

НЕЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

С.В. Смердин¹, М.А. Плеханова¹, А.А. Яковлева^{1,2}, Н.Н. Шешелякина¹, С.В. Горлова¹

INEFFECTIVE TREATMENT OF FEMALE INFERTILITY ASSOCIATED WITH GENERALIZED TUBERCULOSIS

S.V. Smerdin, M.A. Plekhanova, A.A. Yakovleva, N.N. Shishilyakina, S.V. Gorlova

Представлен клинический случай генерализованного туберкулеза у женщины на фоне многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, который свидетельствует о сохраняющейся проблеме раннего выявления туберкулеза и своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий. Отсутствие настороженности врачей общей лечебной сети в отношении туберкулеза, в том числе внелегочных локализаций, подчеркивает наличие проблемы ведения пациенток с бесплодием в сочетании с латентным туберкулезом, в том числе с применением экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: туберкулез, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодие сохраняет значимость как чрезвычайно актуальная медико-социальная и психологическая проблема [1]. Доля бесплодных браков растет, несмотря на внедрение социально-демографических программ и совершенствование методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [20]. Частота бесплодия не имеет тенденции к снижению и превышает 15% (критический уровень, по данным ВОЗ) в России, США и большинстве стран Европы [9]. Трубно-перитонеальное бесплодие (ТПФБ), лидирует в структуре женского бесплодия [9, 17, 20].

Одной из глобальных проблем здравоохранения в мире по-прежнему является туберкулез, который остается одной из 10 основных причин смерти [14]. Несмотря на снижение заболеваемости, целевые показатели к 2020 году, заданные Стратегией по ликвидации туберкулеза, не достигнуты, а туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя по-прежнему представляет собой кризисную ситуацию и угрозу безопасности в области здравоохранения [6, 14]. По данным ВОЗ, в странах Европы, как и в России, заболеваемость не предсказуема в связи с миграцией и прогрессивным увеличением числа ВИЧ-инфицированных [18].

The article presents a clinical case of generalized tuberculosis in a woman with multiple pregnancies after in vitro fertilization, which indicates the continuing problem of early detection of tuberculosis and timely implementation of preventive and therapeutic measures. Lack of alertness of doctors of the general medical network in relation to tuberculosis, including extrapulmonary localizations. Moreover, emphasizes the problem of managing patients with infertility in combination with latent tuberculosis, including the use of in vitro fertilization.

Key words: tuberculosis, infertility, in vitro fertilization

Следует помнить, что в среднем у 20% больных туберкулезом уже имеется сочетанное или развивается и внелегочное проявление заболевания [6, 15]. Так, в России в последние годы мочеполовой туберкулез занимает второе место среди всех форм внелегочного туберкулеза, уступив лидирующую позицию костно-суставному туберкулезу [15]. В структуре мочеполового туберкулеза на долю генитальных процессов приходится 12,5–25%, однако эти показатели не отражают истинной картины в связи с особенностями статистического учета внелегочных форм туберкулеза в Российской Федерации, а также с редким выявлением заболевания и низкой настороженностью врачей в плане ранней диагностики туберкулеза женских половых органов [2, 12, 15].

Доказано, что генитальный туберкулез развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста (24–44 года) и представляет собой важную проблему репродуктивной медицины [4, 5, 16]. Туберкулез гениталий является значимой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин и бесплодия, доля которого достигает 82% [4, 5, 15, 21]. Наиболее частым у женщин с генитальным туберкулезом является поражение маточных труб, что приводит к бесплодию – ТПФБ [7, 8, 21].

Также, согласно данным литературы, женщины с латентным генитальным туберкулезом имеют более низкие уровни

¹ ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Москва.

² ООО «Клиника современной медицины», г. Москва.

АМГ (антимюллерова гормона, отражающего овариальный резерв), худший прогноз для репродукции и более низкую эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [4, 13, 19]. Именно бессимптомное течение, отсутствие каких-либо проявлений заболевания, кроме нарушения менструального цикла, бесплодия и хронических тазовых болей, по мнению ряда авторов, приводят к неблагоприятному прогнозу восстановления фертильности, в том числе с помощью ЭКО [5, 16, 13, 19].

