

Влияние туберкулезной инфекции и химиотерапии на репродуктивное здоровье женщины

С.И. КАЮКОВА

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Аннотация

В статье изложен краткий обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященный особенностям течения туберкулеза органов дыхания у женщин фертильного возраста. Показано влияние активной туберкулезной инфекции и массивной химиотерапии на органы репродуктивной системы, проанализированы клиническая симптоматика, ближайшие и отдаленные последствия, прогноз репродуктивной функции в будущем. Своевременная диагностика и оптимальная коррекция репродуктивных нарушений у женщин, больных туберкулезом органов дыхания, позволяет повысить их качество жизни, фертильные возможности и рождение в последующем здорового потомства.

Ключевые слова: туберкулез, репродукция, женщины.

The impact of tuberculosis and chemotherapy on female reproductive health

S.I. KAYUKOVA

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

The paper outlines a concise review of Russian and foreign literature on the specific features of the course of respiratory tuberculosis in reproductive-aged women. It shows the impact of active tuberculosis and massive chemotherapy on the reproductive system, analyzes clinical symptoms, immediate and long-term consequences, and prognosis of future reproductive function. The timely diagnosis and optimal correction of reproductive disorders in women with respiratory tuberculosis can improve their quality of life, fertile capacities, and birth of a successive healthy offspring

Keywords: tuberculosis, reproduction, women.

ЖРВ — женщины репродуктивного возраста
МБТ — микобактерии туберкулеза
МЛУ — множественная лекарственная устойчивость

ПТП — противотуберкулезные препараты
ТПО — туберкулез половых органов
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

В Российской Федерации за последние 5 лет (2009—2014 гг.) отмечается стабильный уровень заболеваемости туберкулезом среди женского населения (30,5—31,8 на 100 тыс. населения). При этом пик заболеваемости у женщин приходится на фертильный возраст — 25—34 года (62—62,3%) [1]. Неблагополучное состояние здоровья женщин репродуктивного возраста (ЖРВ) отрицательно влияет на здоровье новорожденных, приводит к увеличению доли больного потомства, ухудшает генофонд российской популяции [2]. Поэтому изучение особенностей туберкулезного процесса, его влияния на развитие репродуктивных нарушений, а также воздействия противотуберкулезной терапии на функцию репродуктивных органов у женщин представляют несомненную научную и практическую значимость.

Особенности течения туберкулеза у ЖРВ. Среди ЖРВ наблюдаются несвоевременное выявление и высокая распространенность туберкулеза за счет неблагоприятной медико-социальной и гигиенической характеристики данной группы больных. Изучение этих факторов показало, что выявление туберкулеза среди неработающих женщин 15—44 лет значительно выше, чем среди женщин с наличием постоянной работы и стабильным доходом [3].

Имеют значение другие социальные аспекты: неудовлетворительные жилищные условия, низкий материальный достаток, ненормированный рабочий день, низкий

уровень гигиенических знаний и медицинской активности, асоциальные привычки (алкоголизм) и табакокурение. Сложившаяся ситуация обуславливает низкие ресурсы для сохранения и восстановления как соматического, так и репродуктивного здоровья [4].

Несвоевременность выявления туберкулезного процесса у ЖРВ нередко обусловлена наличием беременности (независимо от ее исхода), послеродового периода и лактации. Туберкулез у ЖРВ чаще всего выявляется при обращении за медицинской помощью (69,6%), профилактическом осмотре (30,4%); в первый месяц после родов (17,5%); в течение 1 года после родов (36,7%); через 1—2 года после родов (45,8%). При этом преобладают деструктивные формы (53,2%) с бактериовыделением (59,6%), наличием множественной лекарственной устойчивости — МЛУ (14,2%) [5].

Высокая заболеваемость туберкулезом среди ЖРВ и ежегодный рост числа случаев туберкулеза у женщин во время беременности и послеродовом периоде определяют чрезвычайную актуальность своевременной диагностики

Контактная информация:

Каюкова Светлана Ивановна — к.м.н., с.н.с., клинично-диагностический отдел; Москва, Яузская аллея, 4; e-mail: kajukovalnp@gmail.com

и рационального лечения туберкулеза у данного контингента [6].

