

Статья поступила в редакцию 26.12.2017 г.

Клинышкова Т.В., Яковлева А.А.
Омский Государственный Медицинский Университет,
г. Омск, Россия
ООО ИАКИ, «Клиника современной медицины»,
г. Москва, Россия

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С ГЕНИТАЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Цель исследования – определение информативности показателей местного гуморального иммунитета к *M. tuberculosis* и лапароскопических данных у пациенток с верифицированным трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с генитальным туберкулезом.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 32 пациенток от 23 до 39 лет, которым было проведено лапароскопическое лечение по поводу бесплодия, выделено две группы в зависимости от наличия или отсутствия генитального туберкулеза в момент исследования и в анамнезе. Оценивали состояние местного специфического гуморального иммунитета по уровню специфических иммуноглобулинов к *M. tuberculosis* (МБТ) в перитонеальной жидкости (ПЖ).

Результаты. При оценке местного иммунитета выявлено повышение уровня IgM к *M. tuberculosis* в основной группе ($p = 0,006$). Проведена оценка диагностического значения показателя IgM к МБТ в целевой ПЖ пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. Определена диагностическая значимость комплекса эндоскопических признаков и показателей местного гуморального иммунитета у пациенток с бесплодием, ассоциированным с генитальным туберкулезом.

Заключение. При трубно-перитонеальном бесплодии обоснована оценка информативных для своевременного выявления генитального туберкулеза показателей: уровня перитонеальных IgM к МБТ, перитонеальных симптомов, уровня окклюзии маточных труб, степени выраженности спаечного процесса с последующей этиотропной терапией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генитальный туберкулез; трубно-перитонеальное бесплодие; перитонеальная жидкость; диагностика.

Klinyshkova T.V., Yakovleva A.A.
Omsk State Medical University, Omsk, Russia
Clinic of Modern Medicine, Moscow, Russia

MODERN DIAGNOSIS OF INFERTILITY ASSOCIATED WITH GENITAL TUBERCULOSIS

The aim of the research – definition of informativeness of indices of local humoral immunity to *M. tuberculosis* and laparoscopic data in patients with confirmed tubal-peritoneal infertility associated with genital tuberculosis.

Materials and methods. Conducted a prospective study that included 32 patients from 23 to 39 years, which was performed laparoscopic treatment for infertility, divided into two groups depending on the presence or absence of genital tuberculosis at the time of research and history. Evaluated the state of the local specific humoral immunity at the level of specific immunoglobulins to *M. tuberculosis* in the peritoneal fluid.

Results. In the evaluation of local immunity showed increased level of IgM to *M. tuberculosis* in the primary group ($p = 0.006$). The evaluation of the diagnostic value of increased IgM to *M. tuberculosis* in whole peritoneal fluid of the patients with tubal-peritoneal infertility. A diagnostic significance of complex endoscopic signs and indicators of local humoral immunity in patients with infertility associated with genital tuberculosis.

Conclusion. When tubal-peritoneal infertility are grounded assessment informative for the timely detection of genital tuberculosis indicators: the level of peritoneal IgM to *M. tuberculosis*, peritoneal symptoms, level of occlusion of the fallopian tubes, the severity of adhesions with subsequent etiotropic therapy.

KEY WORDS: genital tuberculosis; tubal factor infertility; peritoneal fluid; diagnostics.

Проблема бесплодного брака в России по-прежнему чрезвычайно актуальна. Несмотря на внедрение социально-демографических программ и совершенствование методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), частота бесплодия достигает 18-25,8 % и не имеет тенденции к снижению (15 % – критический уровень по данным ВОЗ) [1]. Согласно данным литературы, женский фактор (45-65 %) преобладает в структуре бесплодия, при этом наиболее значимой причиной infertility у женщин является трубно-перитонеальное бесплодие, на долю которого приходится 30-85 % [2, 3].

