

На правах рукописи

Лулуева Жанна Саламбековна

**ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА МИКРОБИОТУ СЛИЗИСТОЙ
ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ЖЕНЩИН С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

3.1.26. Фтизиатрия

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2021г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно – исследовательский институт туберкулеза»

Научные руководители:

д.м.н., профессор Эргешов Атаджан
д.м.н., Каюкова Светлана Ивановна

Официальные оппоненты:

Мордык Анна Владимировна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней, заведующий

Уварова Елена Витальевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ «Национальный медицинский-исследовательский Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, 2-е гинекологическое отделение, заведующий

Ведущая организация: ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт Фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «01» марта 2022 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 20 ____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Инфекционные заболевания, длительное применение антибактериальной терапии, гормональный дисбаланс, стрессы сопряжены с высокой вероятностью развития дисбиозов слизистой генитального тракта [Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Плотко Е.Э., 2017]. Одной из таких инфекций является туберкулез, при этом противотуберкулезная химиотерапия может вызывать нежелательные явления (НЯ) и оказать неблагоприятное воздействие на состояние женской репродуктивной системы. По данным научных исследований развитие вагинального дисбиоза может способствовать восходящей инфекции и явиться фактором риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза, спаечного процесса и бесплодия трубно – перитонеального генеза [Bhagwan Sharma J, Sneha J, Singh UB, Kumar S, Kumar Roy K, Singh N, Dharmendra S, Sharma A, Sharma E., 2016; Yang TW, Park HO, Jang HN, Yang JH, Kim SH, Moon SH, Byun JH, Lee CE, Kim JW, Kang DH., 2017; Efared B., Sidibé I.S., Erregad F., Hammas N., Chbani L., Fatemi H. E., 2019].

В последние десятилетия было получено достаточно много фактов о составе и функционировании вагинальной микробиоты у женщин репродуктивного возраста. Это стало возможным, благодаря широкому внедрению молекулярно-генетических методов исследования: секвенированию генома, полимеразной цепной реакции, ДНК-гибридизации. Данные методы позволили выйти за рамки ограничений «классического» бактериологического посева, многие годы являвшегося «золотым стандартом» в изучении микробиоты человека [Ворошилина Е. С. Плотко Е. Э. Исламиди Д. К. Лаврентьева И. В. Зорников Д. Л., 2018; Cartwright C.P, Pherson A.J, Harris A.B, Clancey M.S, Nye M.V., 2018].

Внедрение инновационных диагностических тест-систем для оценки состояния вагинальной микробиоты у женщин репродуктивного возраста при действии двух агрессивных факторов – активной туберкулезной инфекции и длительной химиотерапии, разработка научно – обоснованных подходов в ведении пациенток данной категории, а также улучшение их репродуктивного потенциала в настоящее время является актуальной задачей современной фтизиатрии и гинекологии.

Степень разработанности темы исследования. Проведенные ранее научные исследования по изучению влияния туберкулеза органов дыхания и его химиотерапии на состояние микробиоты слизистой генитального тракта, носят несистемный характер и до настоящего времени не привели к ощутимому улучшению ситуации. Выполненные ранее научно-исследовательские работы связаны, в основном, с изучением нежелательных явлений противотуберкулезного лечения у пациентов со стороны других органов и

систем, в том числе дисбактериоза желудочно – кишечного тракта, а также анализом вагинальной микробиоты у женщин без туберкулеза. В Российской Федерации, а также за ее пределами, исследований, направленных на оценку влияния туберкулеза органов дыхания и химиотерапии на состояние вагинального микробиоценоза не проводилось. Ввиду чего в современных условиях актуальна разработка научно-обоснованного подхода к проблеме охраны репродуктивного здоровья женщин, больных туберкулезом органов дыхания с учетом особенностей современной эпидемической и демографической ситуации в Российской Федерации.

Цель исследования: оценить влияние химиотерапии на микробиоту слизистой генитального тракта у женщин, больных туберкулезом органов дыхания за счет применения современных методов диагностики и коррекции дисбиоза.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности туберкулеза органов дыхания у женщин фертильного возраста.
2. Оценить частоту применения различных режимов химиотерапии и эффективность лечения туберкулеза органов дыхания у пациенток репродуктивного возраста.
3. Исследовать взаимосвязь между клинической формой ТОД, наличием деструкции легочной ткани, бактериовыделением, устойчивостью возбудителя к ПТП, режимом химиотерапии и шансами развития (ОШ) вагинальных дисбиозов у женщин, больных туберкулезом органов дыхания
4. В процессе мониторинга химиотерапии оценить динамику развития вагинального дисбиоза и выявить наиболее показательные маркеры вагинального дисбиоза у фертильных женщин, больных туберкулезом органов дыхания.
5. В зависимости от продолжительности химиотерапии определить корреляционные взаимосвязи между содержанием *Lactobacillus spp.*, условно патогенной микрофлорой и индексом воспаления у женщин, больных туберкулезом органов дыхания.
6. Разработать научно - обоснованный алгоритм выявления и коррекции нарушений микрофлоры и воспалительных дисбиотических процессов в слизистой генитального тракта у женщин, больных туберкулезом органов дыхания в процессе мониторинга химиотерапии.

Научная новизна исследования. Впервые изучено негативное влияние химиотерапии туберкулеза на микробиоту слизистой генитального тракта в виде развития вагинального дисбиоза у женщин фертильного возраста. Впервые установлено, что клиническая форма ТОД, наличие деструкции легочной ткани,

бактериовыделение, лекарственная устойчивость МБТ и режим химиотерапии не влияют на шансы развития вагинальных дисбиозов у пациенток репродуктивного возраста.

В зависимости от длительности противотуберкулезного лечения впервые определены количественные изменения и доля аэробно-анаэробных микроорганизмов в структуре вагинальной микробиоты до, через 60 и 150 дней химиотерапии у фертильных женщин, больных ТОД.

В процессе мониторинга химиотерапии впервые изучен спектр провоспалительных цитокинов для выявления локальных дисбиотических воспалительных процессов в слизистой генитального тракта у женщин, больных туберкулезом органов дыхания.

В зависимости от длительности химиотерапии у женщин, больных туберкулезом органов дыхания, впервые определены корреляционные взаимосвязи между количеством *Lactobacillus spp.*, условно патогенной микрофлоры и индексом воспаления (определения профиля экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета - IL1 β , IL10, IL18, TNF α , TLR4, GATA3, CD68, B2M).

Теоретическая и практическая значимость исследования

В повседневной фтизиатрической практике при назначении и мониторинге химиотерапии определено значение нежелательного явления - дисбиоза слизистой генитального тракта. У фертильных женщин, получающих противотуберкулезное лечение, определены риск развития и степень выраженности дисбаланса микрофлоры в виде количественной характеристики и доли условно - патогенных микроорганизмов вагинальной биоты.

Для выявления и оценки клинической манифестации воспалительных дисбиотических процессов в слизистой генитального тракта определена диагностическая ценность «индекса воспаления» (экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета - IL1 β , IL10, IL18, TNF α , TLR4, GATA3, CD68, B2M), что позволяет своевременно провести индивидуализированное лечение.

Разработаны научно – обоснованные алгоритмы с применением инновационных диагностических тест-систем «Фемофлор» и «ИммуноКвантэкс С\У», которые позволяют определить этиологическое значение выявленных условно – патогенных микроорганизмов в развитии дисбиотического воспалительного процесса в конкретных клинических ситуациях.

Выявленный характер и степень выраженности дисбаланса микробиоты позволяет целенаправленно проводить его коррекцию с использованием антибактериальных, 5-нитроимидазольных, антимикотических и пробиотических препаратов.

