

Улюмджиева Валентина Александровна

**ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ:
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ И
ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**

(клинико - экспериментальное исследование)

3.1.26. Фтизиатрия

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент **Карпина Наталья Леонидовна**
доктор медицинских наук **Каюкова Светлана Ивановна**

Официальные оппоненты:

Челнокова Ольга Германовна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», кафедра фтизиатрии, заведующая

Цахилова Светлана Григорьевна, д.м.н., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, профессор

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

Защита состоится «14» октября 2025 г. в 14.45 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. За последнее десятилетие уровень заболеваемости туберкулезом в России снизился более чем в 2 раза, а показатель смертности более чем в 3 раза в результате чего Всемирная организация здравоохранения исключила нашу страну в 2021 году из списка стран с высоким бременем туберкулеза [<https://minzdrav.gov.ru>, 24/03/2022]. По статистическим данным за 2023 год в Российской Федерации наблюдается дальнейшая положительная динамика в виде снижения заболеваемости туберкулезом - 29,6 на 100.000 населения и смертности -3,5 на 100.000 населения [Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В. и соавт., 2024].

Вместе с этим в настоящее время в РФ имеет место демографический кризис не только из-за роста смертности и снижения ожидаемой продолжительности жизни, но и в связи с уменьшением рождаемости [Салтыкова Ю.А., Курганская О.В., 2022].

На женское репродуктивное здоровье негативно влияют тяжелые инфекции системного воспалительного характера, в том числе туберкулез [Клинышкова Т.В., Яковлева А.А., 2018; Гопоняко С.В., 2022]. Одни авторы считают, что беременность, роды и послеродовый период значительно увеличивают риск развития, активации и реактивации туберкулеза органов дыхания (ТОД) [Рейхруд Т.А., Кульчавеня Е.В., Мышкова Е.П., Жукова И.И., 2017] с неблагоприятными исходами для матери и плода [Alene K.A., Jegnie A., Adane A.A., 2020; Anita Rahmawati, Raden Tina Dewi Judistiani, 2022]. Другие относят материнство к приоритетной задаче, рекомендуя по возможности сохранять беременность и эффективно лечить ТОД [Lucian Gheorghe Pop, Nicolae Bacalbasa, Ioan Dumitru Suciu, 2021; Jyoti S. Mathad, Sharan Yadav, Arthi Vaidyanathan, Amita Gupta, Sylvia M., 2022].

Вопросы диагностики и лечения туберкулеза во время беременности продолжают оставаться одними из самых сложных разделов фтизиатрии [Валдошова С.Ш., Додхоева М.Ф., Сироджидинова У.Ю., 2019; Амирова З.Р., Тяпкина Д.А., Бородай А.А., 2023]. Ввиду чего клиничко – экспериментальные исследования особенностей течения туберкулеза органов дыхания у женщин репродуктивного возраста и его влияние на фертильность, беременность и перинатальные исходы в условиях неблагоприятной демографической ситуации представляет несомненную актуальность для фтизиатрии и акушерства.

Степень разработанности темы исследования. Проведенные ранее научные исследования были направлены на доказательство неблагоприятного сочетания тяжелого инфекционного процесса и гестации, а также связаны с анализом активации и реактивации туберкулеза органов дыхания, частотой и структурой акушерских осложнений у беременных и родильниц. В Российской Федерации, а также за ее пределами, значимых клинических исследований, направленных на определение особенностей течения, лечения впервые выявленного ТОД и рецидива туберкулеза органов дыхания во время беременности и послеродовом периоде, а также клиничко - экспериментальную оценку влияния туберкулезной инфекции на фертильность и исходы беременности не проводились. С учетом современной демографической ситуации в Российской Федерации актуальна разработка научно-

обоснованного подхода к проблеме охраны репродуктивного здоровья женщин, больных туберкулезом органов дыхания.

Цель исследования

Изучить течение туберкулеза органов дыхания и беременности, влияние туберкулеза на фертильность, перинатальные исходы в клинике и эксперименте для выявления факторов риска развития, рецидива заболевания и оптимизации прегравидарной подготовки.

Задачи исследования

1. Изучить особенности течения туберкулеза органов дыхания (впервые выявленный и рецидив) у женщин во время беременности и послеродовом периоде.
2. Провести анализ эффективности лечения туберкулеза органов дыхания (впервые выявленный и рецидив) у женщин во время беременности и послеродовом периоде.
3. Оценить социальные и фертильные факторы, потенцирующие риск незапланированной беременности и их влияние на развитие, и рецидив туберкулеза органов дыхания.
4. Изучить течение беременности, родов и перинатальные исходы у женщин с туберкулезом органов дыхания (впервые выявленный и рецидив).
5. Изучить влияние туберкулезной инфекции на фертильность больных туберкулезом самок мышей BALB/c в экспериментальном исследовании.
6. Оптимизировать алгоритм прегравидарной подготовки женщин репродуктивного возраста с туберкулезом органов дыхания в анамнезе и наличием неблагоприятных социальных и фертильных факторов.

Научная новизна

Получены новые данные об особенностях течения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у женщин во время беременности и послеродовом периоде в сравнении с небеременными: пассивное выявление, сопоставимые клинические формы с преобладанием инфильтративной и туберкулем, распространенное поражение легких с формированием полостей распада, наличие осложнений, большая доля лекарственно-устойчивого туберкулеза с преобладанием пре-ШЛУ МБТ.

Получены новые данные об особенностях течения рецидива туберкулеза органов дыхания у женщин во время беременности и послеродовом периоде по сравнению с небеременными: преобладание сочетанных клинических синдромов (интоксикационный + бронхолегочный), сопоставимые клинические формы с большей частотой кавернозной и туберкулем.

Впервые установлено, что сочетание у женщин репродуктивного возраста значимых социальных (отсутствие постоянной работы и регулярной диспансеризации) и фертильных (безответственное репродуктивное поведение) факторов, потенцирует риск незапланированной беременности, развития туберкулеза органов дыхания и рецидива заболевания, чаще в послеродовом периоде.

Впервые в сравнительном аспекте установлены особенности репродуктивного здоровья, течения беременности и родов у женщин с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и рецидивом заболевания.

Впервые установлено, что активная туберкулезная инфекция, как системный инфекционный процесс, отрицательно влияет на фертильность самок мышей BALB/c в модели аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis*.

Впервые разработана клиничко – экспериментальная концепция реализации репродуктивной функции у женщин с учетом социальных и фертильных факторов, которая позволит предотвратить развитие туберкулеза и рецидива заболевания, снизить частоту акушерских осложнений и добиться благоприятных перинатальных исходов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В повседневной фтизиатрической практике при обследовании женщин репродуктивного возраста определено значение социально - средовых условий и особенностей репродуктивного поведения для прогнозирования риска незапланированной беременности и несвоевременного выявления туберкулеза органов дыхания. Определение особенностей течения, лечения впервые выявленного и рецидива туберкулеза органов дыхания позволит своевременно разработать и применить оптимальную тактику ведения пациенток во время беременности и послеродовом периоде.

Информированность акушеров - гинекологов о возможности благоприятных исходов беременности и перинатальных исходов позволит коллегиально с фтизиатрами решать вопросы в пользу реализации материнства у женщин, больных туберкулезом органов дыхания.

Полученные теоретические знания в экспериментальной части исследования и формирование клиничко – экспериментальной концепции позволят расширить представления о реализации репродуктивной функции при наличии системного инфекционного процесса.

Оптимизированный алгоритм прегравидарной подготовки для планирования беременности у женщин репродуктивного возраста, больных ТОД, позволит в будущем обеспечить безопасное материнство и ответственное родительство.

Положения, выносимые на защиту

1. Особенности течения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у женщин во время беременности и послеродовом периоде в сравнении с небеременными являются: пассивное выявление, сопоставимые клинические формы туберкулеза с большой частотой инфильтративной и туберкулем, распространенное поражение легких с формированием полостей распада, наличие осложнений, большая доля лекарственно-устойчивого туберкулеза с преобладанием пре-ШЛУ МБТ. При рецидиве туберкулеза органов дыхания отмечено значимое преобладание сочетанных клинических синдромов, сопоставимые клинические формы туберкулеза с большей частотой кавернозной и туберкулем.

2. У женщин, больных туберкулезом органов дыхания (впервые выявленный и рецидив) во время беременности и послеродовом периоде, возможно добиться высокой

эффективности комплексного лечения в виде: купирования клинической симптоматики, прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада.

3. У женщин, больных туберкулезом органов дыхания, акушерские осложнения во время беременности выявлены в трети наблюдений, преимущественно при рецидиве заболевания. Роды в срок произошли у всех пациенток с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, в отличие от пациенток с рецидивом туберкулеза. Благоприятные перинатальные исходы имели место как у женщин с впервые выявленным, так и с рецидивом туберкулеза органов дыхания.

4. Представленная экспериментальная концепция доказывает, что активная туберкулезная инфекция, как системный инфекционный процесс, отрицательно влияет на фертильность самок мышей BALB/c в модели аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis*.

5. Применение оптимизированной прегравидарной подготовки у женщин репродуктивного возраста, перенесших туберкулез органов дыхания, с учетом социальных и фертильных факторов позволит снизить частоту акушерских осложнений во время беременности и добиться благоприятных перинатальных исходов.

Методология и методы диссертационного исследования

Проведено клиническое обсервационное, одномоментное (поперечное, cross-sectional) исследование пациенток репродуктивного возраста с использованием международных рекомендаций STROBE. Предмет клинического исследования: изучение особенностей течения туберкулеза органов дыхания (впервые выявленный и рецидив) у женщин во время беременности и послеродовом периоде, а также оценка его влияния на частоту акушерских осложнений и перинатальные исходы.

Предмет экспериментального исследования: изучение влияния туберкулезной инфекции на фертильность больных туберкулезом самок мышей BALB/c и их потомство.

Объект клинического исследования: женщины репродуктивного возраста с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и рецидивом заболевания, получающие химиотерапию во время беременности и послеродовом периоде. Объект экспериментального исследования: половозрелые самки инбредных мышей линии BALB/c во время беременности и послеродовом периоде, а также их потомство.