Глобальной проблемой здравоохранения в мире, по-прежнему, является туберкулез, эпидемическая ситуация по которому в Российской Федерации остается напряженной, причем отмечается значительное увеличение заболеваемости среди женщин 25-44 лет [4, 5]. Мочеполовой туберкулез занимает вторую позицию среди всех форм внелегочного туберкулеза – 27,2%, при этом отмечено некоторое снижение заболеваемости по регионам за последние пять лет. В структуре мочеполового, на долю генитального туберкулеза (ГТ) приходится 12,5-25 %, однако эти показатели не отражают истинной картины в связи с особенностями статистического учета внелегочных форм туберкулеза в РФ, а также с редким выявлением заболевания.

В настоящее время ГТ является причиной женского бесплодия в 10-27,8 % случаев и признан чрезвычайно актуальной медико-социальной проблемой репродуктивной медицины по причине развития у женщин преимущественно репродуктивного возраста – 24-35 лет [6, 7]. Согласно литературным данным, бесплодие является характерным симптомом ГТ и встречается у 10-85 % пациенток, при этом трубно-перитонеальный фактор бесплодия (ТПФБ) отмечается в 74,7-97 % клинических наблюдений [8, 9].

Цель – определение информативности показателей местного гуморального иммунитета к *M. tuberculosis* и лапароскопических данных у пациенток с верифицированным трубно-перитонеальным бесплодием (ТПФБ), ассоциированным с генитальным туберкулезом (ГТ).

Корреспонденцию адресовать:

КЛИНЫШКОВА Татьяна Владимировна,
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3812) 23-02-93; +7-913-617-44-25.
E-mail: klin_tatyana@mail.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование на базе гинекологического отделения НУЗ «ОКБ» на станции «Омск-Пассажирский» ОАО «РЖД» и КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4» г. Омска, в которое вошли 32 пациентки от 23 до 39 лет, которым было проведено лапароскопическое лечение (ЛСК) по поводу бесплодия в 2011-2014 гг.

Выделены две группы исследования: в основную группу ($n = 16$) включены пациентки репродуктивного возраста, наблюдавшиеся по поводу бесплодия более 2 лет, с верификацией ТПФБ при ЛСК, с выявленным ($n = 4$) или клинически излеченным ГТ ($n = 12$); в группу сравнения ($n = 16$) – женщины с вышеперечисленными признаками и отсутствием данных за ГТ.

Забор перитонеальной жидкости (ПЖ) проводился при ЛСК до выполнения вмешательств на органах малого таза, при этом оценивали макроскопические признаки специфического процесса. Состояние местного специфического гуморального иммунитета оценивали по уровню специфических IgA, IgM, IgG к *M. tuberculosis* (МБТ) в единицах ОП методом ИФА в ПЖ (тест-система «Omega»). Диагноз «туберкулез гениталий» устанавливался комиссионно согласно приказу МЗ РФ № 109 после комплексного обследования пациенток.

Статистическую обработку проводили с применением Statistica 6, OpenEpi 3.01, MSExcel. Критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm SE$ (M – среднее выборочное, SE – стандартная ошибка). При отличии от нормального распределения указывались медиана ($P_{0,5}$), 25-перцентиль ($P_{0,25}$) и 75-перцентиль ($P_{0,75}$); оценивались значения хи-квадрат (χ^2), критерий Фишера (F). Определение информативности показателей выполнено в программе OpenEpi 3.01 с помощью международных статистических методик: Bias-индекса (при $L > 1$ анализируемый признак характерен и информативен в диагностике заболевания) и Wilsonscore (диагностическая точность метода).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст ($30,87 \pm 0,63$ лет), частота первичного и вторичного, длительности бесплодия не имели существенных различий у пациенток обеих групп