Методология и методы исследования. Проведено клиническое проспективное, «случай – контроль» исследование с использованием рекомендаций STROBE, где за «случай» (событие) принимали наличие ТОД и проводимой ХТ; контроль – отсутствие ТОД и ХТ. Предмет исследования: совершенствование диагностики нарушений микробиоты и клинической манифестации воспалительных дисбиотических процессов в слизистой генитального тракта у женщин, больных туберкулезом органов дыхания в процессе мониторинга химиотерапии. Объект клинического исследования: женщины фертильного возраста, больные впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, и получающие химиотерапию в условиях терапевтического стационара. Тема и актуальность исследования научно обоснованы, поставлена цель и определены задачи работы, для решения которых был использован комплекс методов: клинический, лабораторный, инструментальный, аналитический, экспертный, статистический.

Статистический анализ данных проводили с помощью скриптов на языке программирования R версии 3.5 в среде R Studio. Описательную статистику для качественных признаков приводили в форме абсолютных и относительных частот, для количественных признаков - в форме медианы и верхнего и нижнего квартилей. Сравнение количественных параметров в независимых выборках проводили с помощью критерия Манна-Уитни; качественных признаков – с помощью точного критерия Фишера. Критическим уровнем значимости считали $p=0,05$. Для сравнения значения параметров в связанных выборках (до и через 60, 150 дней ХТ) использовали критерий Фридмана с критическим уровнем значимости 0,05, при анализе парных различий применяли критерий Вилкоксона с критическим уровнем значимости 0,025 с учетом поправки Бонферрони.

Положения, выносимые на защиту

1. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания вызывает у женщин репродуктивного возраста изменения вагинального микробиоценоза в виде формирования умеренного аэробно – анаэробного дисбиоза, выраженность которого зависит от длительности лечения.
2. Влияние клинической формы ТОД, наличия деструкции легочной ткани, бактериовыделения, лекарственной устойчивости МБТ и режима химиотерапии на частоту развития вагинальных дисбиозов у фертильных женщин, больных туберкулезом органов дыхания, не обнаружено.
3. С увеличением длительности химиотерапии у фертильных женщин, больных туберкулезом органов дыхания, вагинальный дисбиоз сопровождается развитием локальной воспалительной реакции в слизистой генитального тракта.
4. Разработанный лечебно - диагностический алгоритм выявления и коррекции дисбиотических и воспалительных процессов в слизистой генитального тракта у

женщин, больных туберкулезом органов дыхания и получающих химиотерапию, предотвращает их развитие, способствует укреплению репродуктивного здоровья и повышает шансы безопасного материнства в будущем.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов обеспечена адекватно поставленными целью и задачами исследования, методами медицинской математической статистики, а также тщательным анализом и интерпретацией полученных результатов. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 4-х международных и 4-х отечественных конференциях и конгрессах, в том числе: PCS Global Obstetrics and Gynaecology Congress-2016, June 18-19, 2016; Prague, Czech Republic; Всероссийской научно – практической конференции «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом», 31 мая-1 июня, 2018г., г. Москва; Научно - практической конференции «Будущее без туберкулёза: достижения и перспективы», 27-28 сентября, 2018г., г. Екатеринбург; Евро – Азиатском конгрессе международной респираторной группы первичной медицинской помощи (IPCRG), Бишкек, 18-20 октября 2018г.; International Congress of the European Respiratory Society (ERS), September 28 – October 2, 2019, Madrid, Spain; XI съезде фтизиатров России, 30 мая – 1 июня, 2019г., г. Владикавказ; VIII Конгрессе Национальной Ассоциации Фтизиатров, 25-27 ноября, 2019г., г. Санкт – Петербург; International Virtual Congress of the European Respiratory Society (ERS), September 7- 9, 2020.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная работа соответствует шифру научных специальностей 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология, медицинские науки.

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертационного исследования используются в практической деятельности и лекционном материале Учебного Центра ФБГНУ «Центральный научно – исследовательский институт туберкулеза».

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано печатных работ 7, из них 2 – в изданиях, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертации.

Личный вклад автора в получении научных результатов. Диссертация является результатом самостоятельной работы автора от планирования исследования, постановки цели и задач до анализа полученных данных, оценки результатов, подведения итогов, формулировки выводов. Автором обследовано

108 пациенток фертильного возраста с ТОД в процессе мониторинга химиотерапии, собраны образцы биологического материала (вагинальное отделяемое) для молекулярно – генетического исследования, проведены диагностика и лечение дисбиоза генитального тракта, создан алгоритм диагностики и лечения нарушений микрофлоры и воспалительных дисбиотических процессов в слизистой генитального тракта. Автором также проведена статистическая обработка и анализ полученных данных клинического и молекулярно - генетического исследований.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, содержащего 58 отечественных и 140 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 28 таблицами, 11 рисунками, 2 приложениями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования. Настоящая работа основана на наблюдении за 108 пациентками репродуктивного возраста, находившимися на обследовании и лечении в ФГБНУ «Центральный научно – исследовательский институт туберкулеза». Исследуемые пациентки были поделены на две группы: 1-я группа (основная) – 54 пациентки с туберкулезом органов дыхания (ТОД) и проводимой химиотерапией (ХТ); 2-я группа (контрольная) – 54 женщины без ТОД.

Пациенткам исследуемых групп было проведено общее и специализированное обследование. Оценивали данные анамнеза, возраст, социальный статус, частоту и структуру сопутствующей соматической патологии, жалобы; проводили осмотр. Анализировали данные рентгено – томографического, бронхологического исследования органов дыхания, ФВД, микробиологического исследования; клинического, гемостазиологического, биохимического анализа крови. Также оценивали особенности выявления, течения, диагностики и лечения ТОД. Изучали нежелательные явления при применении противотуберкулезных препаратов, как системного (действие на органы ЖКТ, неврологическую, эндокринную систему и др.), так и локального характера (вагинальные дисбиозы, воспалительные заболевания вульвы и влагалища). Изучали особенности менструальной функции, половой жизни, применяемые методы контрацепции, паритет беременностей, отягощенность гинекологического анамнеза. Вагинальную микробиоту в основной группе изучали во временных точках – до ХТ, через 60 и 150 дней ХТ; в контрольной группе – однократно. Вагинальный микробиоценоз оценивали с помощью классификации Ворошилиной Е.С. и соавт. (2018).

Проводили микроскопию препаратов (вагинальных мазков), окрашенных по Граму. При этом оценивали количество лейкоцитов и характер микрофлоры. Микроскопические характеристики вагинального биотопа оценивали с помощью классификации Киры Е.Ф. (2019 г.)

Исследование биоценоза влагалища проводили методом ПЦР-реал тайм с использованием реагента «Фемофлор» (ООО «НПО ДНК-Технология», патент № 2362808 от 13.02.08). В основу способа положена комплексная количественная оценка биоты некультивационным методом с проведением сравнительного анализа конкретных представителей нормо- и условно-патогенной биоты с общим количеством микроорганизмов. Выявляли дисбаланс биоты, степень его выраженности и определяли этиологическую роль конкретных условно-патогенных микроорганизмов в его развитии при условии контроля качества получения клинического образца для исследования. С помощью специального программного обеспечения рассчитывали количество (в геном-эквивалентах/мл - гЭ/мл) общей бактериальной массы (ОБМ), лактобацилл и каждой группы условно-патогенных микроорганизмов. Дополнительно оценивали долю нормофлоры, факультативно-анаэробных микроорганизмов и аэробных микроорганизмов в процентах среди всех выявленных бактерий.

Определяли локальное воспаление нижних отделов женского репродуктивного тракта с помощью профиля экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета методом ПЦР в режиме реального времени (тест система «ИммуноКвантэкс С/V», ООО «НПО ДНК-Технология», патент №640119 от 01.04.2016г). Заключение о наличии локальной воспалительной реакции проводили на основании расчета суммарного показателя - Индекса воспаления. Диагностическая (клиническая) специфичность выявления локальной воспалительной реакции составила - 96,8 (88,8-99,6)%. Диагностическая (клиническая) чувствительность выявления локальной воспалительной реакции составила - 100,0 (90,7-100)%.