Статистический анализ клинических и экспериментальных 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 качестве меры центральной тенденции была выбрана медиана (Me), а в качестве интервальной оценки - верхний (Q3) и нижний квартили (Q1), результаты представлены в виде Me (Q1; Q3). Оценку значимости межгрупповых различий количественных параметров в независимых выборках проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни для несвязанных совокупностей; качественных признаков - с помощью точного критерия Фишера. Для сравнения наблюдаемых и ожидаемых (равных) частот в одной группе использовали критерий согласия хи-квадрат. Изучаемыми переменными, на основании которых

формировалась научная гипотеза, были: социальные и фертильные факторы в анамнезе (отсутствие постоянной работы со стабильным финансовым доходом, безответственное репродуктивное поведение в виде незащищенной контрацепцией половой жизни) и тяжесть течения ТОД у пациенток с наличием и отсутствием беременности (частота развития поздних рецидивов, осложнения в виде экссудативного плеврита и туберкулеза бронхов, формирование каверн в легочной ткани). Изучаемыми количественными переменными были: возраст пациенток и наступления менархе, длительность менструального цикла и менструального кровотечения, вес и длина тела новорожденных, длительность экспериментального исследования, время наступления родов после скрещивания, количество новорожденных мышат. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для оценки влияния факторов использовали отношение шансов с 95% доверительным интервалом.

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 6-ти отечественных и 1-ой международной конференциях и конгрессах, в том числе: XX Юбилейном Всероссийском научно – образовательном форуме «Мать и дитя», Москва, 25-27 сентября, 2019г; VIII Конгрессе Национальной Ассоциации Фтизиатров, 25-27 ноября, 2019г., г. Санкт – Петербург; Научно – практической конференции «Внелегочный туберкулез: современные принципы диагностики, лечения и ведения пациента», Москва, 19 октября, 2022г; Международной научно-практической конференции «Фундамент отечественной фтизиатрии – истоки и перспективы инноваций в профилактике, диагностике и лечении», Ташкент, 20-21 октября, 2022г; XI Конгрессе Национальной Ассоциации Фтизиатров, г. Санкт – Петербург, 24-25 ноября, 2022г; XII Конгрессе Национальной Ассоциации Фтизиатров, г. Санкт – Петербург, 21-22 ноября, 2023г; Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Туберкулез и современные инфекции: новые вызовы и перспективы», 18-20 декабря, 2023г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная работа соответствует шифру научных специальностей 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки) и направлениям исследования: пункту 1 («Общие вопросы фтизиатрии»), пункту 6 («Персонализация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями»), пункту 10 («Профилактика распространения туберкулезной инфекции индивидуальная и популяционная (специфическая и неспецифическая)» и 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки) и направлениям исследования: пункту 4 («Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний»), пункту 5 («Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику»).

Внедрение результатов исследования

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

Личный вклад автора

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 164 пациентки фертильного возраста с ТОД во время беременности и послеродовом периоде, проведено наблюдение с периода выявления туберкулеза органов дыхания и до окончания лечения, оптимизирован алгоритм прегравидарной подготовки женщин с туберкулезом органов дыхания в анамнезе.

Автором проведено наблюдение за 60 самками BALB/c на этапах: аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis*, скрещивания, беременности, родов, послеродового периода и оценки помета. Автором принято участие на всех этапах экспериментального исследования, включая микробиологическое и морфологическое исследования легочной ткани. Автором также проведена статистическая обработка и анализ полученных данных клинического и экспериментального исследований.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ учреждения

Диссертационная работа является частью фундаментальной темы НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» УН FURE-2022-0013. Рег.№ 122041200022-2 «Туберкулез и заболевания органов дыхания - современная мультимодальная диагностика и реабилитация при коморбидных состояниях» (2022-2024гг).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, в том числе 3 - в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертации, из них 2 работы в научных изданиях, индексируемых базами Scopus, 1 работа в научных изданиях, индексируемых базами Web of Scieins.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 приложений, указателя литературы, содержащего 24 отечественных и 116 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 35 таблицами, 17 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено в консультативном отделении Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ». В период с 2010г. по 2022г. в исследование было включено 164 пациентки репродуктивного возраста.

Тип исследования: обсервационное, одномоментное (поперечное, cross-sectional).

В соответствии с целью и задачами исследования сформировано две группы: 1-ая группа - 82 беременных, больных ТОД; 2-ая группа - 82 женщины, больных ТОД, без беременности. В 1-ой и 2-ой группах были выделены подгруппы: 1а подгруппа – 63 беременные с впервые выявленным ТОД; 1б подгруппа – 19 беременных с рецидивом ТОД; 2а подгруппа – 66 женщин с впервые выявленным ТОД; 2б подгруппа – 16 женщин с рецидивом ТОД.

Критерии включения в 1-ую группу: репродуктивный возраст, туберкулез органов дыхания во время беременности или послеродовом периоде, отсутствие онкологической, психиатрической патологии и ВИЧ – инфекции, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения во 2-ую группу: репродуктивный возраст, туберкулез органов дыхания, отсутствие беременности, отсутствие онкологической, психиатрической патологии и ВИЧ – инфекции, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в 1-ую группу: перименопаузальный и менопаузальный возраст, отсутствие ТОД во время беременности или послеродовом периоде, наличие онкологической, психиатрической патологии и ВИЧ - инфекции - отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии невключения во 2-ую группу: перименопаузальный и менопаузальный возраст, ТОД во время беременности или послеродовом периоде, наличие онкологической, психиатрической патологии и ВИЧ – инфекции, отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Пациенткам исследуемых групп проведено клиничко-лабораторное, микробиологические исследования диагностического материала для выявления микобактерии туберкулеза выполняли с использованием люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетических методов (ПЦР в режиме реального времени), культуральных методов (посев на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС MGIT 960) с определением лекарственной чувствительности МБТ; комплексное лучевое обследование органов грудной клетки включало обзорную рентгенограмму органов грудной клетки и мультиспиральную компьютерную томографию ОГК высокого разрешения (по показаниям, после 12 недель беременности).

Проведен анализ акушерско – гинекологического статуса: особенности менструальной функции, половой жизни, исходы предыдущих беременностей, отягощенность акушерского и гинекологического анамнеза. У женщин 1-ой группы изучали данные генетического и ультразвукового скрининга в 11-13 и 16-18 недель беременности, особенности течения настоящей беременности, родов и послеродового периода; состояние новорожденных по шкале Апгар в раннем послеродовом периоде, соматический статус новорожденных в неонатальном периоде.

Исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБНУ «ЦНИИТ» (протокол №11, 2020г.). Дизайн исследования разработан с использованием международных рекомендаций STROBE (рисунок 1).

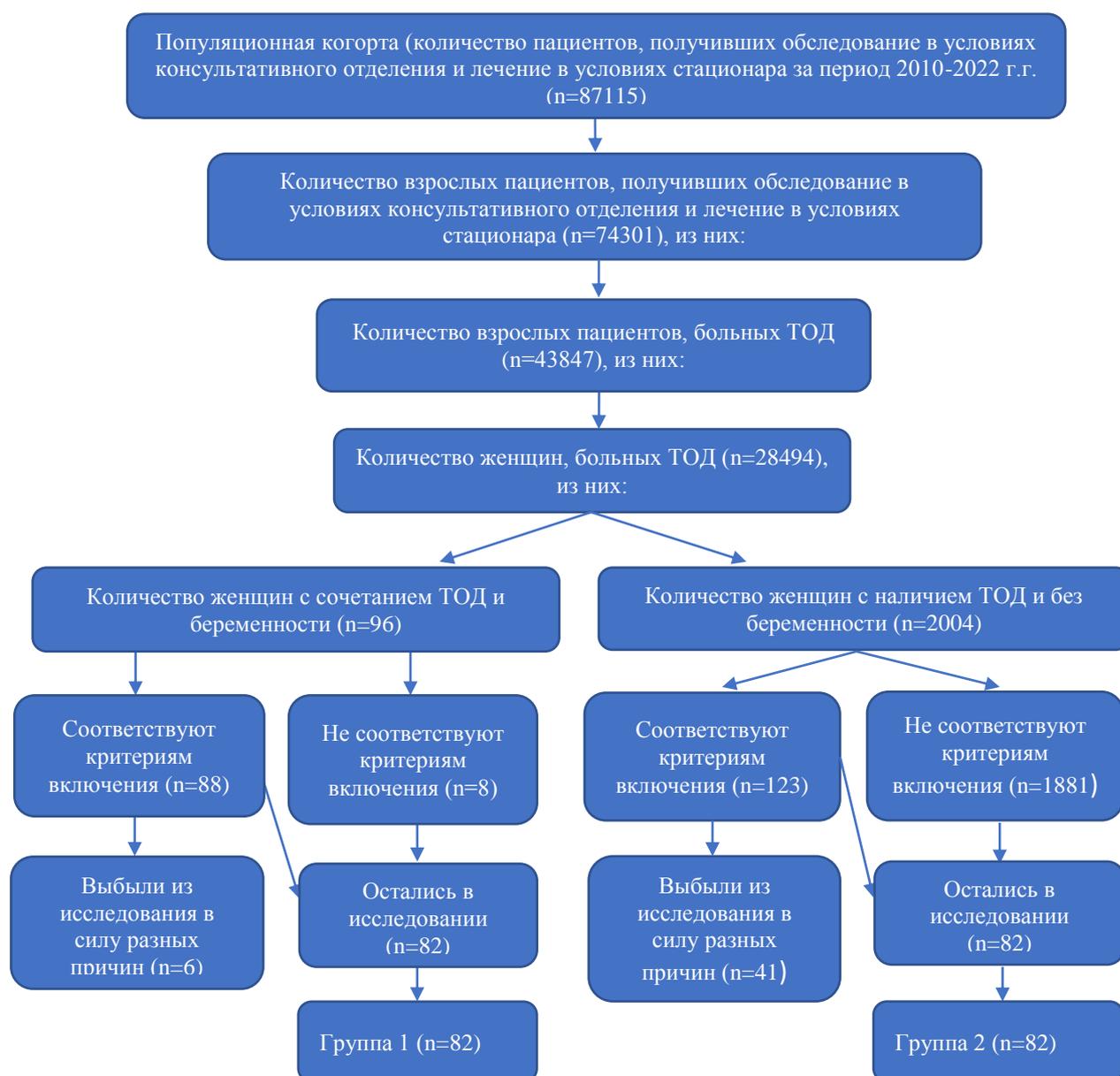


Рисунок 1 – Дизайн клинического исследования

Экспериментальный этап исследования проводили с использованием 60 самок инбредных мышей линии BALB/c весом – 20-22 грамма, в возрасте 8 недель, которых разводили в соответствии с методическими указаниями Министерства здравоохранения РФ №755, INH Office of Laboratory Animal Welfare (OLAW). Экспериментальные процедуры были одобрены Этическим комитетом ЦНИИТ по уходу за животными (протокол IACUC №8). Лабораторных животных отбирали в исследуемые группы согласно Надлежащей лабораторной практике (GLP), утвержденной Национальными стандартами РФ от 01.03.2010г. ГОСТ 33044-2014. *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) вирулентного штамма H37Rv была предоставлена Gilles Marchal (Институт Пастера, Париж) и сохранена в отделе иммунологии ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза». Самок мышей BALB/c заражали воздушно – капельным путем с использованием Mtb вирулентного штамма H37Rv в аэрозольной камере Glas-Col (США), дозе 100 КОЕ/легкое. До инфицирования, через 30 дней после инфицирования, во время беременности и через 20-25 дней после родов у исследуемых животных брали вагинальные мазки. Исследования вагинальной неспецифической флоры проводили с использованием тест – системы «Фемофлор» (ООО «ДНК-технология»), в лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова». Через 28 дней после инфицирования самок мышей BALB/c 1-ой и 3-ей групп скрещивали с самцами аналогичной линии. У самок мышей BALB/c 1-ой и 3-ей групп фиксировали время родов (через сколько дней после скрещивания) и количество приплодов. Самки мышей BALB/c (n=60) были поделены на группы: 1-ая группа – самки мышей, инфицированные Mtb, беременные (n=20); 2-ая группа – самки мышей, инфицированные Mtb, не беременные (n=20); 3-я группа – самки мышей, не инфицированные Mtb, беременные (n=20).

