На правах рукописи

Нестеренко Анна Викторовна

ТУБЕРКУЛЕЗ У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ВИЧ-СТАТУСОМ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

14.01.16 –фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» и Краевом государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер №1»

Научный руководитель: доктор медицинских наук **Зимина Вера Николаевна**
Научный консультант: кандидат медицинских наук **Каюкова Светлана Ивановна**
Официальные оппоненты:
Мордык Анна Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и фтизиохирургии, заведующая

Старшинова Анна Андреевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет», лаборатория мозаики и аутоиммунитета, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза»

Защита состоится « 12 » марта 2019 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2; http://www.critub.ru)

Автореферат разослан «____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук Наталья Валентиновна Юхименко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации, сохраняется значительной доля женщин репродуктивного возраста, в структуре впервые выявленных больных (2015г. – 31,0%; 2016г. – 33,0%). Кроме этого, феминизация эпидемии ВИЧ-инфекции в стране, влечет за собой увеличение доли заболевших туберкулезом ВИЧ-инфицированных женщин: 2015г. – 3,7%; 2016г. – 3,9% (ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / В. Б. Галкин и др. – Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. – 52 с.).

В России в течение последних лет намечена тенденция к увеличению числа женщин, закончивших беременность родами (по данным Росстата: 2010 г. – 1698,3 тыс., 2016 г. – 1763,7 тыс.). Число медицинских показаний к искусственному прерыванию беременности сужается практически по всем нозологиям, все большее число женщин в нашей стране принимает решение пролонгировать желанную беременность. Не составляют исключения и беременные больные туберкулезом, в том числе с ВИЧ-инфекцией, несмотря на информированность о возможных рисках для здоровья матери и ребенка, связанных с необходимостью проведения химиотерапии.

Отношение к прерыванию беременности у женщин, больных туберкулезом принципиально отличается в нашей стране и за рубежом. Действующая в России нормативная база (Приказ МЗ РФ № 736 от 03 декабря 2007г. «Об утверждении перечня показаний для медицинского прерывания беременности») определяет строгие показания для прерывания беременности у больной туберкулезом женщины. При анализе научной литературы по проблеме, обоснования такой категоричной позиции нам не встретилось. В настоящее время в Международных рекомендациях, по диагностике и лечению туберкулеза, не обсуждается строгая необходимость прерывать желанную беременность у женщины больной туберкулезом

(World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. – Geneva), так как уже накоплен большой опыт лечения туберкулеза в период беременности, в том числе и с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (Multidrug-Resistant Tuberculosis during Pregnancy: Two Case Reports and Review of the Literature / M. Rohilla et al. // Case Rep Obstet Gynecol. – 2016).

Информация, представленная в действующих нормативных документах по лечению туберкулеза у беременных, определению показаний для искусственного прерывания беременности, не решает многих спорных вопросов, с которыми приходится сталкиваться в практической работе специалистам при определении тактики ведения беременных больных туберкулезом и коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ). Однако, не вызывает сомнения тот факт, что успешный результат лечения данной категории пациенток возможен и зависит от скоординированной работы нескольких специалистов: врача-фтизиатра, врача акушера-гинеколога, врача-инфекциониста (Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis / S. Sobhy et al. // BJOG. – 2017).

Степень разработанности исследования. К настоящему моменту недостаточно изучено влияние беременности, а также ее искусственного прерывания на эффективность лечения туберкулеза у женщин больных ВИЧ-инфекцией. Не определено влияние активного туберкулеза, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией, на течение беременности, развитие плода и здоровье новорожденного. Отсутствуют национальные данные по эффективности терапии и частоте регистрации рецидивов туберкулеза у женщин, часть курса лечения у которых пришлась на беременность. Таким образом, представляется актуальным проведение когортного исследования по изучению взаимного влияния туберкулеза и беременности на результаты лечения туберкулеза и перинатальные исходы в регионе с напряженной эпидемической ситуацией по туберкулезу и ВИЧ-инфекции.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения туберкулеза у беременных женщин с различным ВИЧ-статусом за счет оптимизации подходов междисциплинарного ведения таких пациенток, с учетом выявленных в ходе исследования факторов, влияющих на результаты лечения туберкулеза и исходы беременности.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ особенностей клинического течения туберкулеза, эффективности его лечения и перинатальных исходов у беременных больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса.
2. Определить факторы, оказывающие неблагоприятное влияние на эффективность лечения туберкулеза у беременных с различным ВИЧ-статусом.
3. Изучить влияние беременности на результаты лечения туберкулеза у женщин без ВИЧ-инфекции.
4. Выявить влияние туберкулеза на течение беременности, родов и перинатальные исходы у женщин без ВИЧ-инфекции.

Научная новизна. Впервые на основании когортного исследования проведен анализ клинического течения туберкулеза у беременных с различным ВИЧ-статусом, изучена эффективность его лечения и частота развития рецидивов.

Впервые выделены основные факторы риска неэффективного лечения туберкулеза у беременных женщин.

Впервые изучены особенности течения беременности на фоне коинфекции (ВИЧ-и/ТБ).

Впервые доказано, что наличие беременности в период лечения туберкулеза не влияло на эффективность лечения у женщин без ВИЧ-инфекции.

Впервые доказано отсутствие неблагоприятного влияния противотуберкулезной терапии на перинатальные исходы.

Впервые разработаны алгоритмы комплексного ведения беременных больных туберкулезом в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции.