($p > 0,05$), за исключением частоты хламидийной инфекции в анамнезе пациенток группы сравнения (37,5 %) при ее отсутствии в основной группе ($\chi^2 = 5,128$; $p = 0,024$). По результатам лапароскопии в основной группе преобладала проксимальная окклюзия маточных труб – 8/16 случаев, тогда как в группе сравнения не отмечена ($\chi^2 = 8,167$; $p < 0,001$). Диагностическая эффективность данного показателя составила $L = 1,25$, чувствительность – 50 % (28,36; 72,18), специфичность – 100 % (80,64; 100), диагностическая точность – 75 % (57,89; 86,75). Частота дистальной окклюзии маточных труб в основной группе составила 2/16 случая, группы сравнения – 14/16 случаев ($p < 0,001$). Информативность данного признака составила $L = 1,31$, чувствительность и специфичность – 87,5 % (63,98; 96,5), диагностическая точность – 87,5 % (71,93; 95,03). Частота спаечного процесса (по AFS, 1988) не имела существенных различий в группах, в отличие от выраженности: 1-2-я степень доминировала в основной группе (11/16 случаев), 3-4-я степень – в группе сравнения (11/16 случаев) ($\chi^2 = 6,222$; $p < 0,01$). Диагностическая значимость выраженности спаечного процесса составила $L = 1,58$, чувствительность – 68,75 % (44,4; 85,84), специфичность – 83,33 % (60,78; 94,16), диагностическая точность – 76,7 % (60,34; 87,56). У большинства пациентов (9/16; 56,2 %) основной группы макроскопически отмечались извитость маточных труб по типу «четок», множественные просовидные высыпания на брюшине малого таза, серозном покрове матки и труб; у пациенток группы сравнения эти изменения отсутствовали ($\chi^2 = 9,894$; $p < 0,01$). Информативность симптомов составила $L = 4,0$, чувствительность – 64,29 % (38,76; 83,66), специфичность – 100 % (80,64; 100), диагностическая точность – 83,33 % (66,44; 92,66).

При оценке местного специфического гуморального иммунитета статистически значимые различия в сравниваемых группах получены по показателю IgM к МБТ, свидетельствующему об активном течении туберкулезного процесса в органах малого таза: $3,088 \pm 0,32$ ОП сыворотки в основной группе, $2,243 \pm 0,26$ ОП сыворотки в группе сравнения ($F = 1,667$; $p = 0,006$). Показатели IgA и IgG не имели статистически значимых отличий (табл. 1).

Для оценки диагностического значения показателя IgM к МБТ в целевой ПЖ пациенток с ТПФБ определили доверительный интервал ($P_{0,25} - P_{0,75}$): 2,730-3,500 ОП сыворотки в основной группе и 2,034-

Таблица 1
Уровень специфических иммуноглобулинов к микобактериям туберкулеза в перитонеальной жидкости пациенток с бесплодием, ОП (M ± SE)

Table 1			
Level of specific immunoglobulins to Mycobacterium tuberculosis in peritoneal fluid of patients with infertility, OP (M ± SE)			
Показатель	1-я группа n = 16	2-я группа n = 16	P ₁₋₂
Ig A	1,074 ± 0,49	0,707 ± 0,13	0,203
Ig M	3,088 ± 0,32	2,243 ± 0,26	0,006
Ig G	0,914 ± 0,51	0,829 ± 0,22	0,770

Примечание: ОП - оптическая плотность.

Note: OP - optical density.

2,516 ОП сыворотки в группе сравнения (табл. 2). На основании полученных данных, при уровне IgM к МБТ менее 2,5 ОП сыворотки диагностировали отсутствие активного туберкулезного процесса, при показателе 2,7 ОП сыворотки и более – активный специфический процесс. Диагностическая эффективность показателя составила $L = 6,67$, чувствительность – 100 % (78,47; 100), специфичность – 88,89 % (67,2; 96,9), диагностическая точность – 93,75 % (79,85; 98,27).

Исследование местного гуморального иммунитета у больных с ТПФБ согласуется с представлениями о роли патологического очага как источника наиболее выраженного местного иммунного ответа, что делает патогенетически обоснованными поиски противотуберкулезных антител в биологических жидкостях из анатомических зон поражения и является перспективным методом диагностики генитальной инфекции, что реализовано в работах ряда авторов, посвященных проблеме хламидийной инфекции [10, 11]. В приоритетных исследованиях, посвященных проблеме диагностики ГТ, показано наличие ПТАТ, цир-

Таблица 2
Уровень IgM к микобактериям туберкулеза в перитонеальной жидкости пациенток в сравниваемых группах, ОП (M ± SE)