Исследование было проведено в восемь этапов: 1 этап – взятие вагинальных мазков у самок мышей BALB/c всех исследуемых групп до инфицирования *M. Tuberculosis* вирулентного штамма H37Rv (n=60); 2 этап – аэрозольное инфицирование самок мышей BALB/c 1-ой и 2-ой групп (n=40); 3 этап - взятие вагинальных мазков у мышей линии BALB/c 1-ой и 2-ой групп через 30 дней после инфицирования *M. Tuberculosis* вирулентного штамма H37Rv (n=40); 4 этап – скрещивание самок мышей линии BALB/c 1-ой и 3-ей групп с самцами аналогичной линии (n=40); 5 этап – определение беременности у самок мышей линии BALB/c 1-ой и 3-ей групп в течение 15 дней после скрещивания (n=40); 6 этап – постановка иммунологических тестов (ГЗТ и ДСТ) у самок мышей линии BALB/c 1-ой и 3-ей групп во время беременности (n=40); 7 этап – контроль приплода у самок мышей BALB/c 1-ой и 3-ей групп после родов (n=40); 8 этап - постановка иммунологических тестов (ГЗТ и ДСТ) у самок мышей BALB/c 1-ой и 3-ей групп после родов (n=40); 9 этап - взятие вагинальных мазков у самок мышей BALB/c 1-ой и 3-ей групп после родов (n=40) (рисунок 2).

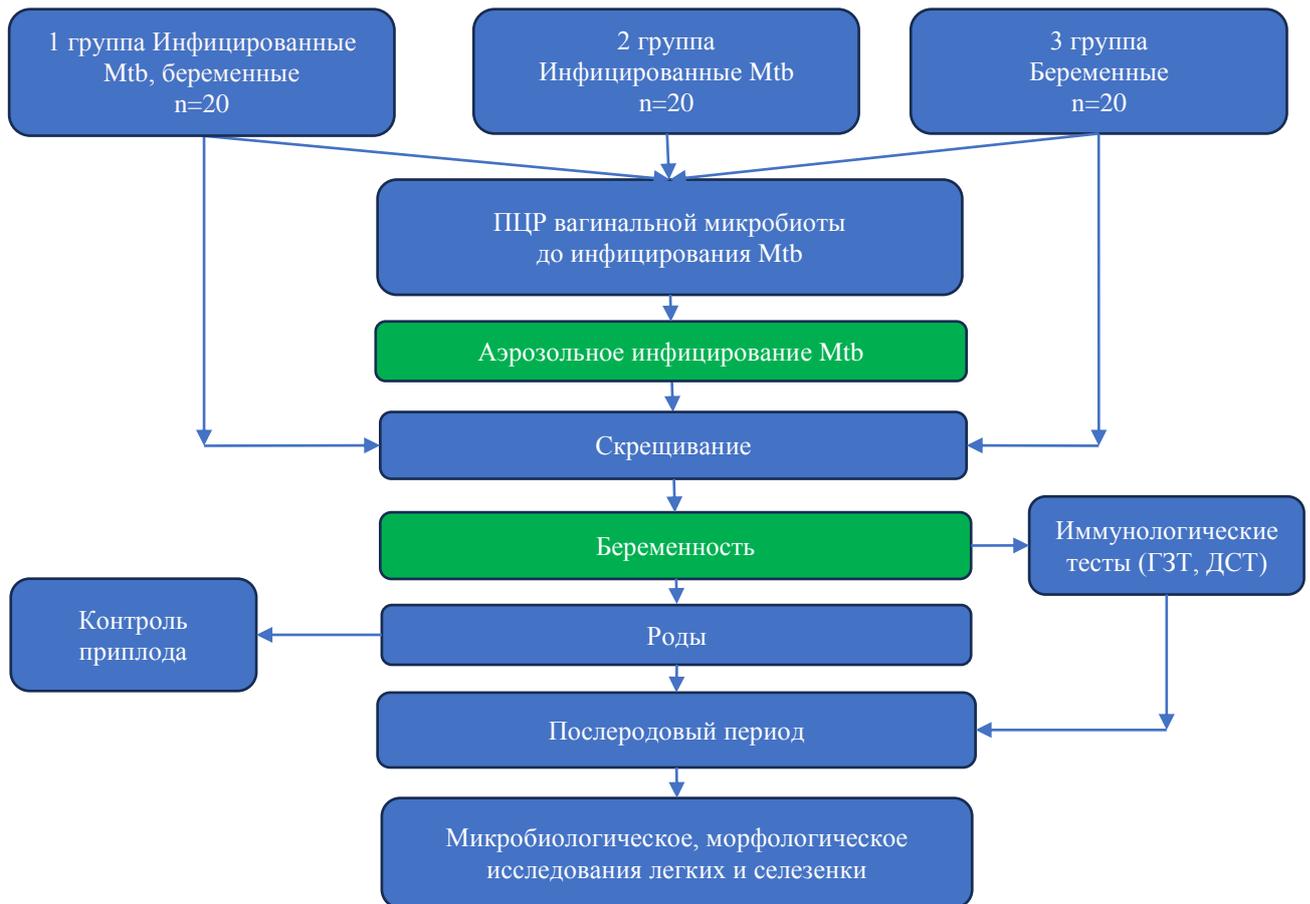


Рисунок 2 – Дизайн экспериментального исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен сравнительный анализ регистрационных групп туберкулеза среди пациенток, включенных, в исследование, который показал, что среди пациенток 1-ой и 2-ой групп преобладал впервые выявленный ТОД по сравнению с рецидивом ТОД: 63/82 (76,8%) и 19/82 (23,2%) ($p \leq 0,001$); 66/82 (80,5%) и 16/82 (19,5%) ($p \leq 0,0002$) соответственно (рисунок 3).

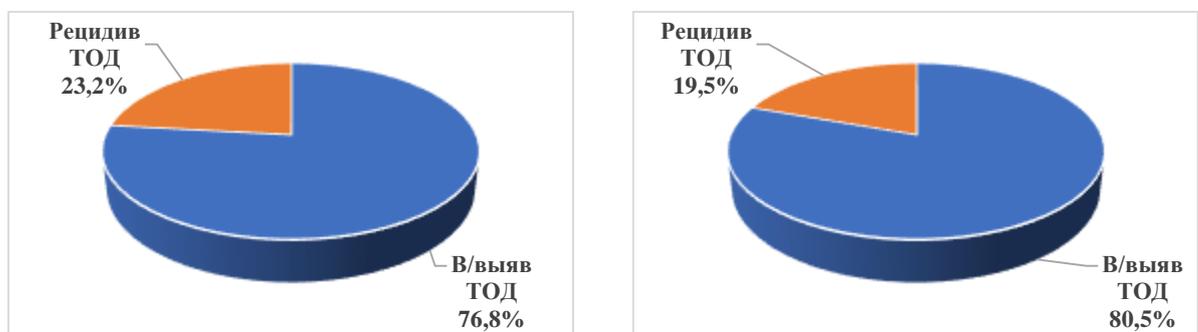


Рисунок 3 – Соотношение в/выявленного ТОД и рецидива ТОД у женщин 1-ой и 2-ой групп (%)

При этом в 1-ой группе по сравнению со 2-ой группой чаще регистрировали поздние рецидивы ТОД – 12/19 (63,2%) и 4/16 (25%), соответственно ($p=0,041$). Напротив, ранние рецидивы ТОД чаще отмечали у женщин 2-ой группы в отличие от 1-ой группы - 12/16 (75%) и 7/19 (36,8%), без статистически значимой разницы (рисунок 4).

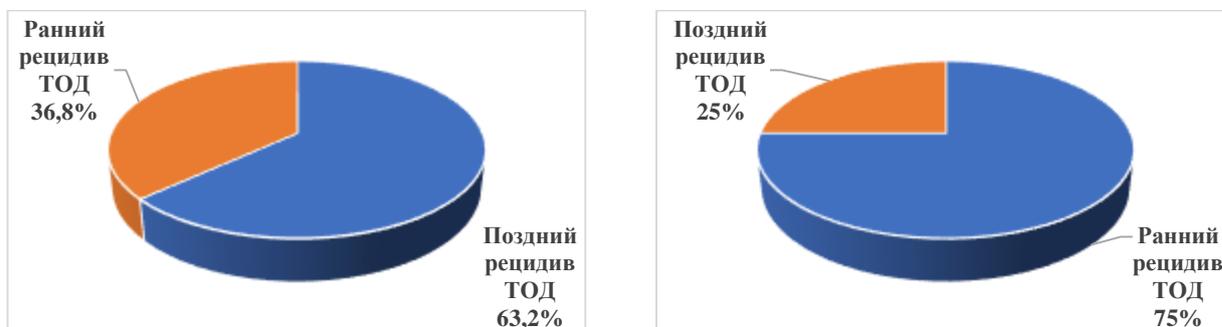


Рисунок 4 – Соотношение раннего и позднего рецидива ТОД у женщин 1-ой и 2-ой групп (%)

Временной интервал, когда был выявлен ранний рецидив ТОД в 1б и 2б подгруппах был сопоставимым и не имел статистически значимой разницы: 7 [2;11] и 12 [1;12] месяцев. В то время как поздний рецидив был выявлен через более длительный временной интервал после клинического излечения ТОД в 1б подгруппе по сравнению со 2б подгруппой - 12 [13-104] и 4 [24-30] месяца ($p \leq 0,05$)

Сравнительный анализ социального статуса у пациенток, включенных в исследование, показал преобладание домохозяек среди женщин в 1а подгруппе по сравнению со 2а подгруппой – 37/63 (58,7%) и 24/66 (36,4%), соответственно ($p \leq 0,01$) и среди женщин в 1б подгруппе по сравнению со 2б подгруппой - 17/19 (89,5%) - 8/16 (50%), ($p \leq 0,02$) соответственно (ОШ=2,0 [95% ДИ 1,1-3,7]). В тоже время число служащих среди женщин с впервые выявленным ТОД в 1а и во 2а подгруппах статистически значимо не различалось – 26/63 (41,3%) и 36/66 (54,5%). Однако отмечали преобладание служащих среди пациенток с рецидивом ТОД во 2б подгруппе по сравнению с женщинами 1б подгруппы - 7/16 (43,8%) и 2/19 (10,5%), ($p \leq 0,05$) соответственно.