Первые выявленный туберкулез органов дыхания у ЖРВ характеризуется высокой распространенностью поражения легочной ткани, склонностью к деструктивным изменениям, обильным бактериовыделением, ростом поливалентной и МЛУ микобактерий. У женщин 18—34 лет наблюдается высокая частота остро прогрессирующих форм туберкулеза, у пациенток 35—54 лет и старше — деструктивных форм специфического процесса [7].

Туберкулез женских половых органов как одна из внелегочных локализаций у ЖРВ. Туберкулез женских половых органов — редко диагностируемая форма внелегочного туберкулеза; он диагностируется у 0,7—1% всех женщин, госпитализируемых в гинекологические стационары. Более 90% случаев генитального туберкулеза выявляется у ЖРВ [8].

Микобактерии туберкулеза (МБТ) попадают в организм через дыхательные пути в легкие, а затем распространяются к различным органам (в том числе половым) лимфогематогенным путем. После первичного инфицирования формируется иммунитет к МБТ. При этом инфекция может находиться в «дремлющем» состоянии в течение всей жизни, пока сниженный иммунитет или повторное заражение большим количеством МБТ не активирует болезнь. Увеличением циркуляции МБТ, гормональной активностью женских половых органов после полового созревания объясняется уязвимость половой системы к этой инфекции в репродуктивном возрасте [9].

Клиническая симптоматика туберкулеза половых органов (ТПО) проявляется в виде различных нарушений менструального цикла: предменструального синдрома (8%), олигоменореи (54%), меноррагии (19%), аменореи (7—27%), менопаузального маточного кровотечения (1,6%). Однако чаще туберкулез женских половых органов имеет бессимптомное течение, единственной жалобой является бесплодие. По данным разных авторов, распространенность туберкулеза женских половых органов колеблется от 1 до 18% [10].

Чаще всего туберкулез поражает маточные трубы (24—85%), реже — эндометрий (50—56%). Туберкулезное поражение половых органов у женщин приводит не только к обструкции маточных труб, но и ухудшает имплантацию плодного яйца в полости матки из-за пораженного эндометрия и нарушения овуляции в яичниках. В результате развиваются непроходимость маточных труб (60%) и туберкулезный эндометрит, в полости матки формируются синехии, что дополнительно повышает риск развития бесплодия [11]. ТПО нередко сочетается с другими формами специфического процесса: почек и мочевого пузыря, кишечника, органов дыхания, лимфатических узлов. При этом сочетание нескольких локализаций туберкулеза может сопровождаться развитием перитонита и асцита (20%) [12].

Вероятность наступления физиологичной беременности у больных туберкулезом крайне низкая даже после полного курса лечения туберкулеза регистрируется в 7—19% случаев. Для многих пациенток экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбрионов остается единственным вариантом для успешной беременности. Вероятность успеха таких процедур отмечают в 9—28% случаев, чаще с благоприятными перинатальными исхо-

дами (4,2—30,7%); реже с развитием внематочной беременности (3,3—10%). Латентный ТПО также может быть причиной неудачных попыток ЭКО, если своевременно не были проведены диагностика и лечение болезни [13].

В связи с высокой частотой неблагоприятных репродуктивных исходов у женщин, больных ТПО, актуален поиск новых диагностических методов и алгоритмов. Многие авторы считают, что ранняя лапароскопия и биопсия тканей являются наилучшим подходом к своевременной диагностике ТПО [14]. Другие исследователи полагают, что для ранней диагностики туберкулеза женских половых органов необходимо шире использовать ДНК МБТ с помощью полимеразной цепной реакции в любых доступных биологических тканях и жидкостях и иммунологические тесты [15].

Женщины с ТПО нуждаются в поэтапной коррекции бесплодия с включением специфической противотуберкулезной терапии, заместительной гормональной терапии, реконструктивно-пластических операций [16].

Влияние туберкулезной инфекции на репродуктивное здоровье женщины. Туберкулезная инфекция распространяется по женскому организму лимфогематогенным путем в период наибольшей активации специфического процесса. Мочеполовой тракт является распространенной локализацией внелегочного туберкулеза (14—41% в его структуре) [17]. У большинства женщин имеется приобретенный клеточный иммунитет, который существенно тормозит размножение бактерий и сдерживает образование микроскопических гранул. Излечение может также происходить в результате химиотерапии, проводимой при туберкулезе органов дыхания. Даже при формировании микроскопических гранул (диаметром не более 3 мм) у иммунокомпетентных пациенток они могут заживать или оставаться без динамики в течение многих лет. Повторная активация туберкулезной инфекции и риск развития ТПО зависят от состояния клеточно-опосредованной иммунной защиты хозяина. Имеются немногочисленные данные, что туберкулез органов дыхания в своей активной фазе и при развитии тяжелых клинических форм с склонностью к диссеминации МБТ влияет на органы брюшной полости и малого таза. В результате развиваются различные отклонения и нарушения в репродуктивной системе женщин, которые можно систематизировать. К ним относят нарушение менструального цикла; воспалительные заболевания половых органов; бесплодие; исходы наступившей беременности; осложнения во время беременности и послеродовом периоде [18].