С целью повышения информированности врачей акушерско-гинекологической и фтизиатрической служб мы представляем клинический случай генерализованного туберкулеза у женщины 33 лет на фоне многоплодной беременности после ЭКО.

Пациентка А., 1985 года рождения, в 2018–2021 гг. находилась под наблюдением ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер». Из анамнеза известно, что до 2013 года по поводу бесплодия к специалистам не обращалась и не обследовалась. В анамнезе – одна беременность и роды в 1998 году. С 2006 года отмечала постоянный болевой синдром (синдром хронической тазовой боли), методы контрацепции не использовала, беременность не наступала. В 2014 году проведена лапароскопия, выполнен двухсторонний сальпинго-овариолизис, двусторонняя тубэктомия, выявлен выраженный спаечный процесс в малом тазу – слипчивый пельвиоперитонит. Диагностировано вторичное бесплодие, абсолютный трубно-перитонеальный фактор. В 2018 году обратилась в клинику репродуктивной медицины, проведена подготовка к ВРТ, выполнена процедура ЭКО. Подсадка эмбрионов произошла 12.07.2018 г., принимала метилпреднизолон 2 мг в сутки, вагинально прогестерон 200 мг 2 раза в день.

При уточнении клинико-эпидемиологического анамнеза: туберкулезом легких ранее не болела. На учете в противотуберкулезном диспансере не состояла и не направлялась. Являлась сотрудником детского дошкольного учреждения с 2015 года, имела регулярные флюорографические осмотры (последний – 03.03.2018 г., рис. 1).

При ретроспективном анализе флюорографии органов грудной клетки (рис. 1) был выявлен пропуск патологии легких (отмечен крупный единичный очаг неоднородной структуры с участком просветления в центре в верхней доле (С_{1,2}) левого легкого.

Ухудшение самочувствия пациентка отметила на 12-й день после подсадки эмбрионов, когда повысилась температура тела до 37,7 °С, появились слабость, головная боль, тошнота, рвота, боль в правом подреберье. Принимала жаропонижающие препараты (парацетамол до 5 таблеток в сутки). Самочувствие ухудшалось в течение двух недель, температура тела повышалась до 38,0 °С, головная боль, головокружение, рвота до четырех раз в сутки. Пациентка 13.08.2018 г. обратилась к участковому терапевту, машиной скорой медицинской

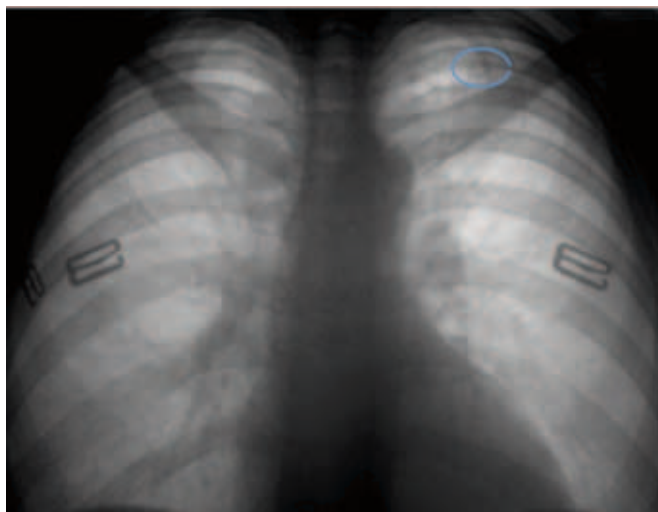


Рисунок 1. Флюорография органов грудной клетки от 03.03.2018 г. (пропуск патологии)

помощи доставлена в приемный покой городской больницы по месту жительства, осмотрена гинекологом: беременность 6 недель, прогрессирующая, от госпитализации отказалась. Симптоматика нарастала, через три дня обратилась в частную клинику для проведения ФГДС. В тот же день с диагнозом «Хронический гастрит, обострение» госпитализирована в терапевтическое отделение стационара по месту жительства. В анализе крови повышение АСТ до 377 Ед/л, АЛТ до 529 Ед/л. С подозрением на вирусный гепатит 17.08.2018 г. переведена в инфекционное отделение. Проводилась неспецифическая антибактериальная терапия. Самочувствие продолжало ухудшаться, диагноз оставался неясным.

