Bala Y. Favorable infertility outcomes following anti-tubercular treatment prescribed on the sole basis of a positive polymerase chain reaction test for endometrial tuberculosis // Hum. Reprod. 2012. Vol. 27. P. 1368–1374. doi: 10.1093/humrep/des076.
12. Malhotra N., Vaishali Sh., Anupama B. et al. The effect of tuberculosis on ovarian reserve among women undergoing IVF in India // Int. J. Gynecol Obstet. 2012. Vol. 117, N 1. P. 40–44. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.10.034.
13. Dam P., Shirazee H.H., Goswami S.K. et al. Role of latent genital tuberculosis in repeated IVF failure in Indian clinical settings // Int. J. Gynecol. Obstet Invest. 2006. Vol. 61, N 4. P. 223–227. doi: 10.1159/000091498.
14. Фтизиатрия: Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с. Ftiziatriya: Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii / pod red. P.K. Yablonskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 240 s.

15. *Sharma J.B.* In vitro fertilization and embryo transfer in female genital tuberculosis. doi: <http://www.ivflite.org> on Monday, March 14, 2016.
16. *Khanum S., Ahmed J., Rahim M. et al.* Evidence based diagnostic approach to tubal factor infertility // *Birdem. Med. J.* 2014. Vol. 4, N 1. P. 33–37. doi: <http://dx.doi.org/10.3329/birdem.v4i1.18551>.

Поступила в редакцию 14.11.2017 г.

Сведения об авторах:

Гусейнова Фаина Махмудовна — врач-гинеколог отделения для больных урогенитальным туберкулезом № 9 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: fainochka09@mail.ru;

Ниаури Дариго Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; e-mail: d.niauri@mail.ru;

Виноградова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vinogradova@spbniif.ru;

Кольцова Татьяна Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением для больных урогенитальным туберкулезом № 9 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: koltsovy77@gmail.com;

Гзгзян Александр Мкртичевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; e-mail: agzgyan@hotmail.com;

Джемлиханова Ляйля Харрясовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; e-mail: dzhemlikhanova_l@mail.ru;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; декан медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; e-mail: glhirurgb2@mail.ru.



www.med-alyans.ru

На официальном сайте журнала «Медицинский альянс»
вы можете скачать архив всех номеров,
направить в редакцию статью в режиме онлайн.