Нарушение менструального цикла при туберкулезе. Практические наблюдения показали, что у женщин, больных туберкулезом, происходят нарушения в эндокринной системе, которые влияют на характер и исход специфического процесса. Прогрессирующая туберкулезная инфекция может вызывать расстройства менструаций, поскольку туберкулезная интоксикация влияет на надпочечники, гипофиз и яичники. Туберкулез органов дыхания может служить причиной гормонозависимых заболеваний женской половой сферы и вызывать нарушения гормонального обмена. При этом наблюдается снижение уровня фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола, прогестерона; повышение уровня кортизола и пролактина; формируется состояние гипотиреозидизма. Выраженное токсическое действие туберкулезной инфек-

ции на органы и системы женского организма нередко реализуются в виде обменных нарушений, которые потенцируют антигонадотропный эффект (гипо-, аменорею). Нарушение менструального цикла возможно за счет поражения эндометрия в 13—50% случаев, в том числе с формированием внутриматочных синехий [19].

Воспалительные заболевания женских половых органов. Активный туберкулез органов дыхания со склонностью к деструкции и диссеминации МБТ может служить причиной воспалительных заболеваний женской половой системы. Большинство исследователей приводят данные о частоте и особенностях туберкулезного поражения вульвы, шейки матки, эндометрия, маточных труб и яичников. Имеется крайне мало сведений о развитии воспалительных заболеваний женских половых органов неспецифической этиологии на фоне активного туберкулеза легких [20].

Среди ЖРВ отмечается высокая распространенность урогенитальных инфекций, среди которых особое место занимают герпетическая и папилломавирусная инфекции, которые при длительном персистировании могут вызывать злокачественные процессы в шейке матки и влагалище. У женщин, больных туберкулезом, наблюдается снижение защитных сил организма за счет нарушений системного и местного иммунитета, в частности дисфункции местных механизмов защиты слизистых оболочек антогенитального тракта. Чем ниже активность клеточного иммунитета и функции макрофагов, тем ниже способность систем репарации восстанавливать структуру поврежденных ДНК клеток организма и тем больше факторов проявляют свое влияние на стадии промоции канцерогенеза. Это может явиться причиной возникновения, прогрессирования и рецидива воспалительных заболеваний шейки матки вплоть до дисплазии эпителия и рака у женщин, больных тяжелыми формами туберкулеза легких [21].

Бактериальные инфекции (*Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalis*) чрезвычайно распространены в женской популяции и могут вызывать воспалительные заболевания половых органов. Однако исследования, посвященные оценке распространенности этих инфекций среди женщин, больных туберкулезом, являются единичными.

Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у женщин фертильного возраста. Особенностью противотуберкулезного лечения является длительное применение оптимальной комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение МБТ или уничтожающих их в организме пациентки. Существуют противотуберкулезные препараты (ПТП) первого ряда, основные (препараты выбора для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно-чувствительными микобактериями); противотуберкулезные препараты второго ряда, резервные (препараты выбора для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий) и препараты третьего ряда — другие ПТП и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза в особых ситуациях [22].

Вопрос о побочных действиях ПТП является частью общей проблемы активной терапии туберкулеза. Несмотря на большую актуальность данного вопроса, литера-

турные сведения касаются главным образом применения 2 или 3 антибактериальных препаратов. В условиях современной полихимиотерапии обычно используются 4—5 ПТП. При применении большого количества ПТП развиваются токсико-аллергические и дисбиотические побочные реакции. Частота нежелательных явлений при массивной химиотерапии туберкулеза, по данным разных авторов колеблется от 32 до 61% [23].