Анализ социально - средовых условий у пациенток, включенных в исследование, показал, что среди пациенток с рецидивом ТОД в 1б подгруппе больше лиц, не имеющих работы по сравнению с пациентками из 2б подгруппы – 16/19 (84,2%) и 9/16 (56,3%) соответственно, но без статистически значимой разницы (таблица 1). Напротив, среди пациенток с впервые выявленным ТОД как в 1а, так и во 2а подгруппах преобладали лица, имеющие постоянную работу – 27/63 (42,9%) и 37/66 (56,1%) соответственно, без статистически значимой разницы. Во 2б подгруппе по сравнению с 1б подгруппой наблюдали аналогичную тенденцию – 7/16 (43,8%) и 3/19 (15,8%) соответственно, без статистически значимой разницы.

Таблица 1 – Социально-средовые условия пациенток 1а,1б,2а,2б подгрупп

Основные параметры социально – средового анамнеза	1-ая группа ТОД+Б, n=82		2-ая группа ТОД, n=82		P
	1а подгруппа n=63	1б подгруппа n=19	2а подгруппа n=66	2б подгруппа n=16	
Имеют постоянную работу	27 (42,9%)	3 (15,8%)	37 (56,1%)	7 (43,8%)	-
Не имеют постоянной работы	36 (57,1%)	16(84,2%)	29 (43,9%)	9 (56,3%)	-
Обеспечены финансово-жилищными условиями	63 (100%)	19 (100%)	57 (86,4%)	13 (81,3%)	1а-2а (p≤0,003)
Не обеспечены финансово-жилищными условиями	0 (0%)	0 (0%)	9 (13,6%)	3 (18,8%)	1а-2а (p≤0,003)

Все пациентки 1а и 1б подгрупп были обеспечены финансово – жилищными условиями в отличие от пациенток из 2а и 2б подгрупп, при этом статистически значимые различия получены только среди пациенток 1а и 2а подгрупп – 63/63 (100%) и 57/66 (86,4%) ($p \leq 0,003$). Среди женщин 1а,1б подгрупп не было не обеспеченных финансово – жилищными условиями по сравнению с пациентками 2а и 2б подгрупп, при этом статистически значимые различия получены только среди пациенток 1а и 2а подгрупп - 0/63 (0%) и 9/66 (13,6%), соответственно ($p \leq 0,003$) (таблица 1).

При сборе анамнеза было выявлено, что у 9/164 (5,4%) пациенток был контакт с больными ТОД, без статистически значимых различий в группах наблюдения. Необходимо отметить, что во всех случаях контакт был с бактериовыделением с МЛУ или пре-ШЛУ возбудителя.

Анализ путей выявления туберкулеза показал, что активное выявление преобладало среди пациенток с впервые выявленным ТОД во 2а подгруппе в отличие от пациенток 1а подгруппы – 39/66 (59,1%) и 21/63 (33,3%), соответственно ($p = 0,004$). Напротив, пассивное выявление туберкулеза преобладало у пациенток 1а подгруппы по сравнению с пациентками 2а подгруппы – 42/63 (66,7%) и 27/66 (40,9%) ($p \leq 0,005$) соответственно.

При анализе сроков диспансеризации было выявлено, что у пациенток 1-ой группы – ТОД и беременность в сравнении с пациентками 2-ой группы - ТОД без беременности достоверно чаще имело место отсутствие диспансеризации с флюорографическим исследованием органов грудной клетки в течение последних 2-5 лет - 48/82 (58,5%) и 32/82 (39,0%), соответственно ($\chi^2 = 6,248$, $p = 0,013$). Вероятно, с этим фактом связано то, что, выявление ТОД у пациенток чаще происходило после родов – 57/82 (70%) и реже во время беременности – 25/82 (30%) ($p \leq 0,001$). ТОД во время гестации у женщин 1-ой группы чаще выявляли в сроках до 12 недель беременности – 15/17 (88,2%) против 30-32 недель беременности – 2/17 (11,8%) ($p \leq 0,002$). ТОД после родов выявляли через 7,3 [0;24] месяцев и после прерывания беременности – через 0,3 [0;3] месяца.

Изучая проблему сочетания туберкулеза и беременности, было обращено особое внимание на взаимосвязь между социальными и фертильными факторами (рисунок 5).

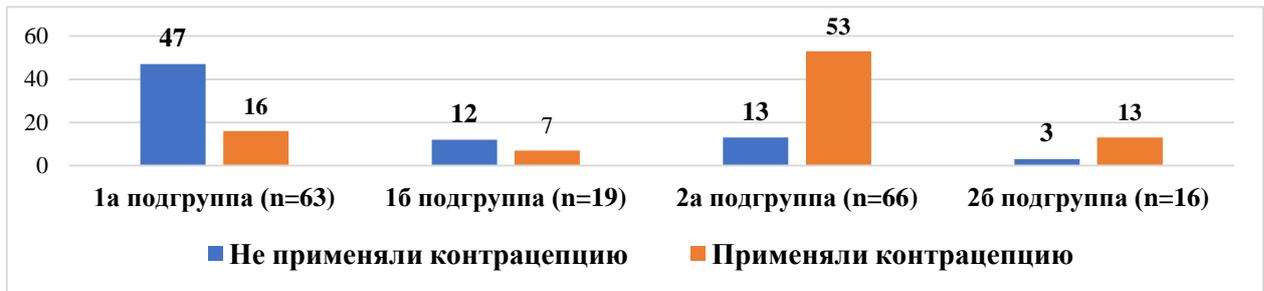


Рисунок 5 – Особенности контрацепции у пациенток 1а,1б,2а,2б подгрупп

Проведенный анализ показал, что среди женщин, как с впервые выявленным, так и с рецидивом ТОД в 1а и 1б подгруппах в отличие от пациенток из 2а и 2б подгрупп имело место значительное преобладание безответственного репродуктивного поведения в виде отказа от контрацепции: – 47/63 (74,6%) и 13/66 (19,7%) ($p \leq 0,001$) соответственно, 12/19 (63,2%) и 3/16 (18,8%), соответственно ($p \leq 0,02$) (рисунок 5).

Таким образом, сочетание туберкулеза и беременности – это проблема молодых женщин активного репродуктивного возраста с наличием социальных и фертильных факторов, которые при комплексном воздействии могут стать «триггером» развития, как впервые выявленного туберкулеза органов дыхания, так и его рецидива.

Для оценки течения ТОД в исследуемых группах проведен анализ частоты клинических симптомокомплексов: интоксикационного синдрома (слабость, потливость, субфебрильная температура тела, снижение аппетита) и бронхолегочного симптомокомплекса (кашель сухой или с мокротой, кровохарканье). В результате проведенного анализа было установлено преобладание в 3 раза сочетанных клинических синдромов в течении ТОД (интоксикационный синдром + бронхолегочный синдром) у женщин с рецидивом ТОД и беременностью-1б подгруппа по сравнению с пациентками ТОД без беременности - 2б подгруппа: 18/19 (94,7%) и 5/16 (31,2%), соответственно ($p \leq 0,001$). Бронхолегочный и интоксикационный синдромы также чаще регистрировали у пациенток с рецидивом ТОД в 1б подгруппе в отличие от пациенток из 2б подгруппы - 14/19 (73,7%) и 6/16 (37,5%); 7/19 (36,8%) и 5/16 (31,2%) соответственно, но без статистически значимой разницы. Сравнительный анализ клинических проявлений ТОД (интоксикационный и бронхолегочный синдромы) во время беременности и послеродовом периоде в 1-ой группе показал, что в I триместре беременности клинические проявления ТОД имели место не более чем в трети наблюдений - 27,6% (13/47), во II триместре беременности их не наблюдали, в III триместре беременности клинические проявления ТОД отмечали в единичных случаях – 5,7% (2/47), $p < 0,05$. Таким образом во время беременности клинические проявления ТОД были выявлены у 15/47 (31,9%) пациенток, в то время как в послеродовом периоде клинические проявления ТОД были выявлены у большинства женщин – 33/47 (70,2%) ($p < 0,05$).

У пациенток с впервые выявленным ТОД + беременность и без беременности среди клинических форм туберкулеза чаще других имели место: инфильтративная -22/63 (34,9%) и 22/66 (33,3%), соответственно, туберкулема -24/63 (38,1%) и 27/66 (40,9%), соответственно, без

статистических различий между подгруппами ($p > 0,05$). В тоже время у пациенток с рецидивом ТОД + беременностью и без беременности среди клинических форм туберкулеза чаще других имели место: туберкулемы - 8/19 (42,1%) и 5/16 (31,3%), соответственно, кавернозная форма - 8/19 (42,1%) и 5/16 (31,3%), соответственно, без статистических различий между подгруппами ($p > 0,05$). Другие формы ТОД имели место в единичных случаях: очаговая, диссеминированная, фиброзно-кавернозная, цирротическая без достоверных различий по подгруппам наблюдения.

При анализе распространенности туберкулеза легких, количества и размера полостей распада легочной ткани по данным МСКТ ОГК у пациенток, включенных в исследование было установлено, что ограниченные изменения в легких в пределах 1-2 сегментов и одной доли достоверно чаще имели место только у пациенток 2а подгруппы по сравнению с пациентками 1а подгруппы: 2/19 (10,5%) и 18/66 (27,3%), соответственно ($p = 0,04$), 26/63 (33,3%) и 40/66 (60,6%), соответственно ($p = 0,03$). Напротив, распространенные поражения в пределах одного и двух легких чаще имели место у пациенток 1а подгруппы против 2а подгруппы: 16/63 (17,5% и 5/66 (26,3%), соответственно ($p = 0,007$), 13/63 (20,6%) и 3/66 (4,5%), соответственно ($p = 0,006$).

Течение ТОД характеризовалось развитием осложнений основного процесса (экссудативный плеврит туберкулезной этиологии, туберкулез бронхов и ателектаз легкого), при этом у пациенток 1а подгруппы число осложнений было в 2 раза больше, чем у пациенток 2б подгруппы: 21/63 (33,3%) и 10/66 (15,2%), соответственно, ($\chi^2 = 5.101$, $p = 0,024$).

