

## М. М. Савула, М. І. Сахелашвілі ТУБЕРКУЛЬОЗ У ВАГІТНИХ: ПЕРЕБІГ, ЛІКУВАННЯ

*Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського  
Львівський державний медичний університет*

Питання про взаємозв'язок туберкульозу і вагітності здавна привертало до себе увагу клініцистів. Останніми роками у зв'язку з глобальним почастішанням туберкульозу, збільшенням захворюваності серед жінок молодого віку [3, 20] ця проблема знову набуває актуальності.

В доантибактеріальному періоді панувала думка про негативний вплив вагітності на перебіг туберкульозу, започаткована публікаціями Grisolle (1850) і Magagliano (1899), які спостерігали бурхливе прогресування туберкульозу і високу смертність у вагітних жінок [4]. Це пов'язували з ендокринною перебудовою організму, збільшенням навантаження на серцево-судинну, дихальну і видільну системи материнського організму.

В наступні роки намітився диференційований підхід до оцінки можливого впливу вагітності на перебіг туберкульозу. Відмічено, що негативний вплив вагітності виражений лише при активних і, особливо, занедбаних формах туберкульозу [10, 11, 17]. При затихлих процесах погіршення туберкульозу під час вагітності виникало крайнє рідко [9].

Небезпека виникнення або загострення туберкульозу більша на початку вагітності, в середині її (V місяць) і в останні тижні перед пологами, що пов'язують з гормональними "зламами" [10]. На підставі новіших спостережень вважають, що найбільша частота виникнення або загострення туберкульозу припадає на першу половину вагітності і останні тижні перед пологами [9]. Критичними для жінки з активним туберкульозом є також пологи і післяпологовий період, коли відбувається раптова переміна в діяльності організму, гормональних співвідношеннях [10, 15, 35]. Цьому сприяє транзиторий імунodefіцит [1], лактація, коли мати щоденно втрачає жири, білки, вуглеводи. Має значення анемізація організму [5], яку часто спостерігають у вагітних і в наш час.

Особливості клінічного перебігу туберкульозу в різні періоди вагітності описані в літературі доантибактеріального періоду або ж на прикладі хворих, які з запізненням зверталися за медичною допомогою [10, 4]. В перші місяці вагітності туберкульоз має такі ж клінічні прояви як і у невагітних, але часто нашаровується на схожі прояви раннього гестозу (слабкість, знижений апетит, пітливість і інші), що може бути причиною запізненої діагностики [26, 45]. В другій половині вагітності, коли організм пристосовується до нових умов, спалахи туберкульозу перебігають малосимптомно. Навіть при поширених інфільтративних і деструктивних змінах утримується нормальна температура тіла [2, 12]. Тому важливий вдумливий аналіз загального стану жінки, бактеріологічне дослідження харкотиння, за необхідності — рентгенографія органів грудної клітки з екранізацією живота. Одночасно не можна не погоджуватися з думкою тих авторів, які вважають, що клінічні прояви туберкульозу не стільки залежать від періоду вагітності, скільки від своєчасної діагностики процесу [15, 23, 43]. Так на підставі спостережень за 119 вагітними, хворими на туберкульоз легень, З. Н. Федотова (1969) [18] дійшла висновку, що клініко-рентгенологічні прояви туберкульозу легень у вагітних жінок істотно не відрізняються від типової клініки відповідних форм туберкульозу у невагітних. Подібні висновки зроблені і у пізніх спостереженнях [43].

За даними інших авторів [20] більш гострий і важкий клінічний перебіг туберкульозу у 176 вагітних і породіль з ускладненнями у вигляді ексудативного плевриту, туберкульозу трахеї, бронхів, внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, порівняно з контрольною групою невагітних жінок репродуктивного віку (1298), був зумовлений пізнім виявленням захворювання, факторами ризику (контакт, супутні захворювання, алкоголізм).