Негативное влияние ПТП на органы репродуктивной системы менее изучено, поскольку их развитие не влияет на отмену действующей химиотерапии. Однако значение этих явлений нельзя умалять в связи с тем, что лечение туберкулеза занимает длительное время, а нарушения женских половых органов может существенно уменьшить репродуктивные возможности в будущем.

При применении основных ПТП первого ряда чаще всего регистрируют нарушения эндокринного характера за счет их токсического действия на яичники и надпочечники: гинекомастию, галакторею, дисменорею, меноррагию (изониазид, рифампицин). При использовании ПТП второго ряда отмечают различные нарушения менструального цикла, характеризующиеся гипофункцией яичников (протионамид, этионамид) [22].

По данным некоторых исследователей, у 66% женщин, получавших противотуберкулезное лечение, регистрировали нарушения менструального цикла, в структуре которых отмечали вторичную аменорею (26,5%) и гипоменорею (20%). Из них после завершения интенсивной фазы химиотерапии у 76% женщин наблюдали восстановление менструальной функции, у 24% отсутствовала овуляция и имелась недостаточность лютеиновой фазы в течение всего курса продолжения противотуберкулезного лечения. Отмечено обратимое негативное влияние ПТП на менструальный цикл, которое необходимо контролировать после завершения основного курса противотуберкулезной терапии [24].

При длительном применении ПТП неизбежно развивается дисбаланс микрофлоры кишечника. Результаты многочисленных исследований доказывают, что на фоне противотуберкулезной терапии у 80—90% пациентов развивается дефицит бифидобактерий. Это создает условия для прогрессивного размножения дрожжеподобных грибов рода *Candida* и формирования дисбактериоза кишечника [25]. Известно, что при длительном употреблении антибактериальных препаратов 75% женщин имеют один эпизод вульвовагинального кандидоза, а 40—45% регистрируют 2 эпизода и более грибкового поражения слизистых оболочек урогенитального тракта, вызванного преимущественно *Candida albicans* [26]. Однако данные литературы о развитии вагинального кандидоза у ЖРВ, получающих химиотерапию по поводу туберкулеза органов дыхания, имеют скудный и разрозненный характер.