В лечении бактериального вагиноза использовали двухэтапную терапию; при рецидиве бактериального вагиноза назначали схему терапии, отличающуюся от ранее проведенной. В качестве профилактики рецидива бактериального вагиноза использовали метронидазол 0,75% гель (5 г) интравагинально 2 раза в неделю в течение 4—6 мес (В) или клиндамицин. В случае рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (≥ 4 симптомных эпизодов ВВК в год), вызванного *Candida spp.*, чувствительными к азоловым антимикотикам, использовали двухэтапную тактику лечения: вначале купировали симптомы обострения и добивались микологической эрадикации, затем продолжали курс терапии, предотвращающий избыточный рост *Candida spp.*, с целью профилактики рецидивов ВВК в течение 6 месяцев.

Для оценки связи частоты вагинального дисбиоза с особенностями течения и лечения ТОД применяли расчет отношения шансов. Отношение шансов рассчитывали по формуле: $OШ=(a/c)/(b/d)$ (2), где *a* – число пациенток, обладавших фактором риска и у которых развился вагинальный дисбиоз; *b* – число пациенток, обладавших фактором риска и у которых не развился вагинальный дисбиоз; *c* – число пациенток, не обладавших фактором риска и у которых развился вагинальный дисбиоз; *d* – число пациенток, не обладавших фактором риска и у которых не развился вагинальный дисбиоз. Планируемый объем выборки рассчитывали с использованием нормограммы Альтмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группах пациенток фертильного возраста с наличием и отсутствием ТОД отмечали однородный возрастной состав с преобладанием доли женщин активного репродуктивного возраста (18-38 лет) по сравнению с поздним репродуктивным возрастом (37 лет и старше) – 44 (81,5%), 10 (18,5%) ($p \leq 0,001$) и 42 (77,8%), 12 (22,2%) ($p \leq 0,01$). Медиана среднего возраста женщин с наличием и отсутствием ТОД составила - 29,5 [26.25; 36.75] лет и 32 [26,5; 37] года.

Изучение социального статуса показало преобладание социального неблагополучия (отсутствие постоянной работы, стабильного дохода, отдельной жилой площади) среди пациенток с ТОД по сравнению с таковыми без ТОД - 39 (72,2%) и 29 (53,7% соответственно) ($p \leq 0,05$).

У женщин с ТОД сопутствующую соматическую патологию регистрировали в 1,9 раза чаще, чем у пациенток без ТОД – 28 (51,6%) и 15 (27,8% соответственно) ($p \leq 0,02$). В структуре соматической патологии среди пациенток обеих групп превалировали: болезни органов дыхания (хр. бронхит, бронхиальная астма) – 2 (10,7%) и 2 (13,3%); болезни органов ЖКТ (язвенная болезнь желудка, хр. гастрит, хр. панкреатит) – 7 (25%) и 4 (26,7%); неврологические болезни (астено – невротический синдром, вегето – сосудистая дистония) – 5 (17,9%) и 2 (13,3%); эндокринные болезни (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы) – 5 (17,9%) и 2 (13,3%); болезни мочевыделительной системы (хр. пиелонефрит) – 5 (17,9%) и 3 (20%); болезни ЛОР – органов (хр. тонзиллит) – 5 (17,9%) и 3 (20%), без статистически значимых различий.

Особенности течения и лечения туберкулеза органов дыхания у женщин репродуктивного возраста

У большинства пациенток 1-ой группы наблюдали наличие клинической симптоматики, характерной для туберкулёзного процесса – 48 (88,9%). В структуре клинических симптомов превалировали симптомы интоксикации (слабость, потливость) – 20 (45,5%), гипертермия - 10 (22,7%) с медианой

температуры тела - 37,5 [37,2; 37,7], снижение аппетита, потеря массы тела – 8 (18,2%). Отмечали высокую частоту респираторных симптомов – кашель, в том числе с мокротой – 21 (47,7%), одышка – 12 (27,3%), боль в грудной клетке – 8 (18,2%). Отсутствие клинической симптоматики регистрировали у 6 (11,1%) женщин с ТОД.

Анализ структуры клинических форм ТОД среди пациенток 1-ой группы позволил установить статистически достоверное превалирование распространенных, деструктивных клинических форм туберкулеза органов дыхания - инфильтративной и кавернозной форм – 27 (50%) и 11 (20,4%) по сравнению с другими клиническими формами ТОД ($p \leq 0,002$). Реже регистрировали такие формы туберкулеза, как – очаговая форма – 5 (9,3%) ($p \leq 0,0001$), диссеминированная форма – 5 (9,3%) ($p \leq 0,0001$), туберкулема – 4 (7,4%) ($p \leq 0,0001$), цирротическая форма – 2 (3,7%). Также отмечали высокую частоту деструкции легочной ткани – 23 (42,6%).

Сравнительный анализ частоты бактериовыделения показал, что доля пациенток с бактериовыделением была достоверно выше по сравнению с таковыми без бактериовыделения - 36 (66,7%) и 18 (33,3%) ($p \leq 0,01$). При этом регистрировали высокий уровень лекарственной устойчивости МБТ к применяемым противотуберкулезным препаратам в отличие от чувствительности возбудителя к ПТП – 25 (69,4%) и 11 (30,6%) ($p \leq 0,02$). Чаще, но без статистически достоверной разницы выявляли множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) в отличие от широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) МБТ к противотуберкулезным препаратам – 17 (47,2%) и 8 (22,2%).

На основании данных проведенного исследования установлены особенности туберкулеза органов дыхания у женщин фертильного возраста.

Выделены характерные признаки ТОД у фертильных женщин:

- наличие выраженных интоксикационных и респираторных клинических симптомов – 48 (88,9%);
- высокая частота инфильтративной и кавернозной форм – 27 (50%) и 11 (20,4%);
- высокая частота бактериовыделения – 36 (66,7%) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя – 17 (47,2%) и 8 (22,2%);
- высокая частота деструкции в легочной ткани – 23 (42,6%).

Установлены особенности лечения туберкулеза органов дыхания у женщин фертильного возраста. Данной категории пациенток достоверно чаще назначали I и IV режимы химиотерапии – 14 (25,9%), 18 (33,3%) и 7 (13%). Развитие нежелательных явлений на фоне проводимой противотуберкулезной терапии регистрировали у 19 (35,2%) пациенток. В структуре нежелательных явлений превалировали неврологические – 7 (36,8%) и аллергические реакции –

6 (31,6%), ухудшение биохимических показателей (нарушение функции печени) – 5 (26,3%), а также побочные реакции со стороны ЖКТ – 4 (21%). Нежелательные явления наблюдали чаще при применении IV и V режимов ХТ – 7 (36,8%) и 6 (31,6%). В связи с развитием НЯ у пациенток 1-ой группы применяли индивидуальный режим ХТ – 14 (25,9%). Эти результаты согласуются с литературными данными, которые определяют частоту НЯ при лечении больных ТОД в зависимости от «реагирующей» на ХТ системы: ЖКТ (гепатотоксические реакции), центральной и периферической нервной системы (неврологические реакции), урологической системы (нефротоксические реакции) и др. [Вольф С.Б., 2016; Борисов С.Е., 2019; Мишин В.Ю., 2020].

Эффективность противотуберкулезной терапии у пациенток репродуктивного возраста, больных ТОД, была подтверждена положительной клинической, рентгенологической и лабораторной динамикой.

Критериями положительной клинической динамики явились: полное исчезновение симптомов интоксикации в 100% наблюдений - с 20 (45,5%) до 0 (0%) ($p \leq 0,0001$); уменьшение количества пациенток со сниженным аппетитом и дефицитом массы тела – с 8 (18,2%) до 2 (4,2%) ($p \leq 0,04$); купирование кашля, в том числе с мокротой – с 21 (47,7%) до 2 (4,2%) ($p \leq 0,0001$), нивелирование одышки – с 12 (27,3%) до 0 (0%) ($p \leq 0,001$) и боли в грудной клетке – с 8 (18,2%) до 0 (0%) ($p \leq 0,01$).