Table 2		
Level of IgM to Mycobacterium tuberculosis in the peritoneal fluid of patients in the compared groups, OP (M ± SE)		
Показатель	M ± SE	P ₂₅ - P ₇₅
1-я основная группа (n = 16)	3,088 ± 0,32	2,730 - 3,500
1-я группа сравнения (n = 16)	2,243 ± 0,26	2,034 - 2,516

Сведения об авторах:

КЛИНЫШКОВА Татьяна Владимировна, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии ПДО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: klin_tatyana@mail.ru

ЯКОВЛЕВА Анастасия Алексеевна, канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, ИАКИ «Клиника современной медицины», г. Москва, Россия. E-mail: yakovleva_n_83@mail.ru

Information about authors:

KLINYSHKOVA Tatyana Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: klin_tatyana@mail.ru

YAKOVLEVA Anastasiya Alekseevna, candidate of medical sciences, obstetrician-gynecologist, Clinic of Modern Medicine, Moscow, Russia. E-mail: yakovleva_n_83@mail.ru

кулирующих иммунных комплексов, ФНО- α в перитонеальной жидкости дугласова пространства у женщин с туберкулезом гениталий.

Существует способ диагностики туберкулеза женских гениталий, включающий проведение туберкулинового теста — сегментарной туберкулиновой пробы Манту с использованием антигена в объёме 0,1 ТЕ и 0,01 ТЕ, который вводят в область проекции гениталий на передней брюшной стенке, и определение суммарных антител (ПТАТ — без возможности дифференцировки иммуноглобулинов и определения фазы течения и активности специфического процесса) к микобактериям туберкулеза, которое выполнялось методом стандартного иммуноферментного анализа (тест-система «АТ-ТУБ-БЕСТ-стрип») в пункционно полученной перитонеальной жидкости и содержимом цистогидросальпинкса; чувствительность метода составила 94,4 % [12].

Также проведены исследования местного специфического туберкулезного гуморального иммунитета у пациенток с бесплодием. Выполнялась оценка уровней иммуноглобулинов классов А, М и G к микобактериям туберкулеза методом иммуноферментного анализа (ИФА) (тест-система «Омега») в перитонеальной жидкости до оперативного вмешательства на органах малого таза с предварительной оценкой эндос-