Результаты микробиологического исследования диагностического материала показали высокую частоту бактериовыделения среди женщин всех подгрупп не зависимо от того впервые выявленный процесс или рецидив заболевания, наличия или отсутствия беременности: 1а и 1б подгруппы – 45/63 (71,4%) и 17/19 (89,5%), соответственно, 2а и 2б подгруппы - 52/66 (78,9% и 11/16 (68,8%), соответственно. Возбудитель туберкулеза был выявлен в различном биологическом материале (мокрота, операционный материал, асцитическая жидкость, отделяемое из уха) с сопоставимой частотой во всех подгруппах наблюдения: 1а - 71,4%, 1б - 89,5%, 2а - 78,9%, 2б - 68,8%.

Сравнительный анализ соотношения лекарственно - чувствительного и лекарственно - устойчивого туберкулеза в каждой подгруппе исследования выявил преобладание доли лекарственно-устойчивого туберкулеза более чем в 2 раза как среди женщин с впервые выявленным ТОД и беременностью (1а подгруппа) - 28,9% (13/45) против 71,1% (32/45), соответственно ($\chi^2 = 25.290$, $p = 0,001$), так и с рецидивом ТОД и беременностью (1б подгруппа) – 23,5% (4/17) против 76,5% (13/17), соответственно, ($\chi^2 = 14.000$, $p = 0,001$); а также среди женщин, больных ТОД без беременности при впервые выявленном туберкулезе (2а подгруппа) – 34,6% (18/52) против 65,4% (34/52) ($\chi^2 = 25.290$, $p = 0,001$) и при рецидиве заболевания – 27,3% (3/11) против 72,7% (8/12), ($\chi^2 = 14.000$, $p = 0,001$) (рисунок 6).

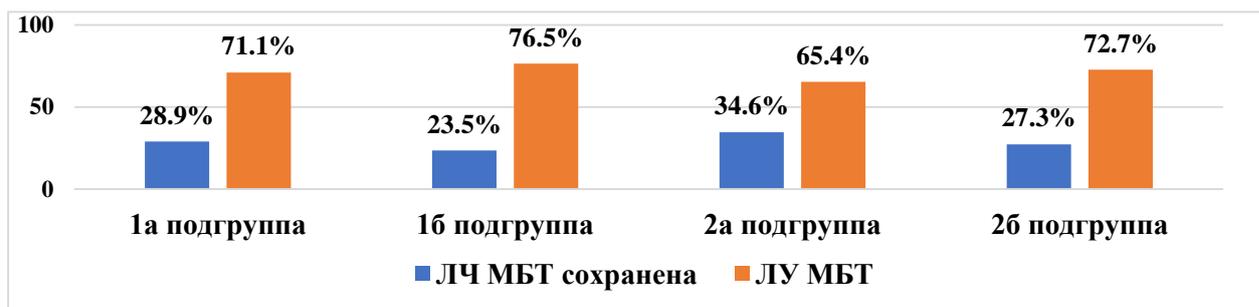


Рисунок 6 – Соотношения лекарственно - чувствительного и лекарственно - устойчивого туберкулеза у пациенток 1а,1б,2а,2б подгрупп

При анализе спектра лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза было установлено статистически значимое преобладание доли пре-ШЛУ МБТ у пациенток в группе 1а по сравнению с пациентками группы 2а: 18/45 (40,0%) против 10/52 (19,2%), соответственно ($p < 0,02$) (рисунок 7).

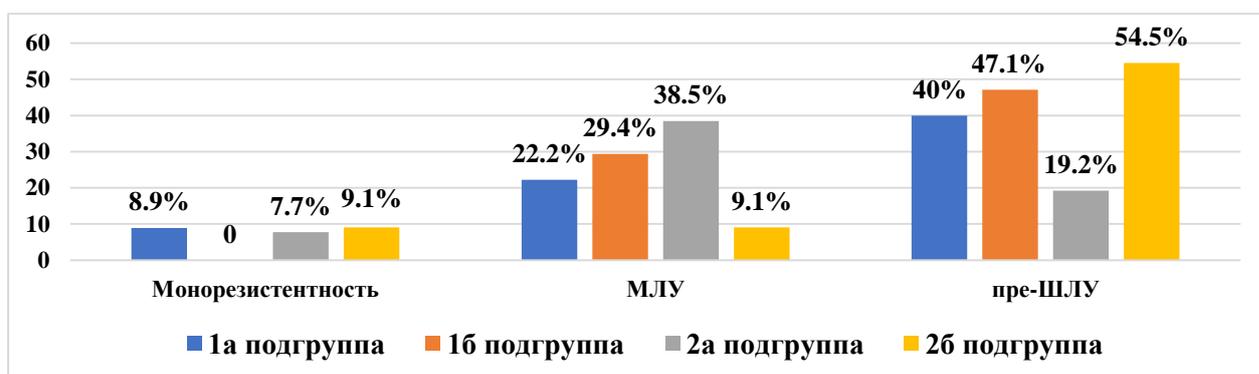


Рисунок 7 – Спектр лекарственной чувствительности МБТ к ПТП в диагностическом материале у пациенток 1а,1б,2а,2б подгрупп

Проведен анализ эффективности лечения ТОД (впервые выявленный и рецидив) у пациенток, включенных в исследование. В условиях стационара ФГБНУ «ЦНИИТ» было проведено комплексное лечение: химиотерапия (ХТ), коллапсотерапия - искусственный пневмоперитонеум (ИП), клапанная бронхоблокация (КББ), оперативное лечение (ОЛ). При этом различия по применяемым методам лечения были выявлены только в группе пациенток с впервые выявленным ТОД и беременностью, в которой по сравнению с группой пациенток с впервые выявленным ТОД без беременности более чем в 2 раза чаще химиотерапию применяли без сочетания с другими методами лечения: 13/63 (20,6%) против 5/66 (7,6%), соответственно ($p < 0,033$). Наиболее частым сочетанием методов лечения было применение химиотерапии и оперативного лечения, причем доля применения данного лечения (ХТ+ОЛ) у пациенток с ТОД в послеродовом периоде была сопоставима с долей в группе пациенток с ТОД без беременности как при впервые выявленном туберкулезе – 33 (52,4%) и 11 (68,8%)%, соответственно, так и при рецидиве ТОД – 8 (42,1%) и 11 (68,8%), соответственно ($p > 0,05$). Во время беременности

пациенткам 1-ой группы хирургическое лечение не применяли; операции были проведены в послеродовом периоде или после прерывания беременности. Режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза, режим химиотерапии МЛУ туберкулеза назначали пациенткам как с впервые выявленным ТОД, так, и с рецидивом ТОД, без статистической разницы в подгруппах наблюдения. Режим химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза достоверно чаще применяли женщинам 1а подгруппы в сравнении с пациентками 2а подгруппы - 18/63 (28,6%) и 8/66 (12,1%) ($p=0,02$). Пациенткам 2б подгруппы также чаще назначали режим ХТ пре-ШЛУ туберкулеза, чем женщинам 2а подгруппы – 5/16 (31,3%) и 8/66 (12,1%) соответственно, но без статистически значимой разницы. Индивидуальный режим ХТ в 1а,1б,2а,2б подгруппах применяли с одинаковой частотой, без статистически достоверной разницы – 21/63 (33,3%), 4/19 (21,1%), 15/66 (22,7%), 4/16 (25%), соответственно ($p>0,05$).

Проведенный анализ частоты применения оперативного лечения у пациенток, включенных в исследование, показал, что в каждой из подгрупп наблюдения наиболее часто применяемым видом оперативного вмешательства была сегментарная резекция легкого. При этом, доля операций меньшего объема - сегментарные резекции легкого у пациенток подгруппы 1а была достоверно меньше, чем у пациенток в подгруппе 2а: 21/35 (60,0%) и 33/39 (84,6%), соответственно ($p<0,02$) (рисунок 8).

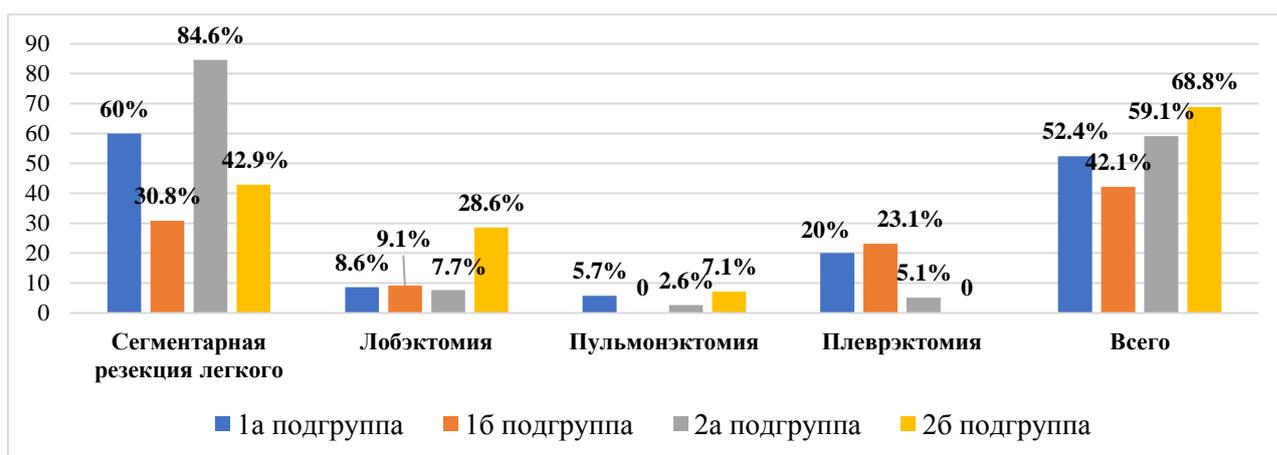


Рисунок 8 – Структура хирургических вмешательств у пациенток 1а,1б,2а,2б подгрупп

Купирование клинической симптоматики в результате лечения чаще было достигнуто у женщин с сочетанием беременности и рецидива ТОД по сравнению с пациентками без беременности: интоксикационного синдрома – 12/19 (63,2%) и 5/16 (31,3%), бронхолегочного синдрома – 12/19 (63,2%) и 5/16 (31,3%), соответственно, без статистически значимой разницы. У пациенток с сочетанием впервые выявленного ТОД и беременности (1а подгруппы) по сравнению с таковыми без беременности (2а подгруппы) купирование клинической симптоматики регистрировали без статистически значимой разницы - интоксикационного синдрома - 29/63 (46%) и 27/66 (40,9%), бронхолегочного синдрома – 32/63 (50,8%) и 25/66 (37,9%), соответственно.