Таким образом, изучение проблем, связанных с фертильностью женщин, больных туберкулезом органов дыхания; влияния туберкулезной инфекции и противотуберкулезной химиотерапии на состояние органов репродуктивной системы представляется актуальным междисциплинарным научно-практическим вопросом и подлежит дальнейшему изучению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы «Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в РФ в 2012—2013 гг.». Москва, 2014 г. МЗ РФ. ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения». 72 с. Ссылка активна на 16.08.2016. Доступно по: mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/czentra/analiticheskie-obzory.html.
2. Кожекина Н.В. *Медико-социальные особенности заболеваемости и смертности от туберкулеза у женщин фертильно возраста*: Автореф. ... дис. канд. мед. наук Москва, 2011 г. Ссылка активна на 16.08.2016. Доступно по: www.mednet.ru/images/stories/files/abstracts/Kozjekina.pdf
3. Русановская Г.Ф., Камаев И.А., Шпрыков А.С. Качество жизни женщин репродуктивного возраста, больных активным туберкулезом органов дыхания. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014;1(20):57-63.
doi:10.12737/3314
4. James R Hargreaves, Delia Boccia, Carlton A Evans, Michelle Adato, Mark Petticrew, John D H Porter. The Social Determinants of Tuberculosis: From Evidence to Action. *Am J Public Health*. 2011;101(4):654-662.
doi:10.2105/AJPH.2010.199505
5. Liu Y, Weinberg MS, Ortega LS, Painter JA, Maloney SA. Overseas screening for tuberculosis in US bound immigrant and refugees. *N Engl J Med*. 2009;360:2406-2415.
doi:10.1056/NEJMoa0809497
6. Kenneth H Mayer, Section Editor, Jyoti S Mathad, Amita Gupta. Tuberculosis in Pregnant and Postpartum Women: Epidemiology, Management, and Research Gaps. *Clin Infect Dis*. 2012;55(11):1532-1549.
doi:10.1093%2Fcid%2Fcis732
7. Philip C Hill, Dolly Jackson-Sillah, Simon A Donkor, Jacob Otu, Richard A Adegbola, Christian Lienhardt. Risk factors for pulmonary tuberculosis: a clinic-based case control study in The Gambia. *BMC Public Health*. 2006;6:156.
doi:10.1186/1471-2458-6-156
8. Ghosh K, Ghosh K, Chowdhury JR. Tuberculosis and female reproductive health. *J Postgraduate Med*. 2011;57(4):307-313.
doi:10.4103/0022-3859.90082
9. Jai B Sharma. Current Diagnosis and Management of Female Genital Tuberculosis. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2015;65(6):362-371.
doi:10.1007/s13224-015-0780-z
10. Ioannis K Neonakis, Demetrios A. Spandidos & Efthimia Petinaki. Female genital tuberculosis: A review. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2010;43(8):564-572.
doi:10.3109/00365548.2011.568523
11. Sharma JB, Roy KK, Pushparaj M, Gupta N, Jain SK, Malhotra N, Mittal S. Genital tuberculosis: an important cause of Asherman's syndrome in India. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;277(1):37-41.
doi:10.1007/s00404-007-0419-0
12. 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;278(4):325-327.
doi:10.1007/s00404-008-0590-y
13. Jai B Sharma. In vitro fertilization and embryo transfer in female genital tuberculosis. *Journal of minimal stimulation IVF*. 2015; 2(1):14-25.
doi:10.4103/2348-2907.158735
14. Venkanna Bhanothu, Jane P Theophilus, Roya Rozati. Use of Endo-Ovarian Tissue Biopsy and Pelvic Aspirated Fluid for the Diagnosis of Female Genital Tuberculosis by Conventional versus Molecular Methods. *Ploes One*. 2014;9(5):1-13.
doi:10.1371/journal.pone.0098005
15. Goel G, Khatuja R, Radhakrishnan G, Agarwal R, Agarwal S, Kaur I. Role of newer methods of diagnosing genital tuberculosis in infertile women. *Indian J Pathol Microbiol*. 2013;56(2):155-157.
doi:10.4103/0377-4929.118670
16. Abdulhakim Ali Al eryani, Ahmed Saleh Abdelrub, Abdelrahman H Al Harazi. Genital tuberculosis is common among females with tubal factor infertility: Observational study. Genital tuberculosis is common among females with tubal factor infertility: Observational study. *Alexandria Journal of Medicine*. 2015;51:321-324.
doi:10.1016/j.ajme.2014.11.004
17. Suleman Merchant, Alpa Bharati, Neesha Merchant. Tuberculosis of the genitourinary system-Urinary tract tuberculosis. Renal tuberculosis. *Indian J Radiol. Imaging*. 2013;23(1):46-63.
doi:10.4103/0971-3026.113615
18. David K Gatongi, Godfrey Gitau, Vanessa Kay, Solwayo Ngwenya, Cyril Lafong, Adnan Hasan. Female genital tuberculosis. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2005;7:75-79.
doi:10.1576/toag.7.2.075.27000
19. Shyramala Guruvare, Pralhad Kushtagi. Genital Tuberculosis Manifestin As Sinus Tracts. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2007;7(2):1072-1078.
doi:10.1016/0962-8479(93)90072-6
20. Мамбетов К.Б. *Особенности гормонального профиля и качества жизни у женщин репродуктивного возраста, больных туберкулезом легких*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2012. Ссылка активна на 16.08.2016. Доступно по: search.rsl.ru/ru/record/01005044694
21. Бурдуковская Т.Н. *Факторы риска дисплазий эпителия шейки матки в условиях инфекций, передающихся половым путем и туберкулеза*. Дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2006. Ссылка активна на 16.08.2016. Доступна по: www.dissercat.com.
22. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза. Москва; 2014. Ссылка активна на 16.08.2016. Доступно по: roftb.ru/netcat_files/doks/protokol1.pdf
23. Данилов А.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Прогнозирование развития нежелательных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015;4(11):576-582.
24. Hassan WA, Darwish AM. Impact of pulmonary tuberculosis on menstrual pattern and fertility. *Clin Respir J*. 2010;4(3):157-161.
doi:10.1111/j.1752-699x.2009.00166.x
25. Marcos Abdo Arbex, Marília de Castro Lima Varella, Hélio Ribeiro de Siqueira, Fernando Augusto Fiúza de Mello. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. *J Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36(5):626-640.
doi:10.1590/S1806-37132010000500016
26. Vulvovaginal Candidiasis — 2015. — STD Treatment Guidelines. Accessed 16.08.2016. Available at: www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.htm

Поступила 23.08.2016