Теоретическая и практическая значимость. В результате проведенного исследования определены факторы негативно влияющие на эффективность лечения туберкулеза у беременных с различным ВИЧ-статусом, которые позволят прогнозировать неблагоприятные исходы и предотвращать их развитие. Доказано, что противотуберкулезная терапия во время беременности у женщин без ВИЧ-инфекции не приводила к более частой регистрации рождения детей с признаками недоношенности, с задержкой внутриутробного развития и врожденными аномалиями. Соответственно доказано, что наличие и лечение туберкулеза у женщины не являются показанием для искусственного прерывания желанной беременности. Разработаны научно обоснованные алгоритмы по ведению беременных больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и без нее.

Методология и методы диссертационного исследования. Предметом исследования являлось изучение взаимного влияния туберкулеза и беременности на результаты лечения туберкулеза и перинатальные исходы.

Объектом исследования явились беременные больные туберкулезом.

Методологической основой диссертационного исследования послужили научные работы зарубежных и отечественных авторов, Международные рекомендации по лечению туберкулеза (ВОЗ, CDC).

Исследование проведено с применением современных методов моделирования и статистического анализа. Клиническая часть исследования выполнена на основании принципов доказательной медицины, использован метод когортного анализа и «случай - контроль».

Положения, выносимые на защиту:

1. У беременных больных коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ) чаще регистрируются диссеминированные процессы в легких с деструкцией легочной ткани и бактериовыделением из мокроты, с высокой долей МЛУ возбудителя.

2. Эффективность лечения туберкулеза у беременных с ВИЧ-инфекцией достоверно ниже, чем у женщин без ВИЧ-инфекции.

3. Неблагоприятный исход лечения туберкулеза у беременных с ВИЧ-инфекцией имеет связь с наличием следующих неблагоприятных факторов: отсутствие диспансерного наблюдения у врача акушера-гинеколога женской консультации, прогрессирование туберкулезного процесса после завершения беременности (искусственного прерывания, родов).

4. У беременных больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции факторами, влияющими на неблагоприятный исход лечения туберкулеза, являются: наличие деструкции легочной ткани, выявление бактериовыделения из мокроты, МЛУ МБТ и прогрессирование туберкулеза после завершения беременности (искусственного прерывания, родов).

5. Беременность не оказывает влияния на эффективность лечения туберкулеза у пациенток без ВИЧ-инфекции.

6. Туберкулез и его лечение не оказывают неблагоприятного влияния на течение беременности и перинатальные исходы у женщин без ВИЧ-инфекции.

7. Повышение эффективности лечения туберкулеза и снижение рисков неблагоприятного исхода беременности возможно только при адекватном междисциплинарном подходе в ведении беременных (с участием организатора здравоохранения, врача-фтизиатра, врача акушера-гинеколога и врача-инфекциониста у ВИЧ-инфицированных женщин).

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается анализом медицинской документации у 315 пациенток, использованием необходимых методов диагностики, лечения, соответствующих поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа. Достоверность первичных материалов подтверждена.

Основные положения диссертации представлены на 14 научно-практических форумах. Наиболее значимые из них: VIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием (2016); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения» (2016); V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров по теме: «Современные направления развития фтизиатрии» (2016); IX Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием (2017); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы» (2017); VI Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров (2017); X Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием (2018); 1st Arctic Meeting on Clinical Tuberculosis (г. Умео, Швеция, 2018); 28-й Европейский Конгресс по клинической микробиологии и инфекционным болезням ECCMID 2018 (Мадрид, 2018); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом» (2018).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.16 – фтизиатрия (медицинские науки) и области исследования: пунктам 2, 3, 4.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер №1», КГБУЗ «Иркутский областной противотуберкулезный диспансер», КГБУЗ «Забайкальский фтизиопульмонологический центр», а также используются на сертификационных циклах последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. Войно-

Ясенецкого», ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» .

Личный вклад автора. Автором изучены научные публикации по теме исследования, проведен отбор материала для исследования, выполнен сравнительный анализ, обобщены полученные данные и научно обоснованы выводы.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 работ, в том числе 8 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них - 5 статей в журналах из Международной базы данных Scopus и Pubmed.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 191 источник, в том числе 90 иностранных. Диссертация иллюстрирована 10 рисунками и документирована 42 таблицами, 2 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования являлась медицинская документация, сопровождающая наблюдение и лечение пациенток: медицинские карты стационарных и амбулаторных больных, обменные карты, истории родов. В исследование было включено 315 пациенток: 1 группа – 133 беременных, больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом, находившихся под наблюдением КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер №1» за период с 2010 по 2014 гг. (когорта беременных больных туберкулезом в регионе). В зависимости от ВИЧ-статуса пациентки были разделены на группы: 1А – 109 женщин без ВИЧ-инфекции и 1В – 24 женщины с ВИЧ-инфекцией. Критерием включения в исследование для женщин 1 (основной) группы было одновременное наличие беременности и активного туберкулеза; 2 группа –

109 больных туберкулезом женщин без беременности и без ВИЧ-инфекции, находившихся под наблюдением КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер №1»; 3 группа – 73 беременных без туберкулеза, которым проведено родоразрешение в КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом №4» (Рисунок1).