После завершения основного курса лечения был проведен анализ эффективности лечения по прекращению бактериовыделения и закрытия полости распада в легком. Установлено, что как у женщин с впервые выявленным ТОД (1а,2а подгрупп), так и у пациенток с рецидивом ТОД (1б, 2б подгрупп) после лечения было выявлено прекращение бактериовыделения у всех исходных бактериовыделителей: 45/45 (100%) и 52/52 (100%); 17/17 (100%) и 11/11 (100%) соответственно. Однако временной интервал, затраченный на абациллирование, у женщин с сочетанием ТОД и беременности (1а,1б подгрупп) в отличие от таковых без беременности (2а,2б подгрупп) был статистически значимо длиннее при впервые выявленном ТОД - 2 [2;4,3] мес. и 1 [1;1,5] ($p \leq 0,001$); при рецидиве ТОД также длиннее, но без статистически значимой разницы - 1,5 [1;2,8] мес. и 1 [1;3].

Анализ эффективности лечения по закрытию полости распада в легких показал, что была достигнута высокая эффективность лечения во всех группах наблюдения как при впервые выявленном ТОД с наличием беременности (подгруппа 1а) и без беременности (подгруппа 2а) – 88,9% и 91,7%, так и при рецидиве ТОД+ беременность (подгруппа 2а) и без беременности – 83,3% и 81,8% (подгруппа 2б), соответственно, ТОД без беременности $p > 0,05$ (рисунок 9).

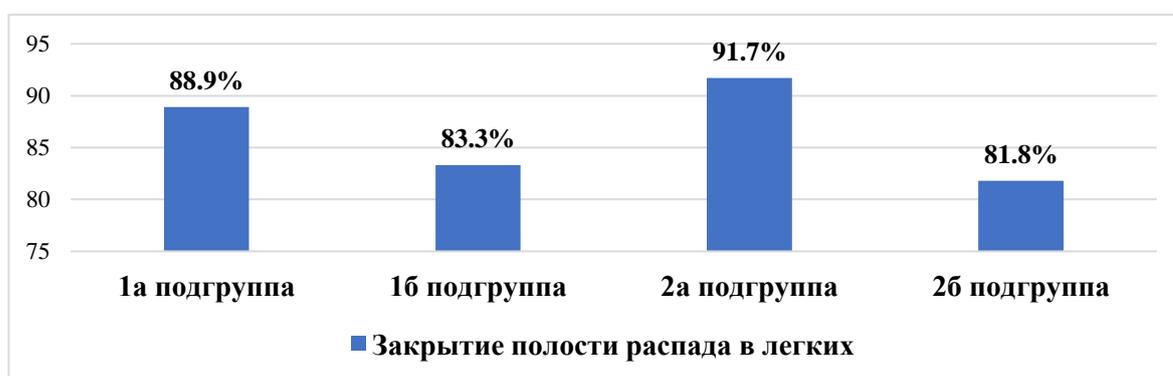


Рисунок 9 – Эффективность лечения ТОД по закрытию полости распада в легких у пациенток 1а,1б,2а,2б подгрупп по завершению лечения

Проведена оценка гинекологического анамнеза и статуса у пациенток, включенных в исследование. Установлено статистически значимое превалирование отягощенного гинекологического анамнеза у женщин с рецидивом ТОД (1б подгруппы) в сочетании с беременностью по сравнению с пациентками без беременности (2б подгруппы) - 12/19 (63,2%) и 3/16 (18,8%) ($p \leq 0,02$) соответственно.

Наличие беременностей в анамнезе регистрировали статистически значимо чаще у пациенток с сочетанием впервые выявленного ТОД, рецидива ТОД и беременности (1а, 1б подгруппы), в отличие от пациенток без беременности (2а,2б подгрупп): 62/63 (98,4%) и 35/66 (54%) ($p \leq 0,001$); 19/19 (100%) и 8/16 (50%) ($p \leq 0,001$), соответственно. Чаще исходами предыдущих беременностей у пациенток всех подгрупп были роды - 56/62 (90,3%), 19/19 (100%), 33/35 (94,3%), 8/8 (100%), реже – медицинский аборт – 13/62 (21%), 7/19 (36,8%), 12/35 (34,3%), 3/8 (37,5%) соответственно. Частота самопроизвольных выкидышей в анамнезе у пациенток с сочетанием впервые выявленного ТОД, рецидива ТОД и беременности (1а, 1б

подгруппы) была выше по сравнению с пациентками без беременности (2а, 2б подгруппы) - 9/62 (14,5%) и 2/35 (5,7%); 2/19 (10,5%) и 0/8 (0%), соответственно, без статистически достоверной разницы (рисунок 10).

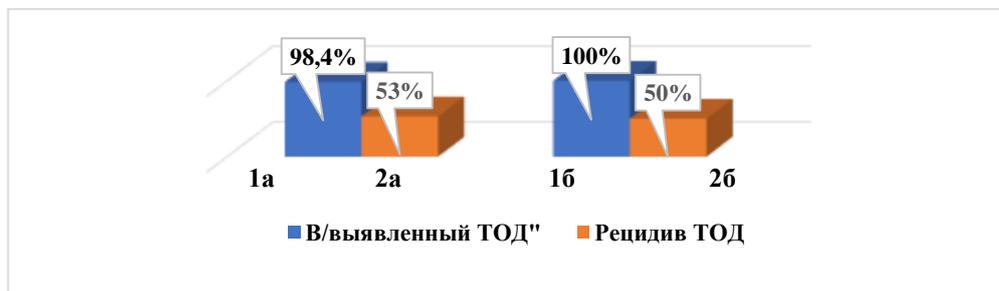


Рисунок 10 – Беременности в анамнезе у пациенток 1а,1б,2а,2б подгрупп

Настоящая беременность у всех женщин 1-ой группы наступила самостоятельно, без применения вспомогательных репродуктивных технологий. У 61/82 (74%) пациенток 1-ой группы беременность была не запланированной; при этом частота не запланированной беременности в подгруппах с впервые выявленным ТОД и с рецидивом ТОД статистически значимо не отличалась ($p=0,132$) - 44 (70%) и 17 (90%) соответственно. Наличие хотя бы одного из социальных и фертильных факторов (отсутствия постоянной работы, нестабильного финансового положения, безответственного репродуктивного поведения в виде незащищенной контрацепцией половой жизни) повышало риск не запланированной беременности (в противовес отсутствию беременности и запланированной беременности) в 3,5 раза [95% ДИ 1,5-8,3].

Изучены исходы настоящей беременности у женщин 1а и 1б подгрупп. У женщин, как с впервые выявленным ТОД, так и с рецидивом ТОД, статистически значимо чаще настоящая беременность закончилась родами - 48/63 (76%) ($p \leq 0,05$) и 14/19 (74%) ($p \leq 0,01$), реже – медицинским аборт - 12/63 (19%) и 4/19 (21,1%) и самопроизвольным выкидышем - 3/63 (4,8%) и 1/19 (5,3%) соответственно (рисунок 11).

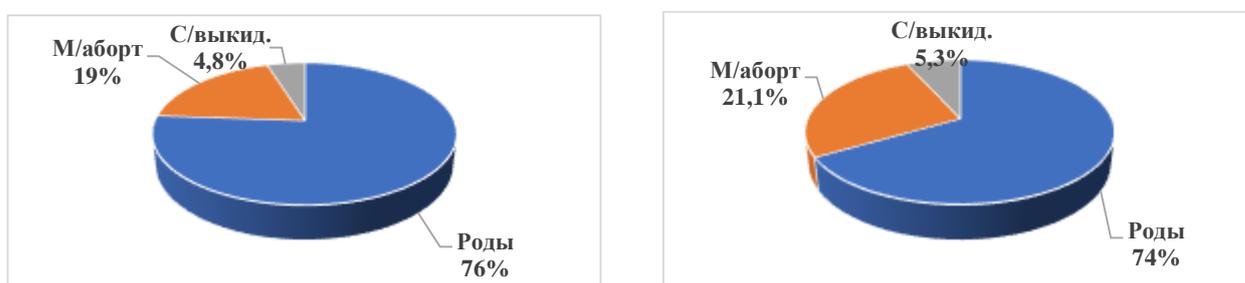


Рисунок 11 – Исходы настоящей беременности у пациенток с впервые выявленным и рецидивом ТОД (%)

У пациенток 1а и 1б подгрупп отклонений по данным генетического и ультразвукового скрининга в 11-13 и 16-18 недель беременности выявлено не было.

Частота акушерских осложнений во время беременности у женщин с рецидивом ТОД была статистически значимо выше по сравнению с пациентками с впервые выявленным ТОД – 8/10 (80%) и 11/52 (21,2%) ($p \leq 0,001$) соответственно. Однако, в структуре акушерских осложнений статистически значимых различий между 1а и 1б подгруппами не обнаружили (таблица 2).

Таблица 2 – Акушерские осложнения во время настоящей беременности у пациенток 1а и 1б подгрупп (%)

Течение беременности	1-ая группа ТОД+Б, n=82		P
	1а подгруппа в/в ТОД n=52	1б подгруппа рецидив ТОД n=10	
Всего акушерских осложнений	11/52 (21,2%)	8/10 (80%)	1а-1б ($p \leq 0,001$)
В I триместре	3/11 (27,3%)	2/8 (25%)	-
Ранний токсикоз	3/11 (27,3%)	1/8 (12,5%)	-
Угроза прерывания беременности	0/11 (0%)	1/8 (12,5%)	-
Во II триместре	4/11 (36,4%)	3/8 (37,5%)	-
Угроза прерывания беременности	1/11 (9,1%)	2/8 (25%)	-
В III триместре	4/11 (36,4%)	3/8 (37,5%)	-
Угроза преждевременных родов	0/11 (0%)	3/8 (37,5%)	-
Плацентарная недостаточность	0/11 (0%)	1/8 (12,5%)	-
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	0/11 (0%)	3/8 (37,5%)	-

Изучены особенности течения родов и послеродового периода у женщин исследуемых подгрупп. У всех пациенток с впервые выявленным ТОД роды произошли в срок в отличие от пациенток с рецидивом ТОД – 52/52 (100%) и 7/10 (70%) ($p \leq 0,001$) соответственно. При этом оперативные роды (кесарево сечение) чаще проводили женщинам с рецидивом ТОД по сравнению с таковыми с впервые выявленным ТОД – 3/10 (30%) и 10/52 (19,2%) соответственно, без статистически значимой разницы. Анализ акушерских осложнений в родах и послеродовом периоде показал отсутствие статистически значимых различий по частоте акушерских осложнений между пациентками 1а и 1б подгрупп.