Критериями положительной рентгенологической и лабораторной динамики явились: исчезновение инфильтрации, уплотнения и исчезновения очагов, кальцинации – с 54 (100%) до 6 (11,1%) ($p \leq 0,0001$); закрытие полостей распада в 69,6% случаев – с 23 (42,6%) до 7 (13%) ($p \leq 0,0002$); статистически значимое снижение частоты бактериовыделения в 91,7% наблюдений - с 36 (66,7%) до 3 (8,3%) ($p \leq 0,0001$). Положительную клиническую, рентгено – томографическую и микробиологическую динамику наблюдали на фоне референсных значений лабораторных (клинических, биохимических и гемостазиологических) показателей.

Состояние вагинальной микробиоты, анализ профиля экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета и индекса воспаления в слизистой генитального тракта у женщин, больных туберкулезом органов дыхания в процессе мониторинга химиотерапии

В результате исследования у пациенток 1-ой группы выявлена высокая частота вагинальных дисбиозов через 60 и 150 дней ХТ, при отсутствии таковых до начала лечения - 0 (0%) до ХТ, 29 (54%) через 60 дней ХТ ($p = 0,02$) и 25 (46%) через 150 дней ХТ ($p \leq 0,0001$).

Изучена динамика количественных изменений и микроскопической характеристики вагинальной микробиоты у женщин, больных туберкулезом

органов дыхания до, через 60 и 150 дней химиотерапии. У пациенток с ТОД до начала ХТ вагинальный микробиоценоз характеризовался превалированием *Lactobacillus spp.* – 6 [5,7;6,6] г/э при показателе общей бактериальной массы (ОБМ) - 6 [5,6;6,4] г/э. Среди микроорганизмов, формирующих УПМ, отмечали низкие значения *Enterobacteriaceae* - 2,2 [2;2,9] г/э, *Staphylococcus spp.* - 2,1 [1,7;2,5] г/э, *Sneathia spp.+Leptotrichia spp. +Fusobacterium spp.* - 1,2 [0;2,5] г/э, *Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.* - 2 [0;2,7] г/э, *Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.* - 2 [1,8;2,5] г/э, *Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.* - 1,6 [2,1;2,9] г/э, *Peptostreptococcus spp.* - 2 [0;2,8] г/э, а также отсутствие *Gardnerella vaginalis* - 0 [0;2] г/э, *Atopobium vaginae* - 0 [0;1,4] г/э, *Mycoplasma hominis* - 0 [0;0] г/э; *Mycoplasma genitalium* - 0 [0;0] г/э; *Ureaplasma (urealyticum+parvum)* - 0 [0;1,8] г/э и *Candida spp.* - 0 [0;2,9] г/э.

По мере увеличения сроков лечения (через 60 и 150 дней ХТ) ОБМ оставалась без статистически значимых изменений - 5,6 [5,4;6] г/э и 5,6 [5,1;6] г/э соответственно. Однако, регистрировали статистически значимое снижение *Lactobacillus spp.* - 0 [0;4] г/э и 0 [0;3] г/э ($p \leq 0,0001$) и постепенное повышение большинства ассоциантов УПМ.

Среди изучаемых микроорганизмов вагинального биотопа обнаружена различная динамика количественных изменений в зависимости от сроков химиотерапии. Так, через 60 дней ХТ у пациенток 1-ой группы статистически значимое повышение регистрировали в следующих микробных ассоциациях: *Gardnerella vaginalis+Prevotella+Porphyromonas* - 0 [0;2] г/э и 5 [3,7;5,4] г/э ($p \leq 0,0001$); *Sneathia spp.+Leptotrichia spp. +Fusobacterium spp.* - 1,2 [0;2,5] г/э и 3 [1,5;4] г/э ($p \leq 0,0001$); *Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.* - 1,6 [2,1;2,9] г/э и 3 [3;4] г/э ($p \leq 0,0001$); *Atopobium vaginae* - 0 [0;1,4] г/э и 2 [2;3] г/э ($p \leq 0,0001$); *Candida spp.* - 0 [0;2,9] г/э и 4,8 [4;5,6] г/э ($p \leq 0,0001$).

Через 150 дней ХТ у женщин 1-ой группы отмечали динамику количественного роста у значительно большего количества ассоциантов УПМ: *Enterobacteriaceae* -2,2 [2;2,9] г/э и 4 [3,5;4,9] г/э ($p \leq 0,0001$); *Streptococcus spp.* - 3,6 [2,9;3,8] г/э и 5 [3;5] ($p \leq 0,0001$); *Staphylococcus spp.* - 2,1 [1,7;2,5] г/э и 4 [3,6;5] г/э ($p \leq 0,0001$); *Gardnerella vaginalis+Prevotella+Porphyromonas* - 0 [0;2] г/э и 5,9 [5,3;6,8] г/э ($p \leq 0,0001$); *Sneathia spp.+Leptotrichia spp. +Fusobacterium spp.* -1,2 [0;2,5] г/э и 3 [3;5] г/э ($p \leq 0,0001$); *Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.* - 1,6 [2,1;2,9] г/э и 3 [0;4,8] г/э ($p \leq 0,0001$); *Atopobium vaginae* - 0 [0;1,4] г/э и 2 [1;3] г/э ($p \leq 0,0001$); *Candida spp.* - 0 [0;2,9] г/э и 6 [5;6] ($p \leq 0,0001$). Также через 60 и 150 дней ХТ наблюдали количественное повышение *Eubacterium spp.* - 3 [2,5;4,5] г/э, 3,3 [2,9;5] г/э и 4 [3;5,8] г/э; *Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.* - 2 [1,8;2,5] г/э, 3 [2;3] г/э и 3 [1,3;3] г/э, но без статистически достоверной значимости. Количество *Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.* - 2 [0;2,7] г/э, 2 [0;2]

г/э и 2 [1;3] г/э; *Peptostreptococcus spp.* - 2 [0;2,8] г/э, 2 [1;2] г/э и 2 [1;3] г/э через 60 и 150 дней ХТ оставалось неизменным.

У пациенток 2-ой (контрольной группы) вагинальный микробиоценоз характеризовался превалированием *Lactobacillus spp.* – 6,2 [5,5;7,3] г/э при показателе общей бактериальной массы (ОБМ) – 5,8 [5,3;6,5] г/э. Среди микроорганизмов, формирующих УПМ, отмечали низкие значения *Enterobacteriaceae* - 2,4 [2,1;2,7] г/э, *Staphylococcus spp.* - 2,0 [1,8;2,6] г/э, *Sneathia spp.+Leptotrichia spp. +Fusobacterium spp.* - 1,0 [0,2;2,6] г/э, *Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.* - 2 [0;2,7] г/э, *Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.* – 1,9 [1,6;2,4] г/э, *Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.* - 1,4 [2;2,8] г/э, *Peptostreptococcus spp.* – 1,8 [0,5;2,6] г/э, а также отсутствие *Gardnerella vaginalis* - 0 [0;1,7] г/э, *Atopobium vaginae* - 0 [0;1,%] г/э, *Mycoplasma hominis* - 0 [0;0] г/э; *Mycoplasma genitalium* - 0 [0;0] г/э; *Ureaplasma (urealyticum+parvum)* - 0 [0;1,3] г/э и *Candida spp.* - 0 [0;2,1] г/э.

Вагинальный микробиоценоз оценивали по классификации Ворошиловой Е. С. Плотко Е. Э. Исламиди Д. К. Лаврентьевой И. В. Зорникова Д. Л. (2018). Согласно этой классификации, состояние микробиоты у пациенток 1-ой группы до ХТ оценивали как абсолютный нормоценоз с последующим переходом через 60 и 150 дней противотуберкулезной терапии в умеренный дисбиоз.