Зміни гемограми у хворих на туберкульоз вагітних жінок нашаровуються на відхилення, притаманні вагітності (анемія, прискорення ШОЕ, невеликий лейкоцитоз) [1], тому їх оцінка деколи утруднена. Проте встановлено, що збільшення відсотка паличкоядерних нейтрофілів, поява їх юних форм, еозінопенія і моноцитоз більше властиві туберкульозові, ніж фізіологічному перебігові вагітності [6]. В загальному, зміни гемограми у вагітних жінок аналогічні, як і при відповідних формах туберкульозу легень у невагітних. При початкових формах туберкульозу гемограма може бути незміненою [18], при деструктивних процесах збільшений лейкоцитарний індекс інтоксикації, розвивається гіпопротеїнемія, яка поглиблюється на фоні пізніх гестозів [5].

Шкірні туберкулінові проби, що використовують як допоміжний діагностичний тест, не протипоказані при вагітності і не втрачають своєї інформативності [27, 37]. Відмічено навіть більш виражену чутливість до туберкуліну на фоні вагітності [4, 21]. У ВІЛ-інфікованих жінок можна сподіватися туберкулінової анергії лише при зменшенні вмісту СД4-Т-лімфоцитів нижче 500 мкл-1. Відмічено, що у вагітних жінок з низьким вмістом СД4-Т лімфоцитів шкірний тест негативний рідше, ніж у невагітних [33]. В той же час у хворих вагітних жінок частіше спостерігали пригнічену клітинноопосередковану імунну відповідь на туберкулін в тесті інгібіції міграції лейкоцитів [41], зниження кількості і функціональної активності Т-лімфоцитів, поряд з високою специфічною проліферативною відповіддю на туберкулін [12], що свідчить про пригнічення клітинної ланки імунітету і високу специфічну сенсibilізацію.

Позалеженеві локалізації туберкульозу у вагітних, за даними одних авторів, зустрічаються наполовину рідше, ніж у невагітних [20], за даними інших — їх співвідношення не відрізняється від невагітних, а в країнах, що розвиваються, їх спостерігають частіше [41].

Особливо утруднена діагностика під час вагітності туберкульозу нирок, який розцінюють як пієлонефрит [4, 7]. Уродинамічні розлади під час вагітності сприяють розвиткові і прогресуванню туберкульозу нирок і сечовивідних шляхів. Тому необхідне ретельне урологічне і бактеріологічне обстеження хворих.

Згідно аналізу літературних повідомлень за 1930—1970 рр. вагітність і пологи в одних випадках сприяють прогресуванню кістково-суглобового туберкульозу, в інших — не впливають на перебіг туберкульозного процесу [4]. Серйозним є прогноз при свіжому нелікованому захворюванні, при якому під час вагітності може настати генералізація процесу.

Небезпечними для вагітних і породіль є генералізовані форми туберкульозу, ураження центральної нервової системи [10]. Клінічні прояви туберкульозного менінгіту у вагітних і склад ліквора відповідають класичним проявам цього захворювання, але початкові симптоми (нудота, блювання, головний біль) деколи розцінюють як гестоз. Міліарний туберкульоз і туберкульозний менінгіт частіше (76,6 %) розвиваються в другій половині вагітності, або в післяпологовому періоді і прогноз їх серйозний.

Хіміотерапія змінила прогноз для хворих на туберкульоз, в тому числі і у вагітних жінок. Дотримання відповідного режиму, психологічний комфорт, повноцінне, збалансоване харчування з достатньою кількістю білків, вітамінів, мікроелементів створюють передумови для одужання жінки і доведення вагітності до фізіологічних пологів [13].

Вже в перші роки застосування протитуберкульозних препаратів (стрептоміцину, фтивазиду, ПАСК) в режимах, які далеко не відповідають сучасним принципам лікування туберкульозу, показало їх ефективність, а в поєднанні з колапсотерапією — не нижчі результати, ніж у невагітних жінок [10, 11]. Пізніше дослідження [18] із застосуванням тривалої комбінованої терапії

цими ж препаратами впродовж 6–18 місяців у 119 жінок підтвердило добру переносимість туберкулоstaticів. Одужали всі хворі з обмеженими процесами. Абактеріальності досягнуто у 85 % пацієток, загоєння порожнин розпаду у 86,8 % жінок при свіжих деструктивних формах туберкульозу легень. При фіброзно-кавернозному туберкульозі легень комбінована хіміотерапія дозволила стримати прогресування процесу, підготувати жінок до пологів. Подібні позитивні результати антибактеріальної терапії при туберкульозі легень отримані і іншими авторами [4].