У пациенток с впервые выявленным и рецидивом ТОД все новорожденные родились живыми – 52/52 (100%) и 10/10 (100%) с медианой веса – 3200 [3150;3400] грамм и 3250[3100;3475] грамм, длины – 52 [50;52] см и 52 [50;52,3] см и оценкой по шкале Апгар через 5 минут после родов – 8 [8;8,3] баллов и 8 [8;8] баллов. Подавляющее большинство новорожденных в обеих подгруппах родились с показателями физиологической нормы – 50/62 (96,2%) и 9/10 (90%) соответственно. Патология новорожденных была выявлена у 2/52 (3,8%) и 1/10 (10%) детей: внутриутробная пневмония вирусной этиологии в сочетании с гипотрофией плода – 1/3 (33,3%) и перинатальная энцефалопатия - 2/3 (66,7%). Вакцинацию БЦЖ получили - 52/52 (100%) и 9/10 (90%) новорожденных; в одном случае было рекомендовано отсрочить время вакцинации в связи с гипотрофией плода.

Грудное вскармливание чаще разрешали женщинам с впервые выявленным ТОД в отличие от таковых с рецидивом ТОД - 45/52 (86,5%) и 5/10 (50%) ($p \leq 0,02$) соответственно. Грудное вскармливание было запрещено 5/10 (50%) пациенткам с рецидивом ТОД и 7/52 (13,5%) ($p \leq 0,02$) соответственно. Данных о состоянии здоровья детей после выписки из родильного дома нет.

Изучены патогенетические механизмы взаимного влияния активной туберкулезной инфекции и беременности, изучена возможность реализации репродуктивной функции при системном инфекционном процессе в экспериментальном исследовании на самках мышей BALB/c.

По данным микробиологического исследования гомогената легких через 30 дней после инфицирования *Mtb* бактериальная нагрузка у самок мышей 1-ой и 2-ой групп составила 5.79 ± 0.11 КОЕ; через 60 дней после инфицирования и 30 дней после скрещивания - 6.20 ± 0.60 КОЕ и 6.04 ± 0.52 КОЕ, без статистически значимых различий. Микробиологическое исследование гомогената селезенки через 30 дней после инфицирования *Mtb* бактериологическую нагрузку у самок мышей 1-ой и 2-ой групп составила - 3.22 ± 0.09 КОЕ; через 60 дней после инфицирования и 30 дней после скрещивания - 4.21 ± 0.12 КОЕ и 4.03 ± 0.10 КОЕ, без статистически значимых различий.

Проведено морфологическое исследование легочной ткани у самок BALB/c из 1-ой и 2-ой групп через 60 дней после скрещивания (1-ая группа после родов, 2-ая группа – одновременно с 1-ой группой). У самок мышей 1-ой группы через 60 дней после заражения *M. tuberculosis* и 30 дней после родов регистрировали сливающиеся лимфоидные инфильтраты в ткани легкого со скоплением в части просветов альвеол пенистых макрофагов. Объем поражения легких варьировал от 21,5% до 50,3%; средняя доля поражения легких составила 37,9%. У самок мышей 2-ой группы через 60 дней после заражения *M. tuberculosis* регистрировали сливающиеся лимфоидные инфильтраты в ткани легкого со скоплением в части просветов альвеол пенистых макрофагов. Объем поражения легких варьировал от 25% до 51%; средняя доля поражения легких составила 38,9%.

Проведена оценка иммунологических тестов (ГЗТ и ДСТ) у самок мышей линии BALB/c из 1-ой, 2-ой и 3-ей групп ($n=40$). Оценка иммунологических тестов у самок мышей 1-ой группы показала статистически значимое снижение реакции на ГЗТ с увеличением срока беременности – с $0,26 \pm 0,07$ мм до $0,11 \pm 0,2$ мм ($p \leq 0,05$), что свидетельствовало о развитии иммуносупрессии в связи с сочетанием туберкулеза и беременности, которая сохранялась через 30 дней после родов – $0,11 \pm 0,09$ мм. Напротив, показатели ДСТ на 1-ый и 15-ый день беременности, а также в послеродовом периоде статистически значимо не различались – $0,12 \pm 0,12$ мм, $0,13 \pm 0,1$ мм и $0,14 \pm 0,10$ мм. У самок мышей 2-ой группы показатели ГЗТ и ДСТ в эти же временные интервалы не имели статистически значимых различий – $0,19 \pm 0,09$ мм, $0,2 \pm 0,04$ и $0,14 \pm 0,08$ мм соответственно; $0,12 \pm 0,12$ мм, $0,06 \pm 0,04$ мм и $0,07 \pm 0,09$ мм соответственно.

Проведенное исследование показало отсутствие влияния беременности и родов на течение туберкулеза у самок мышей BALB/c при аэрозольном инфицировании *M. tuberculosis*.

Однако, у самок мышей с сочетанием туберкулеза и беременности формируется иммуносупрессия, которая сохраняется через 30 дней после родов, что подтверждается иммунологическим тестом – ГЗТ (гиперчувствительностью замедленного типа на туберкулин очищенный ППД-Л-2).

Изучение показателей вагинальной микробиоты у самок мышей BALB/c показало наличие нормоценоза до скрещивания и формирование умеренного дисбиоза во время беременности, независимо от наличия или отсутствия туберкулеза. У интактных самок мышей после родов регистрировали постепенное развитие нормоценоза в слизистой генитального тракта. У самок мышей с сочетанием туберкулеза и беременности через 30 дней после родов наблюдали тенденцию к формированию нормоценоза вагинальной микробиоты, но через 60 дней после родов вновь регистрировали развитие умеренного дисбиоза. Наиболее неблагоприятные показатели регистрировали у не беременных самок мышей, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis*: с увеличением длительности инфицирования формировался дисбаланс вагинальной микрофлоры, имеющий устойчивый характер. Для оценки состояния вагинальной микробиоты а качестве наиболее чувствительных маркеров, демонстрирующих сдвиг в сторону дисбиоза явились: *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Lachnobacterium spp.* + *Clostridium spp.*, *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

Оценка влияния туберкулеза на реализацию репродуктивной функции у самок мышей BALB/c при аэрозольном инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* показала, что у самок мышей BALB/c, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* роды произошли через 29 [22;38] дней после скрещивания, в отличие от интактных самок мышей - 24 [21;34] ($p \leq 0,03$) соответственно. Подсчет количества новорожденных мышат у каждой родившей самки в обеих группах показал статистически значимо меньший размер приплода у самок, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* (1-ой группы) в отличие от интактных самок (2-ой группы) - 3 [2; 3] мышат и 4 [4; 5] мышат ($p \leq 0,001$) соответственно (рисунок 12).

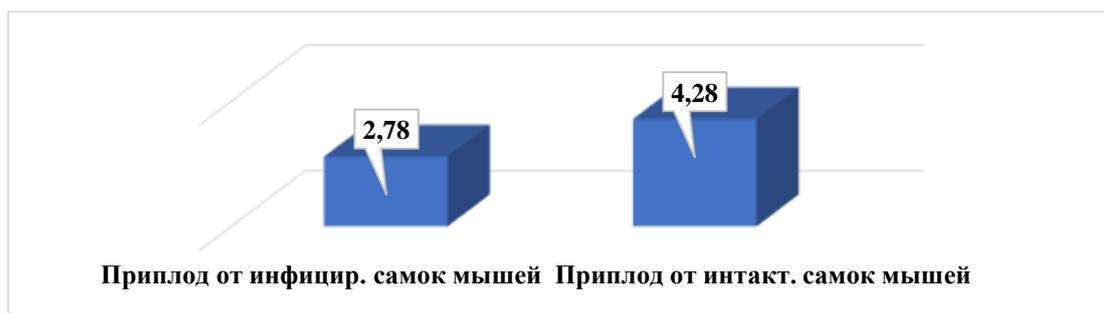


Рисунок 12 – Реализация репродуктивной функции (количество новорожденных мышат) у самок мышей BALB/c 1-ой и 3-ей групп в модели экспериментального туберкулеза

Проведенное экспериментальное исследование показало отсутствие влияния беременности и родов на течение туберкулеза у самок мышей BALB/c при аэрозольном инфицировании *M. tuberculosis*. Установлено отрицательное влияние туберкулезной инфекции

на фертильность больных туберкулезом самок мышей BALB/c в виде более длительного времени от скрещивания до родов и меньшего размера приплода. Сниженная репродуктивная функция в ответ на действие системного инфекционного процесса сопровождалась развитием иммуносупрессии, подтвержденной иммунологическим тестом – ГЗТ (гиперчувствительностью замедленного типа на туберкулин очищенный ППД-Л-2) и формированием дисбиоза в слизистой генитального тракта во время беременности и послеродовом периоде.

В результате проведенного исследования была сформирована клиничко - экспериментальная концепция: активная туберкулезная инфекция как системный инфекционный процесс обладает негативным действием на состояние репродуктивной системы. В клинической практике женщины,отягощенные социальными и фертильными факторами (отсутствие постоянной работы со стабильным финансовым доходом, отказ от регулярной диспансеризации, безответственное репродуктивное поведение в виде незащищенной контрацепцией половой жизни), формируют группу риска по незапланированной беременности и несвоевременному выявлению туберкулеза органов дыхания. Однако при своевременном выявлении ТОД, приверженности к лечению, оптимально подобранной химиотерапии с учетом данных лекарственной чувствительности возбудителя возможно добиться: высокой эффективности лечения туберкулеза в виде купирования клинической симптоматики, прекращения бактериовыделения, закрытия полостей распада в легких.

Оптимизированный алгоритм прегравидарной подготовки женщин репродуктивного возраста с впервые выявленным и рецидивом туберкулеза органов дыхания с учетом выявленного сочетания неблагоприятных социальных, фертильных факторов и мультидисциплинарного подхода к ведению беременных позволяет снизить частоты акушерских осложнений во время беременности, родов, послеродовом периоде и добиться благоприятных перинатальных исходов.

Женщинам с сочетанием «социальные факторы/фертильные факторы/туберкулез органов дыхания» необходимо рационально подбирать методы контрацепции с учетом возраста, репродуктивных установок, количества половых партнеров, соматического и фертильного здоровья для предотвращения не желанной беременности и проходить оптимизированную прегравидарную подготовку для возможности в будущем обрести желанную беременность и безопасное материнство.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у пациенток с ТОД во время беременности и послеродовом периоде, также, как и у небеременных женщин среди регистрационных форм туберкулеза преобладает впервые выявленный процесс по сравнению с рецидивом заболевания - 76,8% и 23,2% ($p \leq 0,001$); 80,5% и 19,5% ($p \leq 0,0002$) соответственно, с большой долей поздних рецидивов - 63,2% и 25,0%, соответственно ($p = 0,041$) и более длительным временным интервалом их выявления 12 [13-104] и 4 [24-30] месяца ($p \leq 0,05$).