Долю факультативно-анаэробных и аэробных микроорганизмов в структуре вагинального биоценоза помимо геном/эквивалентов, также рассчитывали в процентах. Через 60 и 150 дней ХТ у пациенток 1-ой группы регистрировали статистически значимое снижение *Lactobacillus spp.* - 90 [83;96]%, 34,5 [29;43]% (0,0001) и 25 [20;32,8]% (0,0001). В то время как доля условно патогенной микрофлоры (УПМ) с увеличением сроков химиотерапии прогрессивно повышалась - 10 [4;17]%, 66 [57;72]% ($p \leq 0,0001$) и 75 [70;78]% ($p \leq 0,0001$) (рисунок 1, рисунок 2).

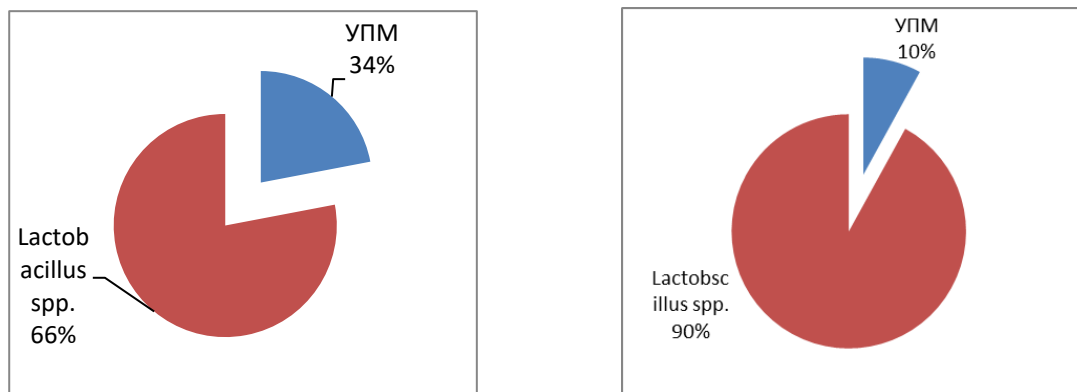


Рисунок 1 – Доля *Lactobacillus spp.* и УПМ в вагинальном биотопе пациенток 1-ой группы до и через 60 дней ХТ (%)

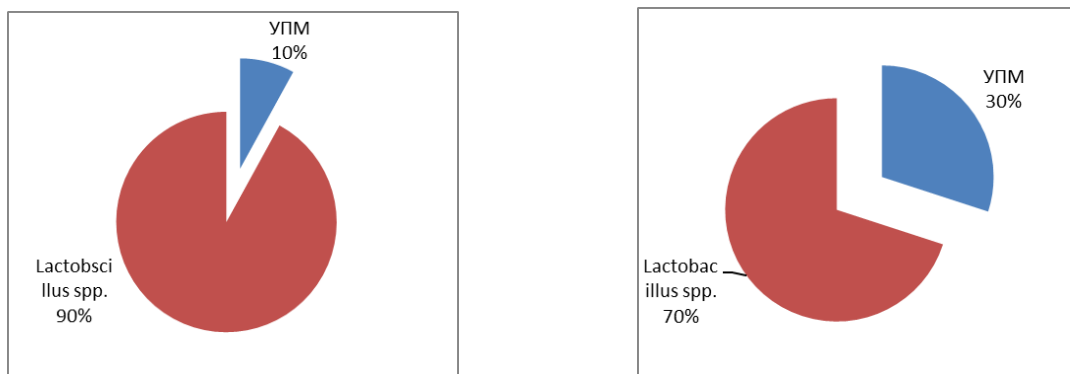


Рисунок 2 – Доля *Lactobacillus spp.* и УПМ в вагинальном биотопе пациенток 1-ой группы до и через 150 дней ХТ (%)

Через 60 дней ХТ у пациенток 1-ой группы регистрировали статистически значимое повышение доли следующих представителей микробного сообщества в вагинальном биотопе: *Streptococcus spp.* - 0 [0;0]% и 3 [2;4]% ($p \leq 0,0001$); *Staphylococcus spp.* - 1 [0;2]% и 3 [2;5,8]% ($p \leq 0,0001$); *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella*+*Porphyromonas* - 0 [0;2]% и 4 [2;7,3]% ($p \leq 0,0000$); *Sneathia spp.*+*Leptotrichia spp.* +*Fusobacterium spp.* - 0 [0;0]% и 3 [2;6]% ($p \leq 0,0001$); *Megasphaera spp.*+*Veillonella spp.*+*Dialister spp.*- 0 [0;0]% и 3 [1,3;5]% (0,0001); *Peptostreptococcus spp.* - 0 [0 0]% и 3,5 [2;5]% ($p \leq 0,0001$); *Candida spp* - 0,5 [0;2]% и 5 [3,3;6]% ($p \leq 0,0001$).

Через 150 дней ХТ у женщин 1-ой группы отмечали повышение доли большего количества ассоциантов УПМ: *Enterobacteriaceae* - 0 [0;1,5]% и 6 [5,3;10]% ($p \leq 0,0001$); *Streptococcus spp.* - 0 [0;0]% и 3 [2;5]% ($p \leq 0,0001$); *Staphylococcus spp.* - 1 [0;2]% и 3 [2;5,8]% ($p \leq 0,0001$); *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella*+*Porphyromonas* - 0 [0;2]% и 5 [2;11,8]% ($p \leq 0,00001$); *Sneathia spp.*+*Leptotrichia spp.* +*Fusobacterium spp.* - 0 [0;0]% и 3 [2;6]% ($p \leq 0,0001$); *Megasphaera spp.*+*Veillonella spp.*+*Dialister spp.* - 0 [0;0]% и 5 [2;6]% ($p \leq 0,0001$); *Lachnobacterium spp.*+*Clostridium spp.* - 1 [0;1]% и 3 [0;4]% ($p \leq 0,0001$); *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.* - 0 [0; 0,1]% и 4 [3;6]% ($p \leq 0,0001$); *Peptostreptococcus spp.* - 0 [0 0]% и 5 [2,3;7]% ($p \leq 0,0001$); *Atopobium vaginae* - 0 [0;0]% и 2 [1;4] (0,0001); *Candida spp.* - 0,5 [0;2]% и 7 [1;9]% ($p \leq 0,0001$). Также через 60 и 150 дней ХТ у пациенток 1-ой группы наблюдали количественное повышение *Eubacterium spp.* - 0 [0;2]%, 0 [0;0] и 1 [0;3,8]%, но без статистически достоверной значимости.

Изучение вагинальной микробиоты у женщин 2-ой (контрольной) группы показало наличие абсолютного нормоценоза – 54 (100%), содержание *Lactobacillus spp.* составило – 6 [5,2; 6,9].

Полученные результаты показали, что у женщин репродуктивного возраста при наличии двух действующих агрессивных факторов – туберкулеза органов

дыхания и проводимой химиотерапии нарушается состояние вагинального биотопа, что приводит к формированию аэробно – анаэробного дисбиоза. Это проявляется в виде снижения *Lactobacillus spp.* через 60 и 150 дней ХТ на фоне статистически значимого повышения доли условно – патогенной микрофлоры (УПМ). При этом маркерами дисбиоза, выступили: *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella*+*Porphyromonas*, *Sneathia spp.*+*Leptotrichia spp.*+*Fusobacterium spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.*, *Atopobium vaginae*, *Candida spp.*

Проведен анализ микроскопической характеристики вагинального биотопа среди пациенток обеих групп. Установлено, что с увеличением длительности ХТ менялось соотношение типов вагинального мазка. До, через 60 и 150 дней ХТ у пациенток 1-ой группы регистрировали разное соотношение нормоценоз/промежуточный тип/дисбиоз/воспалительный тип: 47 (87%)/7 (13%)/0 (0%)/0 (0%); 0 (0%) ($p \leq 0,0001$)/13 (24%) ($p=0,02$)/29 (54%) ($p \leq 0,0001$), 12 (22%) ($p=0,02$); 0 (0%) ($p \leq 0,0001$)/0 (0%) ($p \leq 0,0001$)/25 (46%) ($p \leq 0,0001$)/ 29 (54%) (рисунок 3).