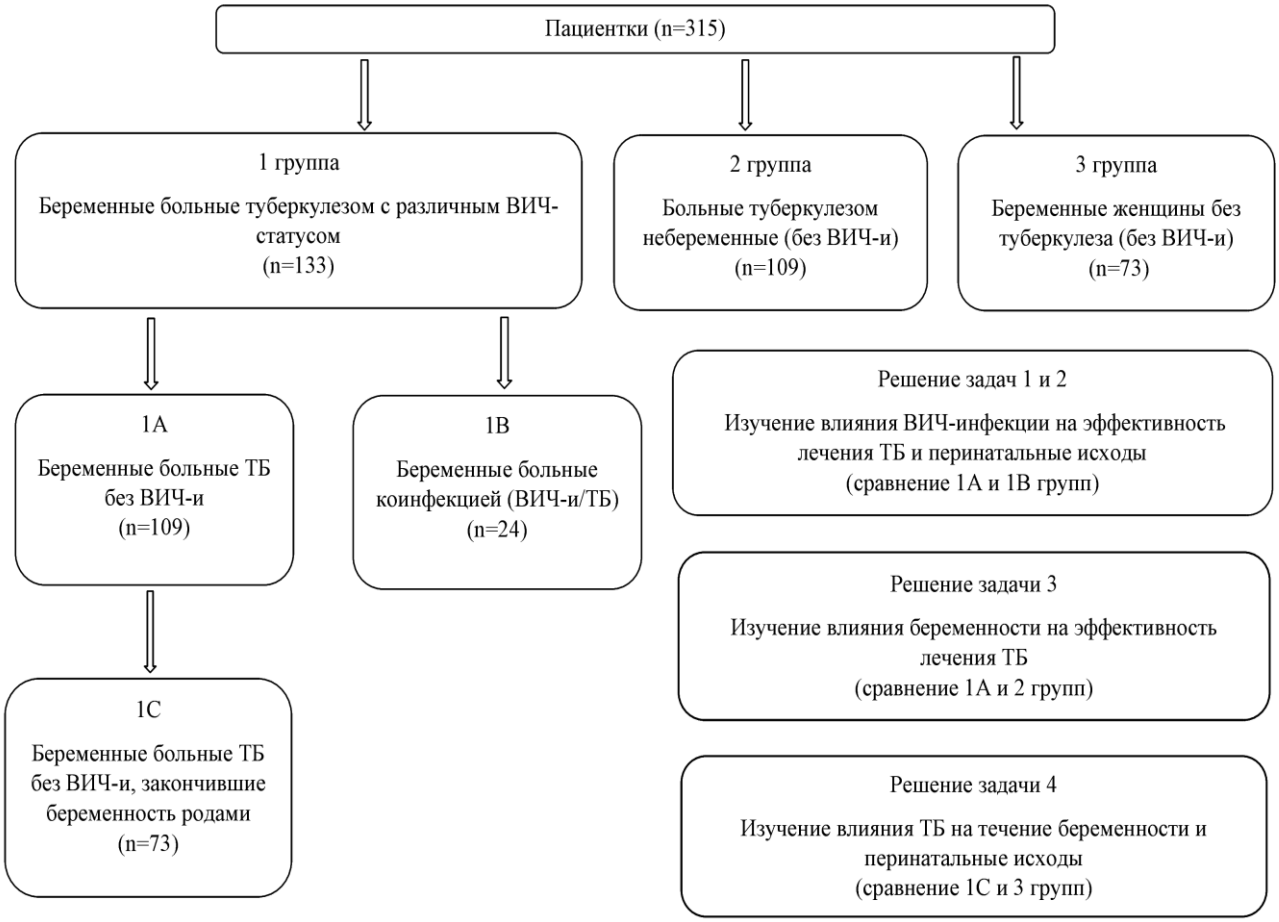

Рисунок 1 – Общая схема исследования

В первую очередь изучено влияние ВИЧ-инфекции на эффективность лечения туберкулеза, течение беременности и перинатальные исходы у ВИЧ-инфицированных женщин больных туберкулезом. Далее проведен сравнительный анализ эффективности лечения туберкулеза и частоты регистрации рецидивов у больных туберкулезом беременных группы 1А (n=109) с контрольной группой 2, сформированной путем парной выборки по

принципу «копия-пара» с учетом возраста, социального статуса, характера течения туберкулезного процесса, наличия деструкции легочной ткани, бактериовыделения и спектра лекарственной чувствительности возбудителя. Для изучения влияния туберкулеза на течение беременности и перинатальные исходы из группы 1А была сформирована группа 1С – 73 беременных женщин больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, у которых беременность закончилась родами. К этим пациенткам была подобрана 3 группа сравнения, отобранная по принципу «копия-пара» к беременным больным туберкулезом с учетом возраста, социального статуса, беременности по счету.

Пациенткам проводилось физикальное и гинекологическое обследование, применялись лабораторные (микроскопическое и бактериологическое исследование биологического материала (мокрота, БАЛ), выявление ДНК МБТ методом ПЦР, исследование общего анализа крови и мочи, биохимическое исследование крови, определение процентного и абсолютного содержания CD4+ лимфоцитов, определение вирусной нагрузки, лучевые методы обследования. Противотуберкулезную терапию проводили согласно действующему приказу МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» с учетом спектра лекарственной устойчивости и критериям Food and Drug Administration (FDA, США) по использованию препаратов у беременных. Мониторинг за лечением осуществляли согласно приказу МЗ РФ от 13.02.2004 №50 «О введение в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза». Наблюдение за женщинами и детьми продолжалось до 01.02.2016 г. включительно.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v.19. Различия между качественными признаками оценивали с помощью критерия χ^2. Для оценки влияния изучаемых факторов на эффективность лечения туберкулеза рассчитывался показатель отношения шансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования проведен сравнительный анализ особенностей течения туберкулеза, эффективности его лечения и перинатальных исходов у беременных больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом (n=133): 1А группа – беременные больные туберкулезом без ВИЧ-инфекции (n=109), 1В группа – беременные больные коинфекцией (n=24).

Сравнение социально-демографической характеристики беременных женщин, больных туберкулезом проведенное в исследовании показывает, что социальное неблагополучие демонстрировали беременные женщины больные туберкулезом обеих групп, однако у пациенток с коинфекцией (1В) наиболее отягощающим медико-социальным фактором отмечено активное наркопотребление в период беременности (33,3% против 0,9%, p<0,001).

Среди пациенток обеих групп туберкулез был выявлен до беременности в подавляющем большинстве и с одинаковой частотой (72,5% и 75,0%, соответственно, p=1,000), реже – во время беременности (27,5% и 25,0%, соответственно, p=0,100). У женщин без ВИЧ-инфекции (1А) туберкулез был диагностирован преимущественно в первом триместре беременности (1 – 14 недель) – 16,5% против 8,3%, p=1,000. В то время как у пациенток с сочетанной патологией (1В) туберкулез достоверно чаще регистрировали в третьем триместре беременности (25 – 40 недель) – 12,5% против 3,7%, p=0,024.

Бактериовыделение из мокроты и деструкцию легочной ткани определяли практически с одинаковой частотой у женщин в группах сравнения (57,8% и 58,3%, соответственно; p=0,962) и (53,2% и 54,2%, соответственно; p=0,932). Доля беременных с установленной МЛУ МБТ оказалась высокой в обеих группах, однако у женщин с коинфекцией (1В) была значительно выше, чем у пациенток без ВИЧ-инфекции (1А) - 70,0% против 51,1%, p=0,151.

Большинство беременных обеих групп в стартовой терапии получали препараты основного ряда (56,8% и 37,5%, соответственно, p=0,134). Препараты резерва для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ применяли практически у равной доли пациенток в группах сравнения (21,2% и 29,2%, соответственно; p=0,260). После получения результатов теста ЛЧ проводилась коррекция химиотерапии с учетом спектра лекарственной чувствительности МБТ. Из лечения по поводу МЛУ-ТБ у беременных исключали аминогликозиды и гликопептид.

Результаты основного курса лечения пациенток обеих групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты лечения туберкулеза у пациенток в группах сравнения

Показатели	1А группа n=109		1В группа n=24		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Курс лечения закончен эффективно	64	58,7±4,7	8	33,3±9,6	5,104	0,024*
Курс лечения неэффективный	33	30,3±4,4	11	45,8±10,2	2,151	0,143
Курс лечения прерван	6	5,5±2,2	2	8,3±5,6	0,278	0,598
Умерло, из них:	6	5,5±2,2	3	12,5±6,8	1,526	0,217
от прогрессирования инфекционного процесса (ТБ)	*6*	*5,5±2,2*	*2*	*8,3±5,6*	*0,278*	*0,598*
от причин, не связанных с ТБ	-	-	*1*	*4,2±4,1*	*4,576*	*0,032**
Примечание – *p <0,05 между группами 1А и 1В						

Важно отметить, что несмотря на прогрессирование туберкулезного процесса после завершения беременности (искусственного прерывания, родов) практически у каждой третьей женщины в группах сравнения (25,7% и 41,7%, соответственно; p=0,117), эффективность основного курса лечения туберкулеза у женщин без ВИЧ-инфекции (1А) – 58,7%, не существенно

отличалась от эффективности лечения туберкулеза в общей когорте больных в Красноярском крае (по данным отчетной формы №8-ТБ «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом легких»: 2010 г. – 53,8%, 2015 г. – 62,9%), у ВИЧ-инфицированных пациенток (1В) эффективность курсового лечения была существенно ниже (33,4%, p=0,024).

Не выявлено достоверных различий по уровню летальности от причин, связанных с инфекционным процессом, в группах сравнения (5,5% и 8,3%, соответственно; p=0,598). Рецидив туберкулезного процесса достоверно чаще регистрировали у пациенток с коинфекцией (1В) – 25,0% против 3,1%, p=0,001.

При анализе 53 факторов риска неблагоприятного исхода лечения туберкулеза у беременных с различным ВИЧ-статусом, установлено, что прогрессирование туберкулеза после завершения беременности (искусственного прерывания, родов) явился общим фактором неблагоприятного исхода лечения туберкулеза вне зависимости от ВИЧ-статуса пациенток (ОШ = 12,34 [4,17 – 36,47] и ОШ = 16,20 [1,56 – 167,74], соответственно).