Добра ефективність терапії (стрептоміцином, фтивазидом і ПАСК) в поєднанні з ендоліомбальним введенням стрептоміцину отримана також у 5 хворих на міліарний туберкульоз, у трьох в поєднанні з менінгітом. Всіх жінок доведено до фізіологічних пологів, лише одна померла у післяпологовому періоді. Якщо врахувати, що ці форми туберкульозу без лікування завжди завершуються летально, а лікування хворих жінок не зовсім відповідало сучасним принципам хіміотерапії, наведені результати, що відносяться до 70-х років минулого століття можна розглядати як добрі. Хоча в комплексну терапію всіх жінок включали стрептоміцин, який в подальшому признаний не показаним для лікування вагітних жінок, в цих публікаціях не описано його токсичного впливу на плід [4, 18], хоча за дітьми спостерігали не менше 12 місяців.

Впровадження в подальшому в практику високоєфективних препаратів рифампіцину і етамбутолу розширило можливості лікування. Вважають, що в розвинених країнах, в умовах сучасної хіміотерапії вагітність не має негативного впливу на перебіг туберкульозу [28, 39].

ВООЗ, а також в США, найбільш безпечними для лікування під час вагітності признані ізоніазид (обов'язково з вітаміном В<sub>6</sub>), рифампіцин, етамбутол [46, 41]. В інших країнах до таких препаратів ще віднесений піразинамід [24]. В рекомендаціях Британської Торакальної Спілки [31] зазначено, що ні один препарат першого ряду не має тератогенної дії, але необхідно уникати аміноглікозидів через їх ототоксичність.

Переносимість і ефективність сучасної стандартної терапії із застосуванням ізоніазиду, рифампіцину і етамбутолу у вагітних жінок, хворих на туберкульоз (в тому числі позалегенових локалізацій), не гірша, ніж у невагітних [30, 22, 42]. Лише у разі несвоєчасної діагностики захворювання, у жінок з багатодітних, сільських сімей Таджикистану [21] і країн, що розвиваються, були частіші терапевтичні невдачі. Своєчасна хіміотерапія може сприяти відновленню прохідності маткових труб при туберкульозі геніталій і попередити такий його серйозний наслідок, як безпліддя [8, 38].

Складним залишається лікування туберкульозного менінгіту [37] і генералізованого туберкульозу з поліорганим ураженням, хоча і в цих випадках досягають позитивних результатів [16, 25, 29].

Непроста проблема лікування вагітних з одночасною ВІЛ-інфекцією [34, 45], тому що таке поєднання становить значну загрозу для життя матерів і новонароджених, часто супроводжується хіміорезистентністю МБТ.

Хворі на мультирезистентний туберкульоз повинні уникати вагітності, тому що всі резервні протитуберкульозні препарати (за виключенням ПАСК), які необхідно призначати в цих випадках, протипоказані вагітним [5, 14, 46]. До них належать канаміцин, амікацин, капреоміцин, етіонамід і протіонамід, циклосерин, тіосемікарбазони, фторхінолони, кларитроміцин, азитроміцин. Небезпека небажаного впливу на плід найбільша в першому триместрі.

В процесі лікування вагітних жінок, хворих на туберкульоз, дотримуються загальноприйнятих принципів хіміотерапії туберкульозу, якими передбачена двоетапність лікування з використанням у першій фазі (2–3 міс.) інтенсивної терапії 3–5 туберкулоstaticами в одноразових добових дозах, у другій — лікування 2–3 препаратами в інтермітуючому або щоденному режимі протягом 3–5 місяців.

ВООЗ запропоновані стандартизовані схеми хіміотерапії [19], згідно яких всі хворі поділені на 4 категорії. З урахуванням протипоказань для окремих препаратів [5] ці схеми для вагітних можна представити таким чином.