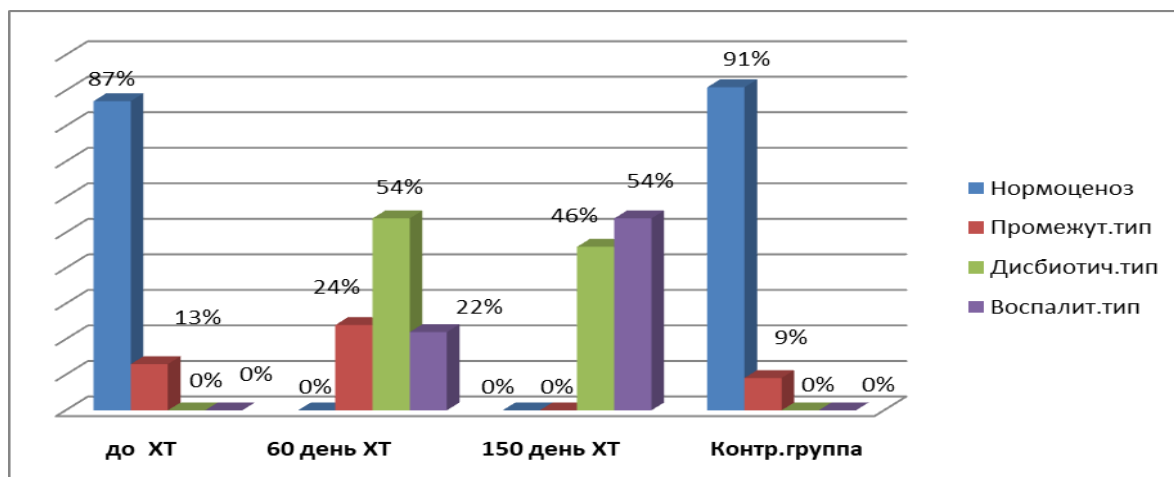


Рисунок 3 - Микроскопическая характеристика вагинального биотопа у пациенток с ТОД в процессе мониторинга противотуберкулезной терапии (%) (1-ая группа)

Изучение результатов микроскопии вагинального мазка у женщин 2-ой (контрольной) группы показало наличие нормоценоза и промежуточного типа у 60 (91%) и 6 (9%) соответственно и отсутствие дисбиотического и воспалительного типов – 0 (0%)

Таким образом, среди пациенток с ТОД, по мере увеличения длительности ХТ, меняется микроскопическая характеристика вагинального биоценоза в виде постепенного перехода из нормоценоза в умеренный дисбиоз и воспалительный тип.

У пациенток 1-ой группы проведено сопоставление частоты вагинальных дисбиозов, подтвержденных молекулярно – генетическим методом исследования и воспалительным типом мазка до ХТ, через 60 и 150 дней химиотерапии. Сопоставление полученных данных показало отсутствие вагинального дисбиоза и локальной воспалительной реакции у фертильных женщин, больных туберкулезом органов дыхания, до начала химиотерапии. Через 60 дней химиотерапии наблюдали развитие дисбиоза у половины исследуемых пациенток 1-ой группы – 29 (54%) без клинической картины воспаления - 17 (32%); через 150 дней химиотерапии регистрировали также развитие ВД с воспалительным типом вагинального мазка у половины исследуемых женщин основной группы – 25 (46%) и 29 (54%).

Эти данные показывают, что с увеличением длительности ХТ наблюдается высокая частота вагинальных дисбиозов с более поздним присоединением локальной воспалительной реакции в слизистой генитального тракта.

У фертильных женщин, больных ТОД и получающих противотуберкулезную терапию рассчитали отношение шансов развития вагинальных дисбиозов в зависимости от особенностей течения туберкулеза органов дыхания (клинической формы, бактериовыделения, деструкции легочной ткани, устойчивости возбудителя к ПТП и режима ХТ). Установлено, что на частоту развития вагинальных дисбиозов у женщин 1-ой группы влияют наличие противотуберкулезной терапии и ее длительность. Влияние клинической формы ТОД ($p \leq 0,2$), деструкции легочной ткани ($p \leq 0,16$), бактериовыделения ($p \leq 0,7$), лекарственной устойчивости МБТ ($p \leq 0,3$) и режима химиотерапии ($p \leq 0,7$) на частоту развития вагинальных дисбиозов у пациенток фертильного возраста, больных туберкулезом органов дыхания, не обнаружено.

Исследована динамика экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета в соскобе эпителиальных клеток нижних отделов репродуктивного тракта у пациенток 1-ой группы. Через 60 дней ХТ у женщин с ТОД обнаружено статистически значимое повышение экспрессии IL1B - 5,1 [4,9;5,6] и 6,3 [6;7] ($p \leq 0,0001$); IL10 - 2 [1,1;2,4] и 3,4 [1,9;3,6] ($p \leq 0,0001$); TNF α - 2,9 [2,6;3,2] и 4,3 [3;4,7] ($p \leq 0,004$); GATA3 - 3,9 [3;4,2] и 5 [4;5,6] ($p \leq 0,0001$); CD68 - 3,9 [3,6;4,4] и 5,5 [4;6] ($p \leq 0,0001$); B2M - 4,6 [4,1;4,9] и 6 [4,6;6,4] ($p \leq 0,0001$). Динамика соотношений TLR4/GATA3 - 0 [0;0,1] и 0,1 [0;0,5]; TNFA/IL18 - 0,1 [0;0,8] и 0,5 [0,1;0,9]; IL10/IL18 - 9,5 [1,3;10] и 9,4 [4;16,5]; IL1B/CD68 - 13,9 [5,8;24] и 11,6 [2,3;28,5] была незначительной и не имела статистически достоверной значимости.

Через 150 дней ХТ у пациенток 1-ой группы наблюдали дальнейшее статистически значимое повышение экспрессии IL1B - 5,1 [4,9;5,6] и 7 [6,2;7,5] ($p \leq 0,0001$); IL10 - 2 [1,1;2,4] и 4 [2,5;4,2] ($p \leq 0,0001$); IL 18 - 4 [3,1;4,4] и 5,5 [4;5,8]

($p \leq 0,0001$); $TNF\alpha$ - 2,9 [2,6;3,2] и 5,7 [3,2;6] ($p \leq 0,0001$); TLR4 - 2,3 [2;2,6] и 4,2 [2,5;4,1] ($p \leq 0,0001$); GATA3 - 3,9 [3;4,2] и 5,7 [4,1;6,3] ($p \leq 0,0001$); CD68 - 3,9 [3,6;4,4] и 6,2 [4,8;7] ($p \leq 0,0001$); B2M - 4,6 [4,1;4,9] и 6,6 [5,3;7] ($p \leq 0,0001$). Динамика соотношений TLR4/GATA3 - 0 [0;0,1] и 0,2 [0,1;0,8]; TNFA/IL18 - 0,1 [0;0,8] и 0,9 [0,4;1,6]; IL10/IL18 - 9,5 [1,3;10] и 12 [4,5;16]; IL1B/CD68 - 10,9 [5,8;14] и 11 [3,5;14,3] также не имела статистически достоверной значимости.

Эти результаты согласуются с данными многочисленных исследований [Masson L., Barnabas S., Deese J., Lennard K., Dabee S., Gamielien H., 2019; Van Teijlingena N.H., Helgersa L.C., Zijlstra – Willemsa E.M., 2020; Amabebe E., Anumba D.O.C.].

С увеличением сроков химиотерапии у пациенток с ТОД установлено прогрессивное, статистически значимое повышение индекса воспаления - 33,1 [3,4;44,8]%, 76,9 [61,5;100%] ($p \leq 0,0001$) и 89 [45,5;100%] ($p \leq 0,0001$) (рисунок 4).