Пациентка 24.08.2018 г. переведена в гинекологическое отделение профильного стационара в связи с внутриутробной гибелью плодов, проведено медикаментозное прерывание беременности. В эту же госпитализацию, через месяц от первых симптомов, на фоне отрицательной динамики была проконсультирована фтизиатром. На момент осмотра данных для исключения туберкулеза легких было недостаточно. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) была отрицательной (учитывая состояние пациентки, полученный результат можно расценивать как отрицательную анергию, что в данном случае являлось неблагоприятным прогнозом, но диагностический тест в данный момент был малоинформативным). Более информативным в условиях анергии считается специфический тест *in vitro* T-SPOT.ТИ [10], при проведении которого 28.08.2018 г. был получен положительный результат. При компьютерной томографии (28.08.2018 г., рис.2) органов грудной клетки и органов брюшной полости (КТ ОГК и ОБП) выявили патологические изменения как в легочной ткани, так и в паренхиме печени: в верхней доле левого легкого – округлое образование до 2 см в диаметре, неоднородной структуры с участком просветления, множественные мелкие

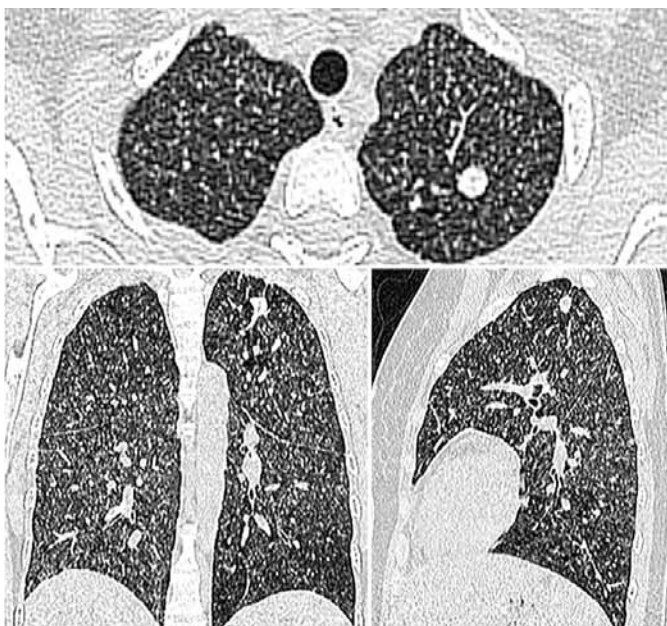


Рисунок 2. Компьютерная томография органов грудной клетки от 28.08.2018 г. (серия сканов)

очаги (милиарные), расположенные с обеих сторон равномерно по всем легочным полям, множественные мелкие очаги в печени (рентгенологическая картина позволяет предположить наличие ранее сформированной туберкулемы с распадом – возможного источника диссеминации).

Учитывая наличие общемозговой симптоматики и ухудшение состояния женщины, проведена спинномозговая пункция с забором ликвора. В анализе ликвора от 31.08.2018 г. методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) обнаружена ДНК МБТ (менее 102 МБТ/образец), при люминесцентной микроскопии выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), единичные в поле зрения. Содержание клеточных элементов в ликворе повышено (цитоз) до $132 \times 10^6/\text{л}$; эозинофилы – 1%, нейтрофилы – 14%, лимфоциты – 84%, моноциты – 1%. По результатам дообследования проведена повторная консультация фтизиатра: с подозрением на генерализованный туберкулез с поражением центральной нервной системы, органов дыхания и брюшной полости переведена 03.09.2018 г. в специализированный стационар (Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер) с целью уточнения диагноза и проведения противотуберкулезной терапии.

На момент поступления: жалобы на общую слабость, редкий сухой кашель, одышку при минимальной физической нагрузке, снижение аппетита и повышение температуры тела. Объективно: состояние тяжелое за счет нарастания симптомов интоксикации и дыхательной недостаточности. При осмотре пациентка была в сознании, контактна, ориентирована в месте и времени, вялая, адинамичная, кожные покровы бледные, отеков не было. Нормостенического телосложения, умеренного питания. Дышала самостоятельно, аускультативно: дыхание

везикулярное с жестким оттенком, хрипы не выслушивались. ЧДД до 20 в 1 минуту. Тоны сердца ясные, ритм не нарушен, ЧСС, пульс – 116 в минуту. АД – 110/80 мм рт. ст. Пульс на периферических сосудах удовлетворительных свойств. Язык подсушен, обложен белым налетом. Живот был увеличен в объеме, мягкий, участвовал в акте дыхания, при пальпации болезненный в правом подреберье и эпигастральной области. Симптомы раздражения брюшины не определялись. Кишечные шумы выслушивались. Печень ниже реберной дуги на 8 см. Физиологические отправления не были нарушены.