Пацієнткам I категорії (вперше діагностований туберкульоз легень з бактеріовиділенням, а також тяжкі поширені форми легеневого або позалегенового туберкульозу без бактеріовиділення) на першому (інтенсивному) етапі впродовж 2–3 місяців призначають ізоніазид, рифампіцин, етамбутол і піразинамід щоденно, на другому етапі (4–5 міс.) — ізоніазид з рифампіцином тричі на тиждень або щоденно.

Хворим II категорії (рецидив туберкульозу або неефективне лікування вперше виявленого туберкульозу) на першому етапі (3 міс.) призначають також ізоніазид, рифампіцин, етамбутол і піразинамід щоденно, на другому (3–5 міс.) — ізоніазид, рифампіцин і етамбутол щоденно або 3 рази на тиждень.

При обмежених процесах з невеликими порожнинами розпаду у вагітних, які відносяться до I і II категорій (особливо у першій половині вагітності), можна проводити хіміотерапію без призначення піразинаміду.

III-й категорії жінок (вперше діагностований туберкульоз без бактеріовиділення) на першому етапі (2 міс.) призначають ізоніазид, рифампіцин і етамбутол, на другому (4 міс.) — ізоніазид з рифампіцином щоденно або 3 рази на тиждень.

До IV категорії відносять хворих із хронічними формами туберкульозу, при якому зазвичай наявна резистентність МБТ до одного або декількох туберкулоstaticів першого ряду. Їм доводиться призначати резервні препарати, які є більш токсичними і небажаними для лікування вагітних. Тому необхідно вирішити питання про доцільність збереження вагітності.

Схеми хіміотерапії не можна розглядати як щось незмінне, а слід індивідуально підходити до лікування кожної жінки. Під час вагітності і в післяпологовому періоді можлива підвищена загроза побічної дії деяких туберкулоstaticів [32], тому хіміотерапію необхідно проводити під ретельним контролем, систематично досліджувати функцію печінки, призначати вітамінні препарати, гепатопротектори.

У разі неефективності консервативного лікування або непереносимості туберкулоstaticів можливе накладання лікувального пневмотораксу або оперативне втручання до VI місяця вагітності [5]. Передумовою успішного лікування туберкульозу у вагітних і народження здорової дитини є своєчасне виявлення захворювання. Тому лікарі-фтизіатри і акушери зобов'язані приділяти належну увагу жінкам, що належать до "груп ризику" [5, 19, 20]. Їх поділяють за соціальними ознаками (алкоголіки, наркомани, мігранти, ув'язнені і інші), епідеміологічними (жінки, що проживають або працюють в умовах контакту з хворими на туберкульоз), медичними (ВІЛ-інфіковані, ті що лікуються імунодепресантами, хворі на цукровий діабет, виразкову хворобу шлунка і інші). Високий ризик загострення туберкульозу у зв'язку з вагітністю існує у жінок, якщо минуло менше року після завершення лікування або операції з приводу туберкульозу. У хворих з поширеними процесами, незалежно від їх фази [9] завжди є небезпека прогресування туберкульозу, тому їм бажано уникати вагітності.

Отже проблема туберкульозу у вагітних залишається актуальною, особливо у слаборозвинених країнах. Набувають значення питання мультирезистентного туберкульозу, а також поєднання у вагітних туберкульозу з ВІЛ-інфекцією. Не повинна залишатися поза увагою практичних лікарів і науковців можливість непередбаченої токсичної дії деяких туберкулоstaticів під час вагітності і після пологів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Акушерство*: підручник для лікарів-інтернів / Артамонов В. С., Богдашкін М. Т., Венцовський В. М. та ін.; за ред. В. І. Грищенка. — Харків: Основа, 2000. — 608 с.
2. Аль Г. Э. Современное выявление туберкулеза среди беременных женщин // Сов. Медицина — 1958. — № 8. — С. 72–77.
3. *Анализ заболеваемости туберкулезом в юго-восточном округе Москвы* / С. И. Ковалева, Т. А. Худушина, Е. П. Волошина, Л. И. Котова // Пробл. туберкулеза. — 1999. — № 1. — С. 12–13.
4. *Вагітність при туберкульозі легень* / Л. В. Тимошенко, Ю. В. Кулачковський, Р. Є. Голубева, Л. Ф. Шрамкевич. — К. Здоров'я, 1973. — 206 с.
5. *Ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у хворих на туберкульоз легень (методичні рекомендації)* // А. Я. Сенчук, О. В. Голяновський, В. С. Артамонов і інші. — Київ, 2001. — 37 с.
6. *Діагностика и лечение туберкулеза легких у беременных и родильниц, ведение беременности, родов и послеродового периода у больных туберкулезом легких (методические рекомендации)* / Ю. В. Кулачковский, Р. И. Мальхина, С. М. Клименко и др. — Киев, 1979. — 25 с.