копических признаков. Учитывая отсутствие рекомендаций производителя данной тест-системы по методике исследования ПЖ, первоначально выполнялось изучение цельной и разведенной жидкости, где установлена диагностическая значимость показателей цельной перитонеальной жидкости [13, 14]. Результаты исследования показали достаточно высокую информативность метода в диагностике генитального туберкулеза у пациенток с ТПФБ и бесплодием, неассоциированным с поражением маточных труб; специфичность составила 87,5 % (52,91, 97,76), прогностическая ценность отрицательного результата — 100 % (64,57, 100), диагностическая точность — 90,91 % [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые выполнено определение диагностической значимости комплекса эндоскопических признаков и показателей местного гуморального иммунитета у пациенток с бесплодием, ассоциированным с генитальным туберкулезом. При трубно-перитонеальном бесплодии обоснована оценка информативных показателей: уровня перитонеальных IgM к микобактерии туберкулеза, перитонеальных симптомов, уровня окклюзии маточных труб, степени выраженности спаечного процесса с последующей этиотропной терапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Krasnopolskaya KV., Nazarenko TA. Clinical aspects of treatment of infertility in marriage: diagnostics and therapies: guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 374 p. (Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке: диагностика и терапевтические программы: руководство. М.: Гэотар-Медиа, 2013. 374 с.)
2. Coppus SFPJ, Land JA, Opmeer BC et al. Chlamydia trachomatis IgG seropositivity is associated with lower natural conception rates in ovulatory subfertile women without visible tubal pathology. *Hum. Reprod.* 2011; 26(11): 3061-3067.
3. Briceag I, Costache A, Purcarea VL et al. Fallopian tubes — literature review of anatomy and etiology in female infertility. *J Med Life.* 2015; 8(2): 129-131.
4. Epidemiological situation on TB in Russia. Anti-TB activities: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid_situaciya (Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России. Противотуберкулезные мероприятия [Электронный ресурс]: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid_situaciya)
5. Global tuberculosis report 2012 [Electronic resource]. World Health Organization: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf
6. Mondal SK. Histopathologic analysis of female genital tuberculosis: a fifteen-year retrospective study of 110 cases in eastern India. *Turk Patoloji Derg.* 2013; 29(1): 41-45. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2013.01146>
7. Gleeson LE, Varghese C, Ryan E et al. Untreated chronic tuberculous salpingitis followed by successful in vitro fertilization conception and congenital tuberculosis. *QJM.* 2015; 108(11): 899-901. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv019>
8. Sharma JB, Sneha J, Singh UB et al. Comparative study of laparoscopic abdominopelvic and fallopian tube findings before and after antitubercular therapy in female genital tuberculosis with infertility. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016; 23(2): 215-222.
9. Bhanothu V, Theophilus JP, Reddy PK et al. Occurrence of female genital tuberculosis among infertile women: a study from a tertiary maternal health care research centre in South India. *Eur J Clin Microbiol Infect.* 2014; 33(11): 1937-1949. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2164-1>
10. Gasparov AS, Klinyshkova TV, Sokolova TF. The characteristic of cellular immunity and a tsitokinovy profile of peritoneal liquid of patients with a chronic salpingitis. *Problems of reproduction.* 2005; 4: 14-18. (Гаспаров А.С., Клинышкова Т.В. Характеристика клеточного иммунитета и цитокинового профиля перитонеальной жидкости больных с хроническим сальпингитом // Проблемы репродукции. 2005. № 4. С. 14-18.)
11. Coppus SFPJ, Land JA, Opmeer BC et al. Chlamydia trachomatis IgG seropositivity is associated with lower natural conception rates in ovulatory subfertile women without visible tubal pathology. *Hum. Reprod.* 2011; 26(11): 3061-3067.
12. Guchetl EV., Mokritskaya DE., Ponomareva LP. A method of diagnosis of tuberculosis of the female genitalia: patent of Russian Federation No. 2232990 (Гучетль Е.В., Мокрицкая Д.Е., Пономарева Л.П. Способ диагностики туберкулеза женских гениталий: пат. РФ № 2232990. Заявл. 27.09.2002; опубл. 20.07.2004, Бюл. № 29.)
13. Klinyshkova TV., Yakovleva AA., Plekhanova MA, Dolgikh TI, Frolova NB et al. Diagnostic aspects of genital tuberculosis at women with tubal factor of infertility. *Russian Bulletin of Obstetrician-gynecologist.* 2014; 1: 63-67. (Клинышкова Т.В., Яковлева А.А., Плеханова М.А. и др. Диагностические аспекты генитального туберкулеза у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. № 1. С. 63-67.)
14. Klinyshkova TV, Yakovleva AA, Plekhanova MA, Dolgikh TI, Frolova NB. Clinical-endoscopic and immunological features tubal factor of infertility associated with tuberculosis of genitals. *Gynecology.* 2014; 16(1): 119-123. (Клинышкова Т.В., Яковлева А.А., Плеханова М.А., Долгих Т.И., Фролова Н.Б. Клинико-эндоскопические и иммунологические особенности трубно-перитонеального бесплодия, ассоциированного с туберкулезом гениталий // Гинекология. 2014. Т. 16, № 1. С. 119-123.)
15. Klinyshkova TV, Plekhanova MA, Frolova NB, Yakovleva AA, Dolgikh TI. Diagnostic technique for female genital tuberculosis in sterile women: patent of Russian Federation No. 2013146702. Date of filing: 18.10.2013. Date of publication 20.04.2015 (Клинышкова Т.В., Плеханова М.А., Фролова Н.Б., Яковлева А.А., Долгих Т.И. Способ диагностики туберкулеза женских гениталий у пациенток с бесплодием гениталий: пат. РФ № 2013146702. Заявл. 18.10.13; опубл. 20.04.2015, Бюл. № 11. 10 с.)