Осмотрена неврологом (04.09.2018 г.), заключение – нейроинфекция; менингит, наиболее вероятно, туберкулезной этиологии; энцефалопатия смешанного генеза (токсическая, сосудистая, дисметаболическая). Проведена повторно люмбальная пункция с диагностической целью. Анализ ликвора от 04.09.2018 г.: реакция Панди 4+, белок – 3,42 г/л, глюкоза – 1,5 ммоль/л, цитоз – $450/3 \times 10^6/\text{л}$, моноциты – 5%, гранулоциты – 70%, лимфоциты – 25%, отмечена отрицательная динамика.

Был выставлен предварительный диагноз. Основной: генерализованный туберкулез: милиарный туберкулез легких, туберкулема $C_{1,2}$ левого легкого; туберкулезный менингит; туберкулез печени; туберкулез селезенки. МБТ (-). Осложнения: асцит, железодефицитная анемия средней степени тяжести. Сопутствующий: состояние после медикаментозного прерывания замершей беременности. Мочекаменная болезнь: конкремент правой почки. Хронический пиелонефрит в фазе неустойчивой ремиссии.

Начата противотуберкулезная терапия по III режиму химиотерапии (PXT) по схеме (суточные дозы): изониазид 0,5 внутривенно, рифампицин 0,45 внутривенно, этамбутол 1,2, пиразинамид 1,5. После получения результатов исследования мокроты на МБТ методом посева на плотных питательных средах от 24.08.2020 г. – МБТ 1+ (скудное бактериовыделение), чувствительность к противотуберкулезным препаратам была сохранена, пациентка переведена на I PXT (суточные дозы: изониазид 0,6, рифампицин 0,6, этамбутол 1,2, пиразинамид 1,5).

На фоне проводимой терапии в условиях стационара отмечена положительная клинико-лабораторная динамика, купированы симптомы интоксикации и неврологической симптоматики, санирован ликвор (в течение трех месяцев), достигнуто рассасывание диссеминации в легких в течение 6 месяцев, с сохранением туберкулемы $C_{1,2}$ левого легкого, единичных кальцинатов паренхимы печени и селезенки (КТ ОГК и ОБП от 30.04.2019 г.) – картина посттуберкулезных изменений. Консультирована повторно неврологом (06.06.2019 г.), отмечена положительная динамика в виде отсутствия очагов неврологической симптоматики и активного воспалительного процесса оболочек головного и спинного мозга. Была проведена консультация торакального хирурга (06.06.2019 г.), с учетом остаточных изменений рекомендовано хирургическое лечение,

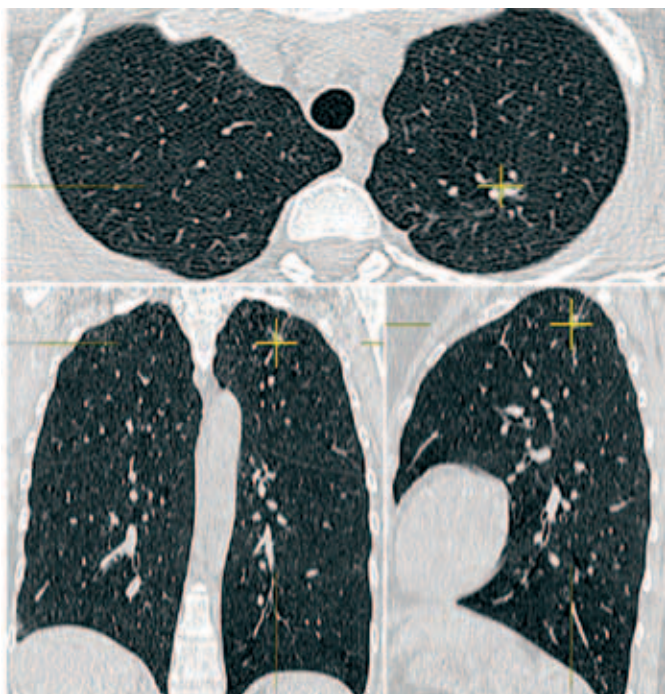


Рисунок 3. Компьютерная томография органов грудной клетки от 01.02.2021 г. (серия сканов)

от которого пациентка отказалась. Противотуберкулезная терапия была продолжена до 12 месяцев в амбулаторных условиях.