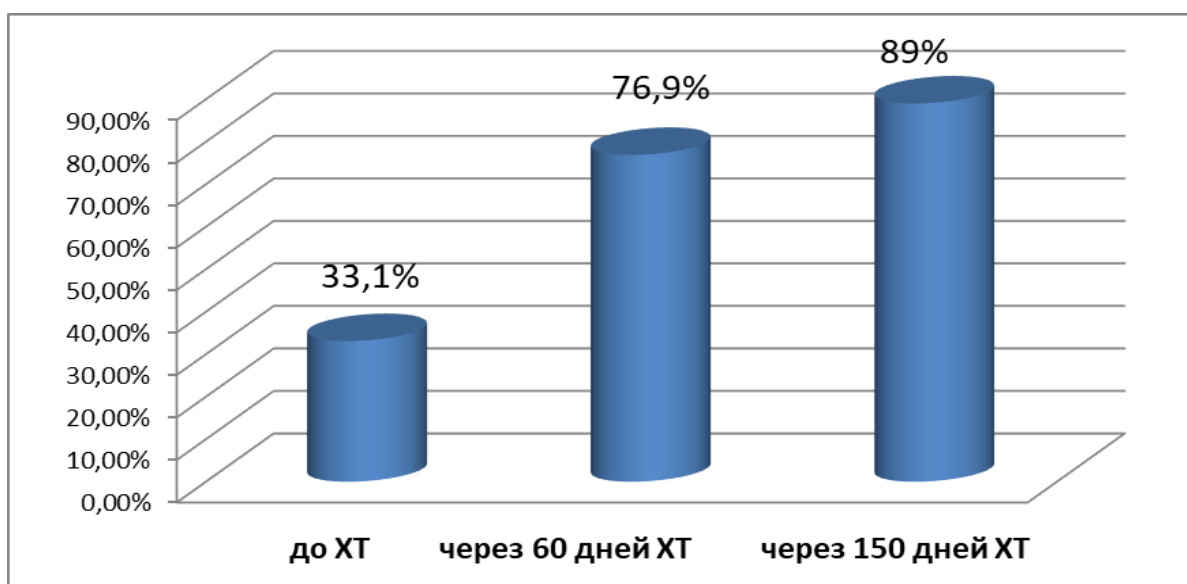


Рисунок 4 - Динамика индекса воспаления в соскобе эпителиальных клеток нижних отделов репродуктивного тракта у пациенток с ТОД до, через 60 и 150 дней ХТ

Экспрессия мРНК генов врожденного иммунитета и индекс воспаления у пациенток 2-ой (контрольной группы) свидетельствовали об отсутствии локальной воспалительной реакции в слизистой генитального тракта: IL1 β - 4,9 [4,5;5,1]; IL10 - 1,8 [0,9;2,2], IL18 - 3 [2,9;4], $TNF\alpha$ - 2,3 [1,6;2,9], TLR4 - 2 [1,6;2,2], GATA3 - 3,1 [2,5;3,7], CD68 - 3,1 [2,8;4], B2M - 4 [3,1;4,5]; ИВ - 30,5%.

Таким образом, развитие локальной воспалительной реакции в слизистой генитального тракта у фертильных женщин, больных ТОД и получающих противотуберкулезную терапию, подтверждалось повышением экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета и индекса воспаления.

Оценка состава вагинальной микробиоты, выявление маркеров дисбиоза и определение локальной воспалительной реакции в нижних отделах репродуктивного тракта была дополнена применением корреляционного анализа между исследуемыми показателями. Корреляционный анализ у пациенток 1-ой группы выявил прямую взаимосвязь между условно патогенной микрофлорой и индексом воспаления, как через 60 дней, так и через 150 дней ХТ - ($r=0,2$; $p\leq 0,01$), ($r=0,3$; $p\leq 0,02$) и обратную взаимосвязь между содержанием *Lactobacillus spp.* и индексом воспаления в эти же временные периоды - ($r=-0,2$, $p\leq 0,01$), ($r=-0,3$, $p\leq 0,03$).

На основании проведенного исследования сформирована **патогенетическая концепция**. Женщины репродуктивного возраста, больные туберкулезом органов дыхания, являются сложной категорией пациентов в лечении специфического процесса. Клиническая тяжесть ТОД заключается в преобладании тяжелых форм туберкулеза, с высокой частотой деструкции легочной ткани, бактериовыделения и устойчивости возбудителя к химиопрепаратам. Лечение ТОД сопровождается развитием различных нежелательных явлений, которые способствуют увеличению длительности и снижают эффективность противотуберкулезной терапии, а также ухудшают качество жизни таких пациентов. По сравнению с другими видами НЯ нарушение вагинальной микробиоты является более поздним, прогнозируемым и, соответственно, абсолютно предотвратимым клиническим событием. Использование инновационных методик позволяет выявить клинически значимые, молекулярно - генетические маркеры для мониторинга микробных изменений и формирования локального воспаления в слизистой генитального тракта. Своевременная профилактика развития вагинальных дисбиозов позволяет их предотвратить, способствует укреплению репродуктивного здоровья и способствует безопасному материнству в будущем.

ВЫВОДЫ:

1. Доказано, что у женщин репродуктивного возраста ТОД характеризуется большой долей распространенных деструктивных форм (инфильтративная – 50% и кавернозная 20,4%) с бактериовыделением в преобладающем числе наблюдений (66,7%), из них с МЛУ возбудителя в 47,2%, ШЛУ в 22,2% наблюдений и наличием деструкции в легочной ткани (42,6%).
2. Установлено, что у женщин фертильного возраста, больных ТОД, наиболее часто для лечения применяли I и IV режимы химиотерапии – в 25,9% и 33,3% наблюдений, соответственно. При этом достигнута высокая эффективность противотуберкулезной терапии: купирование симптомов интоксикации в 100% наблюдений (с 45,5% до 0%, $p\leq 0,0001$); закрытие полостей

распада в 69,6% случаев (с 42,6% до 13%, $p \leq 0,0002$) и прекращение бактериовыделения в 91,7% наблюдений (с 66,7% до 8,3%, $p \leq 0,0001$).

3. Доказано, что на частоту развития вагинальных дисбиозов у женщин фертильного возраста влияют наличие противотуберкулезной терапии и ее длительность. Влияние клинической формы ТОД ($p \leq 0,2$), деструкции легочной ткани ($p \leq 0,16$), бактериовыделения ($p \leq 0,7$), лекарственной устойчивости МБТ ($p \leq 0,3$) и режима химиотерапии ($p \leq 0,7$) на частоту развития вагинальных дисбиозов у данной категории пациенток не обнаружено.

4. Установлено, что с увеличением длительности химиотерапии ТОД у пациенток репродуктивного возраста увеличивается частота вагинального дисбиоза в виде статистически значимого снижения доли *Lactobacillus spp.* - 90 [83;96]%, 34,5 [29;43]% ($p \leq 0,0001$) и 25 [20;32,8]% ($p \leq 0,0001$). Наиболее показательными маркерами вагинального дисбиоза являются: *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella*+*Porphyromonas*, *Sneathia spp.*+*Leptotrichia spp.*+*Fusobacterium spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.*, *Atopobium vaginae*, *Candida spp.*

5. У женщин фертильного возраста, больных ТОД, через 60 и 150 дней противотуберкулезной терапии выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между условно патогенной микрофлорой и индексом воспаления - ($r=0,2$; $p \leq 0,01$), ($r=0,3$; $p \leq 0,02$) и обратная корреляционная взаимосвязь между содержанием *Lactobacillus spp.* и индексом воспаления - ($r=-0,2$, $p \leq 0,01$), ($r=-0,3$, $p \leq 0,03$).