В проведенном исследовании, нами установлено, что среди женщин с коинфекцией (1В) достоверно чаще по сравнению с пациентками, больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (1А) регистрировали осложненное течение беременности – 75,0% против 57,8% (p=0,118). Важно подчеркнуть, что пациенткам с коинфекцией (1В) достоверно чаще формировали медицинские показания для искусственного прерывания беременности в сроках более 12 недель (63,6% против 27,8%, p=0,003). У большинства женщин обеих групп беременность закончилась родами (67,0% и 54,2%, соответственно; p=0,235). Оперативное родоразрешение достоверно чаще проводили пациенткам с наличием коинфекции (1В) – 76,9% по сравнению с женщинами без ВИЧ-и (1А) – 39,7% (p=0,005). Наиболее частым показанием для КС среди беременных с наличием ВИЧ-инфекции (1В) являлась высокая ВН (более 1000 копий/мл) – 70,0% (p<0,001), из них у 60,0% женщин было

отмечено прогрессирование туберкулезного процесса (p=0,003). После завершения беременности акушерские осложнения достоверно чаще отмечали у пациенток с коинфекцией (1В) – 25,0% против 9,1%, p=0,012.

При анализе исходов беременности выявлено, что в группе женщин без ВИЧ-инфекции (1А) все дети родились живыми (n=73/100,0%, p=0,327), в группе пациенток с коинфекцией (1В) была зарегистрирована антенатальная смерть одного плода (7,1%, p=0,327). Среди детей, рожденных матерями с коинфекцией (1В) в сравнении с детьми, рожденными больными туберкулезом женщинами без ВИЧ-инфекции (1А) достоверно большей была доля недоношенных (46,2% против 6,8%, p=0,001) и с задержкой внутриутробного развития (46,2% против 6,8%, p=0,001). Врожденные аномалии развития регистрировали, только у новорожденных группы 1А (n=1/1,4% против n=0/0,0%, p=0,327).

В период наблюдения за детьми (от 8 до 36 месяцев) туберкулез был установлен у 3 (4,2±1,6%) из 70 детей от матерей без ВИЧ-инфекции (1А) и 1 (8,3±4,1%) из 12 детей от матери с коинфекцией (1В), p=0,201. Ребенок с перинатальной ВИЧ-инфекцией умер от прогрессирования туберкулеза в возрасте 6 месяцев (n=1/4,2±4,1%, χ^2=9,453, p<0,001).

В результате исследования установлено, что у беременных коинфекция (ВИЧ-и/ТБ) оказывает негативное влияние на результат лечения туберкулеза, отмечается низкая эффективность основного курса лечения (33,3% против 58,7%, p=0,024), чаще регистрируются рецидивы туберкулеза (25,0% против 3,1%; p=0,001), также коинфекция (ВИЧ-и/ТБ) неблагоприятно влияет на течение беременности и перинатальные исходы.

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ эффективности лечения туберкулеза и частоты регистрации рецидивов у беременных больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции – 1А группа (n=109) и пациенток больных туберкулезом без беременности – 2 группа (n=109), отобранных к пациенткам 1А группы по принципу «копия-пара». В соответствии с дизайном исследования, по основным критериям социальный

статус и характеристики туберкулезного процесса у пациенток в группах сравнения не различались. Результаты лечения туберкулеза у беременных и пациенток без беременности представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты лечения туберкулеза у женщин в группах сравнения

Группы	Курс лечения закончен эффективно		Курс лечения неэффективный		Курс лечения прерван		Умерло от прогрессирования ТБ		Умерло от других причин	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1А группа (n=109)	64	58,7±4,7	33	30,3±4,4	6	5,5±2,2	6	5,5±2,2	0	0,0
2 группа (n=109)	67	61,5±4,7	27	24,8±4,1	2	1,8±1,3	8	7,3±2,5	5	4,6±2,0
χ^2	0,172		0,828		2,076		0,305		2,117	
p	0,678		0,363		0,150		0,581		0,024	
Из них пациентки больные туберкулезом без МЛУ МБТ (не получали лечение по 4 режиму ХТ)										
1А группа (n=86)	57	66,3±5,1	22	25,6±4,7	6	7,0±2,7	1	1,2±1,2	0	0,0
2 группа (n=85)	56	65,9±5,1	16	18,8±4,2	2	2,4±1,6	7	8,2±3,0	4	4,7±2,3
χ^2	0,003		1,130		2,049		4,795		4,144	
p	0,956		0,288		0,152		0,029*		0,042	
Из них пациентки больные туберкулезом с МЛУ МБТ (получали лечение по 4 режиму ХТ)										
1А группа (n=23)	7	30,4±9,6	11	47,8±10,4	0	0,0	5	21,7±8,6	0	0,0
2 группа (n=24)	11	45,8±10,2	11	45,8±10,2	0	0,0	1	4,2±4,1	1	4,2±4,1
χ^2	1,178		0,019		-		3,257		0,979	
p	0,278		0,891		-		0,071		0,322	
Примечание – *p <0,05 между группами 1А и 2										

Выявлено, что эффективность основного курса лечения туберкулеза в группе беременных женщин (1А) сопоставима с результатами лечения туберкулеза у женщин без беременности (2) – 58,7% и 61,5%, соответственно; p=0,678. Летальность от прогрессирования туберкулеза у беременных женщин (5,5%) не превышала летальность у пациенток без беременности (7,3%; p=0,581). Значимых различий по частоте регистрации ранних рецидивов у пациенток в группах сравнения не выявлено (3,1% и 4,4%, соответственно; p=0,390).

В ходе исследования проанализировано 50 предикторов неэффективного лечения туберкулеза у беременных (1А) и пациенток без беременности (2) и определены наиболее значимые факторы, оказывающие влияние на эффективность лечения туберкулеза у пациенток обеих групп: деструкция легочной ткани (ОШ = 6,24 [2,62 – 14,87] и ОШ = 3,50 [1,49 – 8,24], соответственно); бактериовыделение из мокроты (ОШ = 4,50 [1,91 – 10,62] и ОШ = 4,94 [1,99 – 12,23], соответственно); МЛУ МБТ (ОШ = 12,92 [2,58 – 64,93] и ОШ = 3,51 [1,40 – 8,77], соответственно). Следовательно, у женщин в группах сравнения на результаты лечения влияли те же факторы, что и в общей когорте больных туберкулезом. С учетом полученных данных установлено, что беременность не оказывает негативного влияния на эффективность лечения туберкулеза у женщин без ВИЧ-инфекции. Из этого следует, что при пролонгировании беременности возможно проводить эффективное лечение туберкулеза у пациенток без ВИЧ-инфекции.

С целью изучения влияния туберкулеза на течение беременности и перинатальные исходы из группы беременных больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции (1А) была сформирована группа 1С, которую составили женщины, завершившие беременность родами (n=73). К пациенткам этой группы методом парной выборки была подобрана группа сравнения 3, в которую вошли беременные без туберкулеза, завершившие беременность родами (n=73). В результате проведенного исследования установлено, что среди пациенток с наличием туберкулеза и без него не выявлено

статистически значимых различий по развитию акушерских осложнений во время беременности (79,5% и 79,5%, соответственно; p=1,000), в родах (13,6% и 8,2%, соответственно; p=0,427) и послеродовом периоде (10,9% и 6,8%, соответственно; p=0,561). Беременным больным туберкулезом (1С), достоверно чаще проводили оперативное родоразрешение (39,7%) по сравнению с женщинами без туберкулеза (9,6%, p=0,001), в связи с наличием фтизиатрических показаний (41,3%) помимо акушерских (55,1%; p=0,229).

Изучая характеристики новорожденных, выявлено, что среди детей, родившихся от матерей обеих групп, в подавляющем большинстве случаев патологические состояния не наблюдали (84,9% и 86,3%, соответственно; p=1,000). Значимых различий по регистрации у новорожденных в группах сравнения признаков недоношенности (6,8% и 5,5%, соответственно; p=1,000), задержки внутриутробного развития (6,8% и 6,8%, соответственно; p=1,000) и врожденных аномалий (1,4% и 1,4%, соответственно; p=1,000) не выявлено.

С учетом полученных в исследовании данных, установлено, что проведение лечения туберкулеза у матери не оказывает неблагоприятного влияния на течение беременности, роды и перинатальные исходы.

Выводы

1. Туберкулез у беременных с коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ) характеризуется преобладанием диссеминированного поражения легочной ткани (50,0%; p=1,00), наличием деструкции (54,2%; p=0,932), частым выявлением бактериовыделения из мокроты (58,3%; p=0,932), с высокой долей МЛУ МБТ (70,0%; p=0,151). Эффективность курса лечения туберкулеза, часть которого пришлась на беременность, у женщин больных коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ) достоверно ниже (33,3%) в сравнении с женщинами без ВИЧ-инфекции (58,7%, p=0,024).

2. Установлено, что у беременных с коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ) в сравнении с беременными женщинами больными туберкулезом преждевременные роды регистрировали чаще (46,2% против 12,3%, p=0,009).

3. Доказано, что новорожденные от матерей с коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ) чаще рождались недоношенными (46,2% против 6,8%, p=0,001) и с задержкой внутриутробного развития (46,2% против 6,8%, p=0,001) в сравнении детьми, родившимися от матерей с туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

4. Определены предикторы негативно влияющие на эффективность лечения туберкулеза у беременных ВИЧ-инфицированных женщин: прогрессирование туберкулеза после завершения беременности (искусственного прерывания, родов) ОШ=16,20 [1,56 – 167,74], p=0,013 и отсутствие диспансерного наблюдения врача акушера-гинеколога в женской консультации до госпитализации в стационар (ОШ=7,20 [1,08 – 47,96], p=0,047).

5. Определены предикторы негативно влияющие на эффективность лечения туберкулеза у беременных женщин больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции: деструкция легочной ткани (ОШ=6,24 [2,62 – 14,87], p<0,001); бактериовыделение из мокроты (ОШ=4,50 [1,91 – 10,62], p<0,001); наличие МЛУ МБТ (ОШ=12,92 [2,58 – 64,93], p=0,004); и прогрессирование туберкулезного процесса после завершения беременности (ОШ=12,34 [4,17 – 36,47], p=0,032).

6. Доказано, что наличие беременности в период лечения туберкулеза у пациенток без ВИЧ-инфекции не оказывает негативного влияния на эффективность лечения туберкулеза (58,7% и 61,5%, соответственно, p=0,678) и частоту регистрации рецидивов (3,1% и 4,4%, соответственно, p=0,390) в сравнении с небеременными женщинами.

7. Доказано, что у матерей больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, получавших противотуберкулезные препараты в период беременности, дети с признаками недоношенности (6,8% и 5,5%, соответственно, p=1,000), с задержкой внутриутробного развития (6,8% и 6,8%, соответственно, p=1,000) и врожденными аномалиями (1,4% и 1,4%, соответственно, p=1,000) рождались не чаще, чем у женщин без туберкулеза.

Практические рекомендации

1. У женщин без ВИЧ-инфекции наличие туберкулеза не рекомендовано рассматривать как медицинское показание для прерывания желанной беременности, так как не доказано негативного влияния беременности на результаты лечения туберкулеза и химиотерапии туберкулеза в период беременности на перинатальные исходы.

2. При выявлении у беременной женщины с ВИЧ-инфекцией симптомов подозрительных на туберкулез необходимо провести комплекс обследования (включая рентгенологическое с защитой плода) с целью своевременной диагностики туберкулеза и начала лечения в ранние сроки беременности, с последующим совместным ведением пациентки врачом-фтизиатром, врачом акушером-гинекологом, врачом-инфекционистом по разработанной ими тактике лечения и наблюдения.

3. Выявленные предикторы неэффективного лечения туберкулеза позволяют рекомендовать применять адекватную химиотерапию во время беременности сразу после утверждения диагноза, своевременно проводить коррекцию нежелательных явлений противотуберкулезных препаратов, не допуская их отмены.

4. Выявленный в результате исследования наиболее уязвимый период прогрессирования туберкулеза (в течение 42 дней после родоразрешения или искусственного прерывания беременности) позволяет рекомендовать тщательный мониторинг за течением туберкулеза в этот период в условиях стационара с ранней коррекцией схемы лечения по результатам ТЛЧ МБТ с включением в терапию лекарственных препаратов, которые не использовались во время беременности из-за ограничений по применению.

5. На основании результатов проведенного исследования и существующих рекомендаций по тактике ведения беременных женщин, пациенток с ВИЧ-инфекцией, разработаны алгоритмы междисциплинарного ведения беременных больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-

инфекции: 1 этап – алгоритм определения показаний для пролонгирования беременности у пациентки больной туберкулезом без ВИЧ-инфекции и беременной с коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ) (Рисунок 2); 2 этап – алгоритм ведения беременности у больной туберкулезом с различным ВИЧ-статусом (Рисунок 3); 3 этап – алгоритм выбора способа родоразрешения с учетом имеющихся показаний у беременной женщины (Рисунок 4); 4 этап – алгоритм ведения больной туберкулезом женщины после завершения беременности (искусственного прерывания, родов) (Рисунок 5).

Рисунок 2 – Алгоритм определения показаний для пролонгирования беременности у пациенток с различным ВИЧ-статусом

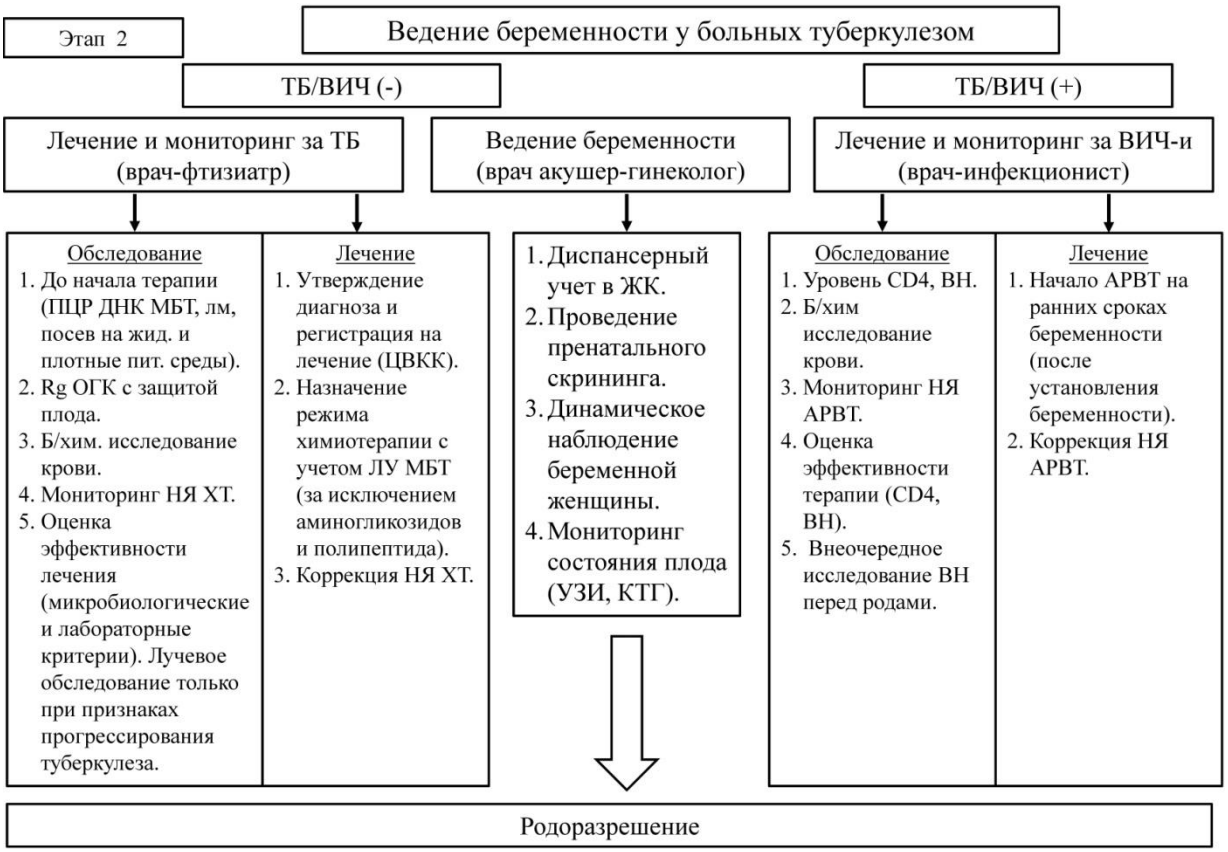

Рисунок 3 – Алгоритм ведения беременной больной туберкулезом с различным ВИЧ-статусом

**состав ВК – заместитель главного врача, фтизиатр, акушер-гинеколог, инфекционист, рентгенолог, анестезиолог-реаниматолог, торакальный хирург*

Рисунок 4 – Алгоритм выбора способа родоразрешения с учетом имеющихся показаний у беременной женщины

Рисунок 5 – Алгоритм ведения больной туберкулезом женщины после завершения беременности (искусственного прерывания, родов)

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Викторова, И. Б. Коинфекция (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин / И. Б. Викторова, А. В Нестеренко, В. Н. Зимина // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 12. – С. 8-18.
2. Нестеренко, А. В. Беременность у коинфицированных женщин (ВИЧ/туберкулез): перинатальные исходы и результаты лечения туберкулеза в послеродовом периоде / А. В. Нестеренко, В. Н. Зимина, И.С. Брехова // Инфекционные болезни. Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, г. Москва, 23-30 марта. – 2016. – Т. 14, приложение № 1. – С. 206.
3. Нестеренко, А. В. Результаты лечения туберкулеза у беременных с различным ВИЧ-статусом [Электронный ресурс] // V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров, 17-19 ноября: тезисы докладов – Санкт-Петербург, 2016. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 172-174. – URL: http://nasph.ru/index/tezisy_v_kongressa_naf/0-124.
4. Нестеренко, А. В. Случай туберкулеза у ВИЧ-инфицированной беременной женщины / А. В. Нестеренко, В. Н. Зимина. И. С. Брехова // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 100-104.
5. Нестеренко, А. В. Туберкулез у женщин с коинфекцией (ВИЧ-и/туберкулез) в послеродовом периоде: перинатальные исходы и

результаты лечения туберкулеза / А. В. Нестеренко, В. Н. Зимина // Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза в Восточной Сибири: научно-практическая конференция, посвященная 80-летию образования Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера им. Г. Д. Дугаровой. – Улан-Удэ: Изд-во ГБУЗ «РЦМП МЗ РБ им. Р. Б. Бояновой», 2016. – С. 65-66.

6. Особенности течения беременности, перинатальные исходы и результаты лечения туберкулеза в послеродовом периоде у коинфицированных (ВИЧ/ТБ) женщин / А. В. Нестеренко, В. Н. Зимина, Н. В. Козырина и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 33-38.
7. Случай течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза у беременной и новорожденного / В. Н. Зимина, А. В. Нестеренко, Н. М. Корецкая и др. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2016. – Т. 94, № 12. – С. 67-73. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-12-67-72.
8. Нестеренко, А. В. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза у беременных с различным ВИЧ-статусом / А. В. Нестеренко, В. Н. Зимина // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 48-55. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-48-55.
9. Нестеренко, А. В. Туберкулез и беременность: эффективность лечения туберкулеза у женщин с различным ВИЧ-статусом / А. В. Нестеренко, В. Н. Зимина, А. Ф. Мейснер // Инфекционные болезни. Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, г. Москва, 27-29 марта – 2017 –Т. 15, приложение № 1. – С. 195.
10. Особенности течения беременности, перинатальные исходы и результаты лечения туберкулеза у женщин без ВИЧ-инфекции / А. В. Нестеренко, В. Н. Зимина, Е. Н. Белобородова и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 55-60. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-55-60.
11. Нестеренко, А. В. Результаты лечения туберкулеза у беременных в сравнении с больными туберкулезом без беременности [Электронный ресурс] // VI Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров, 23-25 ноября: тезисы докладов – Санкт-Петербург, 2017. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 159-160. – URL: http://nasph.ru/index/tezisy_v_kongressa_naf/0-131.
12. Влияние туберкулеза на течение беременности, родов, перинатальные исходы у женщин с ВИЧ-негативным статусом / А. В. Нестеренко, В. Н. Зимина, С. И. Каюкова и др. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: материалы X Ежегодного

Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, г. Москва 26-28 февраля. – Москва: Медицинское маркетинговое агентство, 2018. – С. 156.

13. Нестеренко, А. В. Влияние туберкулеза на течение беременности, роды и перинатальные исходы / А. В. Нестеренко, В. Н. Зимина, С. И. Каюкова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 62-63. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-62-63.
14. Эффективность лечения туберкулеза у беременных в сравнении с больными туберкулезом без беременности / А. В. Нестеренко, В. Н. Зимина, Е. Н. Белобородова и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 52-59. DOI: DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-11-52-59.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВТ – антиретровирусная терапия

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВИЧ-и/ТБ – сочетанная инфекция ВИЧ и туберкулеза

ВК – врачебная комиссия

ВН – вирусная нагрузка

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖК – женская консультация

КС – кесарево сечение

КТГ – кардиотокография

ЛМ – люминесцентная микроскопия

ЛУ – лекарственная устойчивость

ЛЧ – лекарственная чувствительность

МБТ – микобактерии туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

МЛУ-ТБ – туберкулез вызванные микобактерией с множественной лекарственной устойчивостью

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТБ – туберкулез

ТЛЧ – тест на лекарственную чувствительность

УЗИ – ультразвуковое исследование

CD4+лимфоциты – Т-хелперы/индукторы

CDC – Центр по контролю и профилактике заболеваний США

CV – полость распада в легочной ткани
Rg – рентгенография