7. Кан Д. В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. — Москва: медицина, 1986. — 486 с.
8. Колачевская Е. Н. Туберкулез женских половых органов. — Москва: Медицина, 1975. — 210 с.
9. Колачевская Е. П., Воротинова П. А., Тютикова Т. Н. Туберкулез и беременность (лекция) // Пробл. туберкулеза. — 1994. — № 5. — С. 48–51.
10. Кулачковский Ю. В. Туберкулез легких у беременных и родильниц (клиника, течение и лечение). Автореф. дис. ... канд. мед. наук., Львов. 1956. — 21 с.
11. Лазаревич А. И. Беременность и туберкулез. — Москва: Медгиз., 1956. — 95 с.
12. Мякоткіна Д. Т., Мякоткіна Г. В. Вагітність при туберкульозі легень // Вісник наукових досліджень. — 2002. — № 2. — С. 66–67.
13. Пилипчик М. С., Петренко В. І. Фізіотрія: Підручник. — К.: Вища школа, 1998. — 225 с.
14. Степанова Э. А., Васильев Н. П., Кривошин В. Н. Материнство и туберкулез // Туберкулез у детей и подростков / Под ред. Е. Н. Янченко, М. С. Греймер. // Санкт Петербург: Гипократ, 1999. — С. 82–86.
15. Туберкулез легких у женщин молодого возраста / Т. А. Муминов, К. С. Сейдахметова, К. И. Кожобаева, У. И. Исканов // Туберкулез легких у женщин молодого возраста // Пробл. туберкулеза. — 1990. — № 9. — С. 69–70.
16. Туберкульозний плеврит і вагітність / І. Д. Дужий, М. Д. Близнюк, В. І. Бойко і ін. // Лікарська справа. — 2002. — № 5–6. — С. 68–71.
17. Туберкулез органов дыхания: Руководство для врачей / Хоменко А. Г., Авербах М. М., Александрова А. В. и др.; Под ред. А. Г. Хоменко.-2-е изд., перераб. и доп. — Москва: Медицина, 1988. — 576 с.
18. Федотова Н. З. Лечение туберкулеза легких у беременных. Москва: Медицина, 1969. — 124 с.
19. Фещенко Ю. І., Мельник В. М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. — К.: Здоров'я, 2002 — 904 с.
20. Фишер Ю. Я., Оборотинова А. Н., Брюс Г. Б. Факторы, способствующие возникновению туберкулеза у беременных и родивших женщин и роль в их обследовании контактной пленочной термоиндикации // Акушерство и гинекология. — 1995. — № 6. — С. 40–43.
21. Чеботарева Т. В. К вопросу туберкулеза и материнства // Пробл. туберкулеза. — 1990. — № 11. — С. 6–7.
22. Addis A., Blowley D. Tuberculosis during pregnancy. Motherisk Interesting Links, March, 2001, P. 1–2.
23. A survey of pregnant women with tuberculosis at the Port Moresby General Hospital / Heywood S., Amoа AB, Mola II., Klufio C. A. // P. N. G. Med. J. — 1999. — № 3–4. — P. 63–70.
24. Bathamley G. drug treatment during pregnancy: safety considerations // Drug. Sat. — 2001. — № 7. — P. 553–565.
25. Breast abscess and pregnancy toxemia revealing multidrug resistant tuberculosis / O. Gach, Y. Z. Corchay, L. Lousberg, P. Barth. // Rev. Mal. Respir. — 1999. — № 5. — P. 842–845.
26. Carter I. J., Mates S. Tuberculosis during pregnancy: The Rhode Island experience 1987 to 1991 // Chest. — 1994. — Vol. 106. — P. 1466–1470.
27. Centers for Disease Control: Screening for tuberculosis infection in high risk population. MMWR. 1990. Vol. 39, № 8. — P. 1–7.
28. El-Mowafi D. Pulmonary tuberculosis with pregnancy // [http://matweb.hcu.ge.ch/El-Mowafi/infectious\\_diseases\\_in\\_pregnancy.htm](http://matweb.hcu.ge.ch/El-Mowafi/infectious_diseases_in_pregnancy.htm). — 2002.
29. Intracerebral tuberculomas in a pregnant Somalian woman / Feenstra B., Termeer A., Verhagen W. Y. and all. // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2000. — Mar. 18:144 (12). — P. 581–582.
30. Jai Kishan, Sailaja, Surjit Kaur. Tuberculosis and pregnancy // National Conference on Pulmonary Diseases, 7–11 November, 2001, Mumbai, TB & Chest Dept. Govt. Medical College, Patalia. 2001. — P. 67.
31. Joint Tuberculosis Committee British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendation 1988 // Thorax. 1998. — Vol. 53. — P. 536–548.
32. Moulding T. S., Redeker A. G., Kanal G. C. Twenty isoniazid associated death in one state // Rev. Respir. Dis. — 1989. — Vol. 140. — P. 700–705.
33. Mycobacterium tuberculosis infection in pregnant and unpregnant women infected with HIV in the women and infants transmission study / Mofenson L., Rodriguez E. M., Hershov R. at al. // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155. — P. 1066–1072.
34. Lazarus A., Sanders J. Management of tuberculosis; choosing an effective regimen and ensuring compliance // Postgrad. Med. — 2000. — № 2. — P. 71–84.
35. Powrie R. O. Drugs in pregnancy. Respiratory disease // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2001. — № 6. — P. 913–936.
36. Pregnancy and tuberculosis / Schaefer G., Zervoudakis I. A., Fuchs F. F. at al // Obstet. Gynecol. — 1975. — Vol. 46. — P. 706–715.
37. Present P. A., Comstock G. W. Tuberculin sensitivity in pregnancy // Am. Rev. Respir. Dis. — 1975. Vol. 112. — P. 413–416.
38. Prevost M. R., Fung Kee, Fung K. M. Tuberculous meningitis in pregnancy — implications for mother and fetus: case report and literature review // J. Matern. Fetal Med. — 1999. — № 8 (6). — P. 289–294.
39. Rhoton-Vlasak A. Infections and infertility // Prim. Care Update Ob. Gyn. — 2000. — № 7. — P. 200–206.
40. Sanders Ch. V., Hill M. K. Tuberculosis in pregnancy // Contemporary OB/GYN Archive. — 1999. — P. 1–7.
41. Suppression of cell mediated immunity to cytomegalovirus and tuberculin in pregnancy employing the leukocyte migration inhibition test / Tanaka A., Hirota K., Takahashi K. at al. // Microbiol. Immun. — 1983. — Vol. 27. — P. 937–943.
42. Toyota E., Mikoura S., Miyazawa H. management of tuberculosis during pregnancy and puerperium // Kekkaku. — 2002. — Vol. 77 № 11. — P. 703–708.
43. Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a perspective study from London / Llewelyn M., Cropley J., Wilkinson R. J., Davidson R. N. // Thorax. — 2000. — № 55 (2). — P. 129–132.
44. Tuberculosis in association with pregnancy / Good I. T., Iseman M. D., Davidson P. T. // Am. J. Med. — 1998. — Vol. 52. — P. 100–106.
45. Vo Q. T., Stettler W., Crowley K. Pulmonary tuberculosis in pregnancy // Prim. Care Update Ob. Gyn. — 2000. — № 7. — P. 244–249.
46. Wilson E. A., Thelin T. J., Diltz P. V. Tuberculosis complicated by pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1972. Vol. 115. — P. 526. (50).