В настоящее время пациентка наблюдается с диагнозом «Клиническое излечение генерализованного туберкулеза: туберкулезного менингита, милиарного туберкулеза легких, туберкулеза печени и селезенки» по III группе диспансерного учета (с июля 2020 г. по настоящее время). За период наблюдения данных о рецидиве специфического процесса не было. По результатам контрольного обследования (01.02.2021 г., рис. 3) КТ-картина больше характерна для остаточных посттуберкулезных изменений в S_{1-2} и плевре левого легкого. Поствоспалительный плевропневмофиброз в средней и нижней долях и плевре правого легкого. Единичные кальцинаты в паренхиме печени и селезенки.

Заключение

Причиной развития генерализованного туберкулеза у пациентки явилось, с одной стороны, наличие специфического

процесса (ранее не установленного), а с другой – реализация ВРТ. Процедура ВРТ предполагает агрессивную гормональную интервенцию, инвазивное вмешательство, что само по себе может быть причиной обострения хронических заболеваний. Предполагается, что гиперстимулированные яичники индуцируют факторы, приводящие к повышению проницаемости сосудистой стенки и образованию полисерозитов, и тесно связаны с иммунной системой, провоспалительными цитокинами [3, 11]. Сама беременность является состоянием иммуносупрессии [3]. Таким образом, наличие ряда отягощающих факторов могло привести к резкому прогрессированию туберкулеза. Не исключаем, что причиной вторичного бесплодия у молодой женщины мог явиться генитальный туберкулез (в настоящее время доказать невозможно, своевременная диагностика не проведена).

Настоящий клинический случай демонстрирует сохраняющуюся проблему раннего выявления туберкулеза и своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий, отсутствие настороженности врачей общей лечебной сети в отношении туберкулеза, в том числе внелегочных локализаций. А также подчеркивает наличие проблемы ведения пациенток с бесплодием в сочетании с латентным туберкулезом, в том числе с применением ЭКО.

Несмотря на несвоевременную диагностику и тяжелое течение генерализованного процесса, в данном случае можно говорить о благоприятном исходе вследствие сохраненной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам. Принимая во внимание наличие остаточных изменений, пациентка в настоящее время отнесена к группе риска по рецидиву туберкулеза, что необходимо учитывать при планировании беременности в будущем.

В современных условиях женщинам с бесплодием, планирующих ВРТ, необходимо рекомендовать обязательное обследование у фтизиатра-гинеколога с целью исключения латентного, а также генитального туберкулеза. Улучшение взаимодействия акушерско-гинекологической и фтизиатрической служб, своевременная диагностика и лечение туберкулеза, в том числе генитального, может привести к восстановлению репродуктивной функции женщин до 30% или повысить эффективность ВРТ [13, 16, 19].

Литература

1. Бесплодие. Всемирная организация здравоохранения, 14.09.20 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (Дата обращения: 05.02.2021).
2. Возякова Т.Р., Апраксина Н.А., Зайцева С.М., Мысина Е.Н., Князева И.К. Проблемы диагностики туберкулеза женских половых органов в Чувашской республике // Мат. Всерос. научно-практич. конф. Актуальные вопросы медицины XXI века. – 2019. – С. 32-36.
3. Гинекология. Национальное руководство: краткое издание / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 579 с.
4. Гусейнова Ф.М., Ниаури Д.А., Виноградова Т.И., Кольцова Т.В., Гзгзян А.М., Джемлиханова Л.Х., Яблонский П.К. Особенности нарушения репродуктивной функции женщин, больных генитальным туберкулезом // Медицинский альянс. – 2017. – № 4. – С. 57-66.
5. Диомидова В.Н., Захарова О.В., Возякова Т.Р., Чупракова Л.Б., Еленкина Ж.В., Сиордия А.А. Возможности и перспективы расширенного алгоритма диагностики генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С.17-20.

6. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2019. – World Health Organization. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_ru.pdf?ua=1. (Дата обращения: 05.02.2021).
7. Клинишкова Т.В., Яковлева А.А. Женское бесплодие, ассоциированное с генитальным туберкулезом // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 74-85.
8. Клинишкова Т.В., Яковлева А.А. Современная диагностика бесплодия, ассоциированного с генитальным туберкулезом // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – Т. 72. – № 1. – С. 48-52.
9. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке: диагностика и терапевтические программы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 374 с.
10. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Журавлев В.Ю., Якунова О.А., Яблонский П.К. Иммунологические тесты *in vitro* и *in vivo* в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня иммуносупрессии // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 1. – С. 37-41.
11. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.
12. Мушкин А.Ю., Белиловский Е.М., Першин Е.М. Внепочечный туберкулез в Российской Федерации: сопоставление некоторых официальных данных и результатов анкетного скрининга // Медицинский альянс. – 2013. – № 1. – С. 80-85.
13. Соцкий П.О., Сафарян М.Д., Соцкая О.Л. Роль генитального туберкулеза в неблагоприятных исходах экстракорпорального оплодотворения // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 3. – С. 44-48.
14. Туберкулез. Всемирная организация здравоохранения 14.10.20 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (дата обращения: 05.02.2021).
15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению урогенитального туберкулеза 28.05.2020 [Электронный ресурс]. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec5.pdf (дата обращения: 05.02.2021).
16. Яковлева А.А. Совершенствование тактики ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с генитальным туберкулезом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Омск, 2014. – 22 с.
17. Briceag I., Costache A., Purcarea V.L., Cergan R., Dumitru M., Briceag I., Sajin M., Ispas A.T. Fallopian tubes – literature review of anatomy and etiology in female infertility // J. Med. Life. – 2015. – Vol. 8. – N. 2. – P. 129-131.
18. Franco-Sansaloni A., Vizcaino-Torres J., Gaona-Morales J., Estellés-Morant D., Antonio-Serrano J. Genital tuberculosis: atypical manifestation in the pregnancy. Case report // Ginecol. Obstet. Mex. – 2016. – Vol. 84. – N. 5. – P. 314-318.
19. Jirge P.R., Chougule S.M., Keni A., Kumar S., Modi D. Latent genital tuberculosis adversely affects the ovarian reserve in infertile women // Hum. Reprod. – 2018. – Vol. 33. – N. 7. – P. 1262-1269.
20. Segal T.R., Giudice L.C. Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes // Fertility and Sterility. – 2019. – Vol. 112. – N. 4. – P. 613-621.
21. Sharma J.B., Sharma E., Sharma S., Dharmendra S. Female genital tuberculosis: Revisited // Indian J. Med. Res. – 2018. – Vol. 148 (Suppl). – S71-S83.

Сведения об авторах

Смердин Сергей Викторович – главный внештатный специалист фтизиатр МЗ МО, главный врач Московского областного клинического противотуберкулезного диспансера, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел.: +7 (499) 673-00-88

e-mail: guz1980@yandex.ru

Плеханова Мария Александровна – заместитель главного врача по научно-клинической работе Московского областного клинического противотуберкулезного диспансера, доктор медицинских наук, доцент

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел.: +7 (499) 673-00-88

e-mail: plekhanovama@mokptd.ru

Яковлева Анастасия Алексеевна – врач-гинеколог Московского областного клинического противотуберкулезного диспансера, кандидат медицинских наук

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел.: +7 (499) 673-00-88

e-mail: guz1980@yandex.ru

Шешелякина Наталья Николаевна – заместитель главного врача по медицинской помощи в амбулаторных условиях Московского областного клинического противотуберкулезного диспансера

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел.: +7 (499) 673-00-88

e-mail: guz1980-19@yandex.ru

Горлова Светлана Викторовна – врач фтизиатр консультативно-диагностического отделения Московского областного клинического противотуберкулезного диспансера

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел.: +7 (499) 673-00-88

e-mail: guz1980@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.