2. Особенности течения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у женщин во время беременности и послеродовом периоде в сравнении с небеременными является: пассивное выявление - 66,7% и 40,9%, соответственно ($p = 0,004$), сопоставимые клинические формы туберкулеза, с преобладанием инфильтративной - 33,3% и 33,3%, туберкулем - 36,5% и 40,9%, распространенное поражение в пределах обоих легких - 20,6% и 4,5%, соответственно ($p = 0,006$), с формированием полостей распада - 57,1% и 36,4% ($p = 0,004$), наличием осложнений - 33,3% и 15,2%, соответственно ($p = 0,02$), большей долей пре-ШЛУ МБТ (40%).

3. Течение рецидива ТОД у женщин во время беременности и послеродовом периоде по сравнению с небеременными отличалось преобладанием сочетанных клинических синдромов - 94,7% и 31,3% ($p < 0,001$), сопоставимыми клиническими формами туберкулеза с преобладанием кавернозной - 42,1% и 31,3% и туберкулем - 42,1% и 31,3%,

4. Эффективность комплексного лечения ТОД у женщин при впервые выявленном процессе и при рецидиве заболевания во время беременности и послеродовом периоде была сопоставима с эффективностью лечения небеременных: прекращение бактериовыделения достигнуто в 100%, однако временной интервал, затраченный на абациллирование, у женщин с сочетанием ТОД и беременности в отличие от небеременных был статистически значимо длиннее при впервые выявленном ТОД - 2 [2;4,3] мес. и 1 [1;1,5] ($p \leq 0,001$); при рецидиве ТОД длиннее, но без статистически значимой разницы - 1,5 [1;2,8] мес. и 1 [1;3]. Закрытие полостей распада было достигнуто у всех пациенток, как при впервые выявленном ТОД с наличием беременности и без беременности - 88,9% и 91,7%, соответственно, так и при рецидиве ТОД - 83,3% и 81,8%, соответственно, $p > 0,05$.

5. Установлена высокая частота сочетанного применения химиотерапии и оперативного лечения при ТОД у женщин в послеродовом периоде, которая была сопоставима с частотой его применения у небеременных, как при впервые выявленном процессе - 52,4% и 68,8%, так и при рецидиве ТОД - 42,1% и 68,8%. Доля сегментарных резекций легкого при впервые выявленном ТОД у беременных была меньше, чем у небеременных: 60,0% и 84,6%, соответственно ($p < 0,018$).

6. У беременных с туберкулезом органов дыхания регистрировали акушерские осложнения в 30,6%, преимущественно при рецидиве ТОД - 80% против 21,2% у пациенток с впервые выявленным ТОД ($p \leq 0,001$). У всех пациенток с впервые выявленным ТОД роды произошли в срок в отличие от пациенток с рецидивом ТОД - 100% и 70% ($p \leq 0,001$) соответственно. Благоприятные перинатальные исходы имели место как у женщин с впервые выявленным, так и с рецидивом ТОД - 96,2% и 90,0%, соответственно.

7. Установлено, что у женщин репродуктивного возраста при сочетании неблагоприятных социальных и фертильных факторов (отсутствие ежегодной диспансеризации и постоянной работы (ОШ=2,0 [95% ДИ 1,1-3,7]), безответственное репродуктивное поведение в виде незащищенной контрацепцией половой жизни (ОШ=10,6 [95% ДИ 5,1-21,9]), риск незапланированной беременности повышается в 3,5 раза [95% ДИ 1,5-8,3]. В результате выявления туберкулеза органов дыхания наблюдается в 2,5 раза чаще после родов - 70% против 30% выявления во время беременности ($p \leq 0,001$).

8. В экспериментальном исследовании установлено отрицательное влияние туберкулезной инфекции на фертильность больных туберкулезом самок мышей BALB/c: более длительное время от скрещивания до родов - 29 [22;38] дней ($p \leq 0,03$), меньший размер приплода - 3 [2; 3] мышат ($p \leq 0,001$), формирование дисбиоза в слизистой генитального тракта во время беременности и послеродовом периоде.

9. Оптимизированный алгоритм прегравидарной подготовки женщин репродуктивного возраста с впервые выявленным и рецидивом туберкулеза органов дыхания с учетом выявленного сочетания неблагоприятных социальных, фертильных факторов и мультидисциплинарного подхода к ведению беременных позволяет снизить частоту акушерских осложнений в родах до 3,8% и 10%, соответственно, в послеродовом периоде до 15,4% и 10%, а также достичь благоприятных перинатальных исходов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Фтизиатру в процессе лечения женщин репродуктивного возраста необходимо учитывать наличие неблагоприятных социальных и фертильных факторов (отсутствие постоянной работы, стабильного финансового дохода, отказ от регулярной диспансеризации, безответственное репродуктивное поведение в виде незащищенной контрацепцией половой жизни), относить данных пациенток к группе риска по незапланированной беременности и своевременно направлять на консультацию к акушеру – гинекологу для решения вопроса об оптимальном методе контрацепции и длительности его применения.

2. Фтизиатрам и акушерам – гинекологам при ведении женщин с туберкулезом органов дыхания и беременности необходимо информировать о возможности сохранения беременности и эффективности комплексного лечения с безопасностью для плода при условии проведения противотуберкулезной терапии после 12 недель гестационного срока.

3. При решении вопроса о планировании беременности у женщины с туберкулезом органов дыхания в анамнезе необходимо проводить комплексное обследование для исключения рецидива туберкулеза и определения активности остаточных посттуберкулезных изменений.

4. При наличии нежеланной беременности у женщины, имевшей в анамнезе туберкулез органов дыхания, врачам фтизиатрам необходимо после прерывания беременности своевременно проводить мероприятия по профилактике рецидива туберкулеза органов дыхания, независимо от срока давности перенесенного туберкулеза.

5. Врачам акушерам – гинекологам при обращении за консультативной помощью женщин репродуктивного возраста с наличием неблагоприятных социальных и фертильных

факторов необходимо объяснять необходимость рациональной контрацепции с учетом возраста, репродуктивных установок, количества половых партнеров, соматического и репродуктивного здоровья.

6. Врачам акушерам – гинекологам и фтизиатрам при обращении женщин репродуктивного возраста с туберкулезом органов дыхания в анамнезе, для планирования желанной беременности необходимо проводить оптимизированную прегравидарную подготовку с учетом особенностей течения, эффективности лечения впервые выявленного и рецидива туберкулеза органов дыхания.

7. При ведении пациенток с сочетанием туберкулеза органов дыхания и беременности для снижения частоты акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов необходимо применять мультидисциплинарный подход с участием фтизиатра, акушера-гинеколога, инфекциониста.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Каюкова С.И., Улюмджиева В.А., Евсеева Н.И., Дудко А.Ю., Карпина Н.Л. Туберкулез и беременность: эффективность лечения и перинатальные исходы // Вестник ЦНИИТ. – 2019. – Специальный выпуск, №2. - С. 38-39. doi: 10.7868/S2587667819060153.

2. Каюкова С.И., Карпина Н.Л., Евсеева Н.И., Лулуева Ж.С., Улюмджиева В.А., Эргешов А.Э. Микробиом человека: от простого к сложному // Вестник ЦНИИТ. – 2020. - №2. – С. 48-49. DOI: 10.7868/S2587667820060199.

3. Kayukova SI, Lulueva ZS, Karpina NL, Ulumdzhieva VA, Sterzhanova NV and Nikonenko BV. Changes of Microbiota and Inflammation Index in the Genital Tract Mucosa of Women with Respiratory Tuberculosis during Chemotherapy // Clinical Case Reports International. – 2022. – Vol.6. – P. 1-3.

4. Каюкова С.И., Улюмджиева В.А., Карпина Н.Л. Туберкулез и беременность: современный взгляд на проблему // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. – 2022. - Выпуск 20 (№3-4). – С. 90-91.

5. Каюкова С.И., Улюмджиева В.А., Идрисова Л.С., Карпина Н.Л. Особенности течения и лечения туберкулеза органов дыхания у женщин во время беременности и послеродовом периоде. Перинатальные исходы // Туберкулез и болезни легких – 2023. – Т.101, №5. – С. 36-44. - doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-36-44.

6. Каюкова С.И., Карпина Н.Л., Улюмджиева В.А., Семенова Л.А., Донников А.Е., Бочарова И.В., Никоненко Б.В. Влияние экспериментального туберкулёза на фертильность самок мышей BALB/c // Бюллетень экспериментальной медицины. – 2024. – Т.177, №2. – С. 2-6. - doi: 10.47056/0365-9615-2024-177-2

7. Каюкова С.И., Улюмджиева В.А., Кулакова Е.В., Никоненко Б.В., Фортигина Ю.А., Щелькалина С.П., Карпина Н.Л. Туберкулез, фертильность и беременность: клиничко – экспериментальные аспекты // Акушерство и гинекология. – 2025. – №6 – С. 131-139. - <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2025.91>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АМГ – антимюллеров гормон
АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
БЦЖ – вакцина против туберкулеза, приготовленная из штамма ослабленной живой туберкулезной палочки
ВАТС – видеоассистированная торакоскопия
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВМС – внутриматочная спираль
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа
ДИ - доверительный интервал
ДНК МБТ – дезоксирибонуклеиновая кислота микобактерий туберкулеза
ИП - искусственный пневмоперитонеум
КББ - клапанная бронхоблокация
КОЕ – колониеобразующая единица
КУМ – кислотоустойчивые микроорганизмы
ЛУ – лекарственная устойчивость
ЛЧ – лекарственная чувствительность
МБТ – микобактерии туберкулеза
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография
ОГК – органы грудной клетки
ОЛ - оперативное лечение
ПТД – противотуберкулезный диспансер
ПТП – противотуберкулезный препарат
ПТТ – противотуберкулезная терапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РХТ – режим химиотерапии
ТОД – туберкулез органов дыхания
ХТ - химиотерапия
Пре-ШЛУ – пре-широкая лекарственная устойчивость
ЭКО-ЭТ – экстракорпоральное оплодотворение – перенос эмбриона
2ТЕ ППД-Л – очищенный туберкулин в стандартном разведении
CFU – динамика бактериальной нагрузки
FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
GLP – надлежащая лабораторная практика
IACUC – план реагирования на чрезвычайные ситуации лабораторных животных
INH Office of Laboratory Animal (OLAW) – подразделение лабораторных животных Национального института здоровья США