6. Разработан научно-обоснованный алгоритм выявления и коррекции нарушений микрофлоры и воспалительных дисбиотических процессов в нижних отделах репродуктивного тракта у женщин, больных туберкулезом органов дыхания в процессе мониторинга химиотерапии, что позволяет целенаправленно проводить его коррекцию с использованием антибактериальных, 5-нитроимидазольных, антимикотических и пробиотических препаратов (приложения 1,2).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

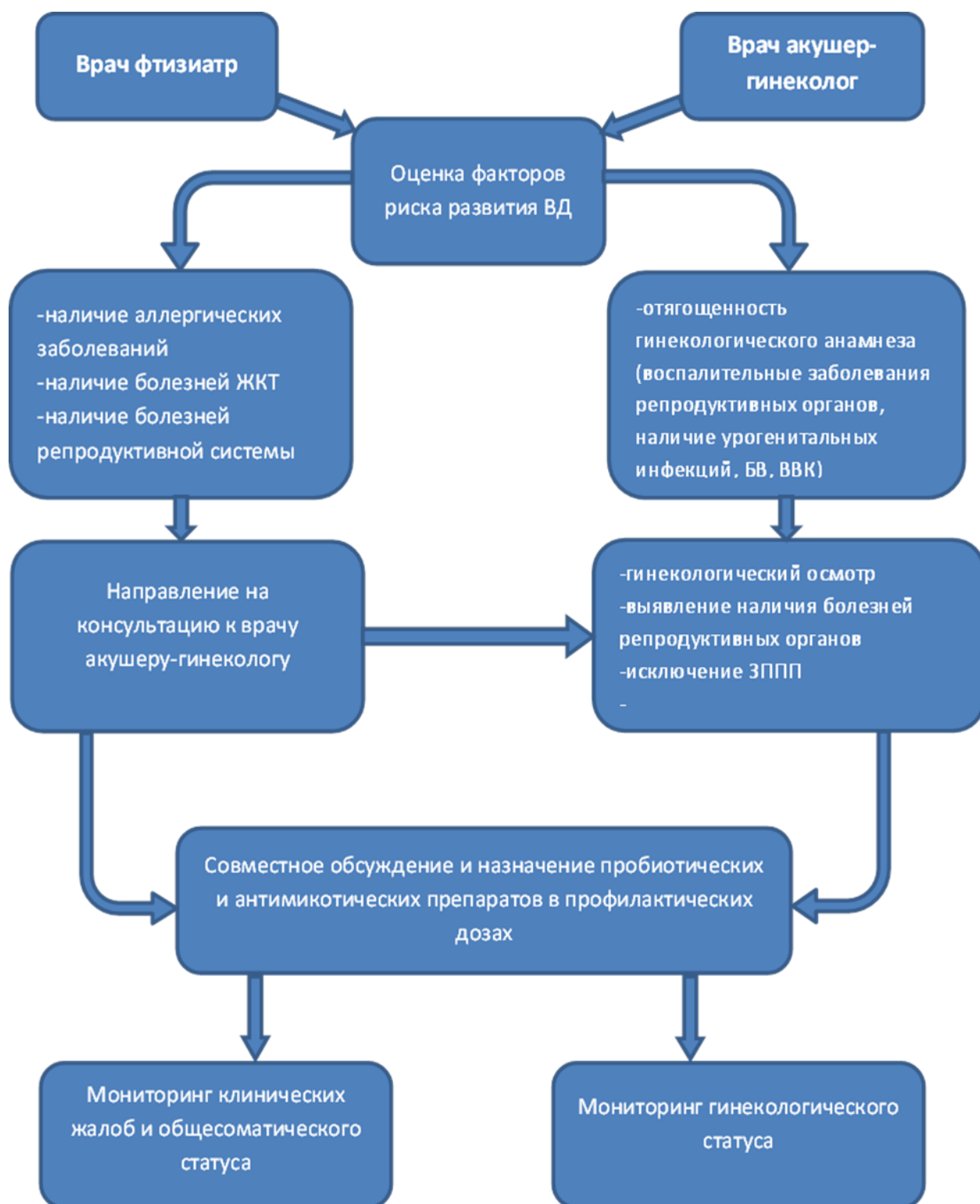
1. Пациенткам репродуктивного возраста, больным туберкулезом органов дыхания, при назначении химиотерапии необходимо одновременно осуществлять профилактику развития вагинальных дисбиозов с помощью системных и местных пробиотических и антимикотических препаратов.

2. Фертильным женщинам, больным туберкулезом органов дыхания, для оценки вагинального микробиоценоза необходимо проводить молекулярно –

генетическое исследование вагинального отделяемого с помощью инновационной тест – системы «Фемофлор» до, через 60 и 150 дней химиотерапии.

3. Женщинам репродуктивного возраста, больным туберкулезом органов дыхания, при выявлении дисбиоза для оценки локальной воспалительной реакции в нижних отделах генитального тракта необходимо проводить молекулярно – генетическое исследование вагинального отделяемого с помощью инновационной тест – системы «ИммуноКвантэкс С/V» до, через 60 и 150 дней химиотерапии.

4. Пациенткам репродуктивного возраста, больным туберкулезом органов дыхания и получающим химиотерапию, при выявлении вагинального дисбиоза необходимо получать соответствующее лечение, схема и длительность которой определять в зависимости от наличия или отсутствия, а также характера течения локальной воспалительной реакции в слизистой генитального тракта.



Приложение 1. Научно - обоснованный алгоритм ведения пациенток с ТОД и риском развития ВД до начала химиотерапии.



Приложение 2. Научно-обоснованный алгоритм ведения пациенток с ТОД, получающих химиотерапию при обнаружении вагинального дисбиоза

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Kajukova, S.I. Reproductive problems for women with tuberculosis / S.I. Kajukova, Zh.C. Luluyeva, // Theses PCS Global Obstetrics and Gynaecology Congress. – 2016, June 18-19.
2. Изменения вагинальной микробиоты у женщин, больных туберкулезом органов дыхания на фоне длительной химиотерапии / С.И. Каюкова, А.Э. Эргешов, О.В. Демихова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. - №8. – С.69-73. - DOI: 10.25694/URMJ.2018.05.55
3. Каюкова, С.И. Изменения флоры генитального тракта у больных туберкулезом легких в процессе мониторинга / С.И. Каюкова, А.Э. Эргешов, Ж.С. Лулуева // Евро – Азиатский конгресс международной респираторной группы первичной медицинской помощи (IPCRG). – 2018, 18-20 октября. – С.69.
4. Нежелательные явления химиотерапии туберкулеза у женщин репродуктивного возраста / В.В. Романов, А.Э. Эргешов, Т.Р. Багдасарян [и др.] // Вестник ЦНИИТ. – 2019, №2. – С.59-64.
5. Side effects of tuberculosis chemotherapy in women of reproductive age: vaginal dysbacteriosis / S.I. Kayukova, Zh.C. Luluyeva, V.V. Romanov, A.E. Ergeshov // ERS Madrid. – 2019. – Vol.54: Suppl.63: PA2982. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2982.
6. Туберкулез органов дыхания и его химиотерапия: влияние на состояние вагинальной микробиоты / С.И. Каюкова, А.Э. Эргешов, Т.Р. Багдасарян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. - №8. – С.120-125
7. Side Effects of Tuberculosis Chemotherapy: Intestinal Dysbiosis / S.I. Kayukova, Zh.C. Luluyeva, T.R. Bagdasaryan, A.E. Ergeshov // European Respiratory Journal. – 2020, 56: 2305; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2305

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ - аспартатаминотрансфераза
БВ – бактериальный вагиноз
ВВК – вульвовагинальный кандидоз
ВД – вагинальный дисбиоз
Г/Э – геном/эквивалент
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗППП - заболевания, передающиеся половым путем
ИВ – индекс воспаления
ИЛ – интерлейкин

МБТ – микобактерия туберкулеза
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
НЯ – нежелательные явления
ОБМ – общая бактериальная масса
ОШ – отношение шансов
РФМК – растворимый фибрин мономерный комплекс
ПТП – противотуберкулезные препараты
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ТОД – туберкулез органов дыхания
УПМ – условно – патогенная микрофлора
ФВД – функция внешнего дыхания
ФНО – фактор некроза опухоли
ФСФ – фибрин стабилизирующий фактор
ХТ – химиотерапия
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость