

*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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
д.м.н., профессор А.Э. Эргешов  
д.м.н., С.И. Каюкова

Москва, 2021г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5-12</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>13-38</b>
1.1. Особенности течения туберкулеза органов дыхания у женщин фертильного возраста, взаимосвязь с нарушениями в репродуктивной системе.....	13-17
1.2. Влияние химиотерапии туберкулеза на развитие нежелательных явлений; нарушение микробиоценоза.....	17-23
1.3. Вагинальный дисбиоз: влияние внешних факторов, проблемы диагностики, применение молекулярно – генетических методов в оценке микробиоты слизистой генитального тракта.....	23-29
1.4. Оценка локального иммунитета в слизистой генитального тракта; диагностическая значимость про- и противовоспалительных цитокинов.....	29-33
1.5. Лечение и профилактика системных и локальных дисбиозов.....	34-38
<b>ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>39-51</b>
2.1. Характеристика клинического материала, дизайн клинического исследования.....	39-41
2.2. Методы исследования клинических данных.....	42-46
2.3. Методы лечения вагинальных дисбиозов.....	47-49
2.4. Статистическая обработка полученных результатов.....	49-51
<b>ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.....</b>	<b>52-87</b>
3.1. Клинические формы туберкулеза органов дыхания, частота бактериовыделения, лекарственной устойчивости возбудителя и деструкции легочной ткани у женщин фертильного возраста.....	52-57

3.2. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания, нежелательные явления, применение хирургического лечения у пациенток репродуктивного возраста.....	<b>57-61</b>
3.3. Эффективность лечения туберкулеза органов дыхания у пациенток фертильного возраста (динамика клинических, рентгенологических, микробиологических, лабораторных показателей).....	<b>61-67</b>
<b>ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ, АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ мРНК ГЕНОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И ИНДЕКСА ВОСПАЛЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В ПРОЦЕССЕ МОНИТОРИНГА ХИМИОТЕРАПИИ.....</b>	<b>68-87</b>
4.1. Особенности гинекологического статуса пациенток 1-ой и 2-ой групп ....	<b>68-71</b>
4.2. Динамика количественных изменений (г/э) и доли симбионтов (%) в вагинальной микробиоте; микроскопическая характеристика вагинального биотопа у женщин, больных туберкулезом органов дыхания до, через 60 и 150 дней химиотерапии.....	<b>71-80</b>
4.3. Динамика экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета (IL1 $\beta$ , IL10, IL18, TNF $\alpha$ , TLR4, GATA3, CD68, B2M) и индекса воспаления в слизистой генитального тракта у женщин, больных туберкулезом органов дыхания до, через 60 и 150 дней химиотерапии.....	<b>81-83</b>
4.4. Сопоставление между частотой нежелательных явлений и вагинальных дисбиозов; корреляция между количеством лактобацилл, ОБМ; долей лактобацилл, УПМ (%) и индексом воспаления в слизистой генитального тракта у пациенток с туберкулезом органов дыхания до, через 60 и 150 дней химиотерапии.....	<b>83-87</b>
<b>ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>88-96</b>
5.1. Концепция развития вагинальных дисбиозов в слизистой генитального тракта у фертильных женщин, больных туберкулезом органов дыхания на фоне химиотерапии.....	<b>88-94</b>

5.2. Разработка лечебно - диагностического алгоритма выявления и коррекции вагинальных дисбиозов у фертильных женщин, больных туберкулезом органов дыхания в процессе мониторинга химиотерапии.....	94-96
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>97-111</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>112-113</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>114</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>115</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>116-139</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>140-141</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы 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 оказывать 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; Efares B., Sidibé I.S., Erregad F., Hammam 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.B., 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 (профиля экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета - IL1 $\beta$ , IL10, IL18, TNF $\alpha$ , 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 $\beta$ , IL10, IL18, TNF $\alpha$ , TLR4, GATA3, CD68, B2M), что позволяет своевременно провести индивидуализированное лечение.

Разработаны научно – обоснованные алгоритмы с применением инновационных диагностических тест-систем «Фемофлор» и «ИммуноКвантэкс С\V», 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

**Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ учреждения.**

Диссертационная работа является частью фундаментальной темы НИР ФБГНУ «ЦНИИТ» 0515-2015-0015 РК АААА-А16-116032560085-5 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом».

### **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.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### **1.1. Особенности течения туберкулеза органов дыхания у женщин фертильного возраста, взаимосвязь с нарушениями в репродуктивной системе**

Одним из важнейших факторов, влияющих на соматическое и репродуктивное здоровье фертильных женщин, является инфекционная патология, в структуре которой особенное место занимает туберкулез. Ежегодно в мире более 900 млн. женщин инфицируются микобактериями туберкулеза, 2,5 млн. женщин страдают впервые выявленным туберкулезом, 1 млн. женщин умирают от туберкулеза [Нечаева О.Б., Михайлова Ю.В., Самарина Е.А., 2016; Великая О.В., Акулова А.В., Каюкова С.И., 2017]. Пик заболеваемости туберкулезом у женщин приходится на репродуктивный возраст. Исследования ряда авторов указывают на то, что фертильные женщины имеют для этого ряд предпосылок: беременность, роды и грудное вскармливание, гормональная контрацепция, метаболические нарушения, коморбидные состояния, социальные факторы [Horton, K.C., 2016; Chersich, V.F., 2017; Perumal, R., 2018].

Эпидемиологическими особенностями туберкулеза органов дыхания у фертильных женщин являются несвоевременность выявления и лечения туберкулезного процесса, достаточно часто из-за наличия беременности (независимо от ее исхода), родов, послеродового периода и лактации. Как правило, туберкулез у женщин репродуктивного возраста выявляется при наличии клинических жалоб или в течение 1-2 лет после родов [Насиридинова Ж.М., Мусуралиев М.С., 2016; Борисова М.И., Сулейманова Т.Р., 2016; Нестеренко А.В., Зимина В.Н., Белобородова Е.Н., Карпина Н.Л., Каюкова С.И., 2018]. При этом преобладают запущенные, распространенные, деструктивные формы, с высокой частотой бактериовыделения и наличием лекарственной устойчивости к МБТ [Raznatovska O.M., Shalmin O.S., 2019; Соцкий П.О., Геворкян Л.Г., Соцкая О.Л., Сафарян М.Д., 2020].

Вне беременности у женщин активного репродуктивного возраста туберкулез может реализовываться, как в виде малых, ограниченных форм, так и в виде распространенных, деструктивных процессов, с бактериовыделением и высокой частотой лекарственной устойчивости [Разина А.Ю., 2018; Скрыгина Е.М., Солонко И.И., 2019]. При этом в развитии и течении туберкулезного процесса большое значение имеют социальные факторы.

Выявление туберкулеза среди социально незащищенных женщин в возрасте 18-44 лет значительно выше, чем среди женщин с наличием постоянной работы и стабильного дохода [Русановская Г.Ф., 2018]. Установлено значение таких социальных аспектов, как: неудовлетворительные жилищные условия, низкий материальный достаток, ненормированный рабочий день, низкий уровень гигиенических знаний и медицинской активности, асоциальные привычки. Сложившаяся ситуация обуславливает низкие ресурсы для сохранения и восстановления как соматического, так и репродуктивного здоровья [Амирова З.Р., Малосиева В.М., Сатуева Э.Я., 2017; Тлепсерукова С.А., 2018].

Туберкулезная инфекция оказывает влияние на женское репродуктивное здоровье в виде развития генитального туберкулеза или гинекологической патологии неспецифической этиологии (нарушение менструального цикла, воспалительные заболевания органов малого таза) [Захарова О.В., Диомидова В.Н., 2016; Лещенко О.Я., Маланова А.Б., Аталян А.В., 2018; Клинышкова Т.В., Яковлева А.А., 2018]. У женщин, больных легочным и генитальным туберкулезом легких наблюдаются гормональные нарушения в виде снижения показателей фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, прогестерона; повышение уровня кортизола и пролактина [Чупракова Л.Б., Охотина Т.Н., Жамлиханова С.С., Еленкина Ж.В., Чернышов В.В., 2018; Глазкина Е.И., 2018]. Антигонадотропный эффект туберкулезной инфекции клинически реализуется в виде гипоменореи и аменореи [Каюкова С.И., 2016; Диомидова В.Н., Захарова О.В., Возякова Т.Р., Чупракова Л.Б., Еленкина Ж.В., Сиordia А.А., 2017]. Кроме того, нарушение менструального цикла может происходить за счет поражения эндометрия. При длительно текущих,

рецидивирующих процессах возможно формирование тонкого эндометрия, внутриматочных синехий, что также способствует развитию вторичной аменореи, связанной с туберкулезом [E. Subramani, M. Jothiramajayam, M. Dutta, D. Chakravorty, M. Joshi, S. Srivastava, A. Mukherjee, C. Datta Ray, B.N. Chakravarty, K. Chaudhury, 2017; Соцкий П.О., Сафарян М.Д., Соцкая О.Л., 2018; Лещенко О.Я., Маланова А.Б., 2019]

Активный туберкулез органов дыхания со склонностью к деструкции и диссеминации МБТ может явиться причиной развития воспалительных заболеваний женской половой системы. Подавляющее большинство исследователей приводят данные о частоте и особенностях туберкулезного поражения вульвы, шейки матки, эндометрия, маточных труб и яичников [Jai Bhagwan Sharma, Jayaramaiah Sneha, Urvashi B. Singh, Sunesh Kumar, Kallol Kumar Roy, Neeta Singh, Sona Dharmendra, Perumal Vanamail, 2016; G. Angeline Grace, D. Bella Devaleenal, and Mohan Natrajan, 2017; Tono Djuwantono, Wiryawan Permadi, Leri Septiani, Ahmad Faried, 2017]. Увеличение циркуляции МБТ, гормональная активность женских половых органов в репродуктивном возрасте объясняет уязвимость половой системы к этой инфекции. Мочеполовой тракт является основной мишенью гематогенных инфекций и является наиболее распространенной локализацией внелегочного туберкулеза, составляющей около трети в его структуре [A. G. Radhika, Sruthi Bhaskaran, Namita Saran, Sunil Gupta & Gita Radhakrishnan, 2016; R. Parvez A. P. Sugunan, P. Vijayachari, S. P. Burma, A. Mandal, M. K. Saha, W. A. Shah, 2017; Xi Lu Chunmeng, Li Wangping, Li Xiaoheng Long, Yanfeng Fang, Ruilin Sun, Faguang Jin, Enqing Fu, Yonghong Xie., 2019].

Чаще всего туберкулез женских половых органов имеет бессимптомное течение, и единственной жалобой является бесплодие [B. Usharani, M. Muthuraj, B. Radhakrishnan, Jothi Bobly James, S. Govindarajan and K.V. Raman, 2016; Jai Bhagwan Sharma, 2016; Chaman-Ara Kefayat, Bahrami Mohammad Amin, Bahrami Elham, Bahrami Sima, Bahrami Mohammad Nabi, Moosazadeh Mahmood, Barati Omid, 2016; Boubacar Efared, Ibrahim S Sidibé, Fatimazahra Erregad, Nawal Hammas, Laila Chbani, Hinde El Fatemi, 2019]. Туберкулезное поражение половых органов у женщин

приводит к обструкции маточных труб, развитию эндометрита с его очаговой или диффузной атрофией, нарушению овуляции в яичниках, что способствует в последующем отсутствию фертильности и невынашиванию беременности [Abira Datta, Anjana Ray Chaudhuri, Siddhartha Chatterjee, Rajib Gon Chowdhury, Basudev Bhattacharya, 2018; P. R. Jirge, S. M. Chougule, A. Keni, S. Kumar, D. Modi, 2018; Jai Bhagwan Sharma, 2019]. Генитальный туберкулез нередко сочетается с другими формами специфического процесса: почек и мочевого пузыря, кишечника, органов дыхания, лимфатических узлов [Jai Bhagwan Sharma, 2016; Varun N, Baliyan S., 2018; Alexandra Wagner, Ruža Arsenić, Matthias David, Jalid Sehouli, Domagoj Vidosavljević, Irena Rohr.]. При этом сочетание нескольких локализаций туберкулеза может сопровождаться развитием перитонита и асцита [Y.M. Malaa, Ruchi Prasad, Nilanchali Singhc, C.P. Bawejad, Reva Tripathie, Niharika Yedlaf, 2018; Promod K Mehta & Ekta Kamra, 2020].

Вероятность наступления физиологичной беременности у больных генитальным туберкулезом крайне низка даже после полного курса лечения туберкулеза и регистрируется в 7-19% случаев [Mary Louise Fowler & Shruthi Mahalingaiah, 2019; 53. Rustem F Baikееv, Lyudmila N Nefedova, 2019]. Поэтому для многих пациентов, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбрионов остаются единственным вариантом для успешной беременности. По данным некоторых исследователей вероятность успеха таких процедур после перенесенного туберкулеза маточных труб отмечают не более, чем в 30% случаев, чаще с благоприятными перинатальными исходами (4,2-30,7%); реже с развитием внематочной беременности (3,3-10%) [Jai B Sharma, Sona Dharmendra, Shefali Agarwal, Eshani Sharma, 2016; Xiaoling Zhang, Ren Zhuxiao, Fang Xu, 2018; Wenrong Dai, Linna Ma, Yurong Cao, Di Wu, Ting Yu & Jun Zhai, 2019]. У женщин с наличием внутриматочных синехий применение репродуктивных технологий, как правило, не приносит желаемых результатов [Manou Irmina Saramba1 and Dongchi Zhao, 2016; Elisabetta Venturini, Carlotta Montagnani, Antonio Boldrini, Elena Chiappini, Maurizio de Martino, Luisa Galli, 2019; Li-Juan Fan, Ting-Ting Ma, Shan Liu, Yun Qi, 2020]. Латентный туберкулез женских половых органов также может быть

причиной неудачных попыток ЭКО, если своевременно не были проведены диагностика и лечение болезни [Jai Bhagwan Sharma, GaJayaramaiah Sneha, Urvashi B. Singh, Sunesh Kumar, Kallol Kumar Roy, Neeta Singh, Sona Dharmendra, Perumal Vanamail, 2016; P. R. Jirge, S. M. Chougule, A. Keni, S. Kumar, D. Modi, 2018; Atreyee Sarkar, 2019].

Таким образом, высокие показатели заболеваемости туберкулезом среди женщин фертильного возраста и ежегодный рост случаев туберкулеза у женщин во время беременности и послеродовом периоде определяют чрезвычайную актуальность этой проблемы.

## **1.2. Влияние химиотерапии туберкулеза на развитие нежелательных явлений; нарушение микробиоценоза слизистых**

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) одним из компонентов стратегии борьбы с туберкулезом обозначила стандартную контролируемую химиотерапию [Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. – Всемирная организация здравоохранения, 2015; WHO Recommends Rapid Test, Shorter Drug Regimen for MDR-TB, 2016].

Особенностью противотуберкулезного лечения является длительное применение оптимальной комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение МБТ (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме пациентки (бактерицидный эффект) [WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2019].

Существуют противотуберкулезные препараты 1-го ряда, основные (препараты выбора для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительными микобактериями); противотуберкулезные препараты 2-го ряда, резервные (препараты выбора для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий) и препараты 3-го ряда – другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза в особых ситуациях [Narges Alipanah, Leah Jarlsberg, Cecily Miller, Nguyen Nhat Linh, Dennis Falzon, Ernesto Jaramillo, Payam Nahid, 2018; Simon Tiberi, Nelitadu Plessis, Gerhard Walzl, Michael JVjecha, Martin Rao, Francine

Ntoumi, Sayoki Mfinanga, Nathan Kapata, Peter Mwaba, Timothy Hugh, Giuseppe Ippolito, Giovanni Battista Migliori, Markus J. Maeurer, Alimuddin Zumla, 2018]. Вопрос о побочных действиях противотуберкулезных препаратов является частью общей проблемы активной терапии туберкулеза [Wu Shanshan, Zhang Yuelun, Sun, Chen Mingting, Zhou Lin, Wang Ni, Zhan Siyan, 2016; Manpreet Kaur, Tarun Garg & R. K. Narang, 2016; Tae Won Yang, Hyun Oh Park, Ha Nee Jang, Jun Ho Yang, Sung Hwan Kim, Seong Ho Moon, Joung Hun Byun, Chung Eun Lee, Jong Woo Kim, Dong Hun Kang, 2017]. В условиях современной химиотерапии обычно используются не менее 4-х противотуберкулезных препаратов (ПТП). Количество и длительность применения ПТП может увеличиваться при наличии МЛУ, ШЛУ возбудителя туберкулеза [Payam Nahid, Susan E. Dorman, Narges Alipanah, Pennan M. Barry, Jan L. Brozek, Adithya Cattamanchi, Lelia H. Chaisson, Richard E. Chaisson, Charles L. Daley, Malgosia Grzemska, 2016; WHO treatment guidelines for isoniazidresistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2018; Timothy R. Sterling Gibril Njie Dominik Zenner David L. Cohn Randall Reves Amina Ahmed Dick Menzies C. Robert Horsburgh Jr. Charles M. Crane Marcos Burgos Philip LoBue, 2020]. Широкое использование этих режимов химиотерапии является серьезным фактором воздействия антибактериальных препаратов не только на МБТ, но и на микробиом всех слизистых человеческого организма. Многочисленные исследования, посвященные этой проблеме, демонстрируют воздействие туберкулезной инфекции и химиотерапии, прежде всего, на кишечную микробиоту. Установлено незначительное снижение разнообразия кишечной флоры (в основном, за счет представителей рода *Bacteroides*) при наличии активного туберкулеза органов дыхания (ТОД) Напротив, противотуберкулезная терапия вызывает быстрые и значительные изменения в структуре микробного сообщества кишечника: значительное снижение представителей рода *Clostridiales* типа *Firmicutes*, увеличение числа симбионтов рода *Bacteroides*, включая *Bacteroides* OTU230 и *Bacteroides fragilis*, а также представителей семейства *Erysipelotrichaceae* типа *Firmicutes* [Hu Yongfeng, Yang

Qianting, Liu Bo, Dong Jie, Sun Lilian, Zhu Yafang, Su Haoxiang, Yang Jian, Yang Fan, Chen Xinchun, Jin Qi, 2019].

Состав кишечного микробиома может определяться многими факторами на протяжении всей жизни, но становится все более очевидным, что при отсутствии воздействия антибиотиков он остается относительно стабильным. В таксономическом составе кишечной микробиоты человека преобладают *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, несколько более низкие уровни *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, а также небольшие, но важные типы, такие как *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria* и *Euryarchaeota* [Sivaranjani Namasivayam, Mamoudou Maiga, Wuxing Yuan, Vishal Thovarai, Diego L. Costa, Lara R. Mittereder, Matthew F. Wiperman, Michael S. Glickman, Amiran Dzutsev, Giorgio Trinchieri, 2017; Jinyu Wang, Ke Xiong, Shanliang Zhao, Chao Zhang, Jianwen Zhang, Lei Xu, Aiguo Ma, 2020]. В клинических исследованиях кишечного микробиома с помощью секвенирования 16S рДНК и метагеномной ДНК, в течение 6-ти месяцев химиотерапии туберкулеза не выявлено нарушение общего разнообразия, но обнаружено резкое истощение множества иммунологически значимых комменсальных бактерий. При этом нарушение кишечного микробиома сохраняется даже спустя 1-1,2 года после окончания противотуберкулезной терапии [Matthew F. Wiperman, Daniel W. Fitzgerald, Marc Antoine Jean Juste, Ying Taur, Sivaranjani Namasivayam, Alan Sher, James M. Bean, Vanni Vucci, 2017]. При длительном применении противотуберкулезных препаратов неизбежно развивается дисбаланс микробиоты кишечника. Многочисленными исследованиями доказано, что на фоне противотуберкулезной терапии у 80-90% пациентов развивается дефицит бифидобактерий, что создает условия для размножения дрожжеподобных грибов рода *Candida* [Тодорико, Л.Д., 2015; .Е. Lineva, N.A. Gulyaeva, M.V. Romanova, Dyachkovskaya P.S., 2015; Sivaranjani Namasivayam, Mamoudou Maiga, Wuxing Yuan, Vishal Thovarai, Diego L. Costa, Lara R. Mittereder, Matthew F. Wiperman, Michael S. Glickman, Amiran Dzutsev, Giorgio Trinchieri & Alan Sher, 2017]. Эти результаты демонстрируют драматический характер воздействия лечения туберкулеза на микробиом

кишечника, и показывают негативные и долговременные последствия для экологии человека [Huffnagle G.B., Dickson R.P., Lukacs N.W., 2017].

Существующая потенциальная взаимосвязь между микробиотой кишечника и туберкулезом объясняется существованием так называемой «оси кишечник – легкие» («gut–lung axis») [Kurtis F. Budden, Shaan L. Gellatly, David L. A. Wood, Matthew A. Cooper, Mark Morrison, Philip Hugenholtz & Philip M. Hansbro, 2017; C. Pierce Bradley, Fei Teng, Krysta M. Felix, Teruyuki Sano, Debdut Naskar, Katharine E. Block, Haochu Huang, Kenneth S. Knox, Dan R. Littman, Hsin-Jung Joyce Wu, 2017; Dang, A.T., Marsland, B.J., 2019]. Этот термин стал все чаще использоваться в научной литературе в последнее время, но имеющиеся исследования имеют разрозненный характер. Хотя ЖКТ и дыхательные пути имеют разные среды и функции, они имеют одинаковое эмбриональное происхождение и, следовательно, имеют структурное сходство. Неудивительно, что эти две системы могут взаимодействовать в норме и при различных болезнях; однако лежащие в основе механизмы не совсем понятны [Yang He, Qu Wen, Fangfang Yao, Dong Xu, Yuancheng Huang & Junshuai Wang, 2017; Rea Bingula, Marc Filaire, Nina Radosevic-Robin, Mathieu Bey, Jean-Yves Berthon, Annick Bernalier-Donadille, Marie-Paule Vasson, Edith Filaire, 2017; Alexia Dumas Lucie Bernard Yannick Poquet Geanncarlo Lugo-Villarino Olivier Neyrolles, 2018]. Возникающей областью повышенного интереса является влияние микробиоты, связанной с хозяином, на местный и системный иммунитет. Это проиллюстрировано в эксперименте на стерильных мышах, у которых отсутствует развитая иммунная система; наблюдаются изменения слизистой оболочки, которые могут быть восстановлены путем колонизации кишечной микробиотой [Wymore Brand, M., 2015; Al-Asmakh, M. & Zadjali, F., 2015].

В этой постоянно расширяющейся области исследователи сейчас изучают, как местная микробиота кишечника влияет на другие органы, такие как мозг, печень или легкие [He Y., Wen Q., Yao F., 2017]. Например, есть данные о том, что вызванные антибиотиками изменения микробиоты кишечника в раннем возрасте повышают риск развития аллергических заболеваний дыхательных путей в

последующем [Russell, S. L. et al., 2015; Marie-Claire Arrieta, 2015]. Такие результаты дополняют наше понимание связи между воздействием микроорганизмов, аллергией и аутоиммунитетом. Механизмы, с помощью которых микробиота кишечника влияет на иммунные реакции в легких и наоборот, еще не выяснены и остается много вопросов [Chung KF., 2017; Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D. L., 2017].

Мы начинаем понимать микробиоту легких с помощью таких проектов как «Lung HIV Microbiome Project», который представляет собой многоцентровое исследование, где изучают людей с наличием и отсутствием ВИЧ – инфекции и имеющих разный анамнез болезней легких и/или респираторных заболеваний [Leopoldo N. Segal, Robert P. Dickson, 2016]. Легкие имеют большую площадь поверхности, подвергаются сильному воздействию окружающей среды и оснащены эффективной противомикробной защитой. Здоровые легкие долгое время считались стерильными; однако появление молекулярно - генетических подходов к профилированию микробного сообщества привело к обнаружению микробной ДНК в легких здоровых людей. Эти микроорганизмы, вероятно, попали в легкие из полости рта посредством микроаспирации, поскольку таксономические профили двух участков были сходными [Bassis, C. M. et al., 2015; Raphaël Enaud, Renaud Prevel, Eleonora Ciarlo, Fabien Beaufils, Gregoire Wieërs, Benoit Guery, Laurence Delhaes, 2020]. Микробиота легких может не быть резидентной у здоровых людей, а скорее временно реколонизирована посредством микроаспирации и дыхания. Легкие имеют сравнительно низкую микробную биомассу, даже несмотря на то, что постоянно подвергаются воздействию проникающих микроорганизмов из окружающей среды. Проведенные исследования подтверждают гипотезу о том, что проникновение и выборочное устранение преходящей микробиоты являются основными факторами, определяющими микробный состав в легких, а не резидентные и жизнеспособные микроорганизмы. Это не отменяет важности взаимодействий между хозяином и микроорганизмом, о чем свидетельствуют корреляции между составом микробных сообществ, легочным воспалением и заболеванием [Segal, L. N. et al., 2016; Robert P. Dickson,

Michael J. Cox, 2016; Jamie L. Tweedle, George S. Deere Jr., 2018]. Скорее это подчеркивает «тонкий» баланс между воздействием микробов и их уничтожением; возможность дисбактериоза в ротовой полости, предшествующего и/или вызывающего дисбактериоз в легких и способствующего патогенезу заболевания [Young R.P., Hopkins R.J., Marsland B., 2016; Swadha Anand, Sharmila S. Mande, 2018]. Технические проблемы, такие как низкая микробная биомасса и контаминация бронхоскопов, постоянный занос микроорганизмов из полости рта и желудочно-кишечного тракта, мукоцилиарный и иммунный клиренс, затрудняют идентификацию жизнеспособной и резидентной или временно реколонизирующейся микробиоты в легких, а также других исследований по взаимодействию хозяина-микроорганизма [Hauptmann M., Schaible U.E., 2016]. Новые методы отбора образцов ткани с минимальным загрязнением [Shanahan, E. R., Zhong, L., Talley, N. J., Morrison, M. & Holtmann, G., 2016], продольные исследования для выявления временных изменений микробиоты и все более широкое использование метагеномных анализов для облегчения культивирования всех видов бактерий [Robert P. Dickson, John R. Erb-Downward, Nicole R. Falkowski, Ellen M. Hunter, Shanna L. Ashley, Gary B. Huffnagle, 2018] дадут более четкое представление о роли респираторной микробиоты и позволят улучшить качество исследований по взаимодействию организма хозяина и легочной микробиоты.

Ось кишечник – легкие двунаправленная, когда воспалительный процесс, происходящий в легких, может вызвать изменения в микробиоте кишечника и других органов. Метаболические заболевания, такие как диабет, анорексия, прием антибиотиков, паразитарные инфекции и иммуногенетический фон хозяина могут влиять на иммунный ответ при инфицировании *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)*. Наличие определенных видов рода *Helicobacter* также может играть роль в исходе инфекции *Mtb*. Комменсальная бактерия *Helicobacter hepaticus* может повышать восприимчивость к инфекции *Mtb*, в то время как *Helicobacter pylori* может обеспечивать защиту от туберкулеза. Защитная роль кишечной микробиоты в борьбе с легочными инфекциями может открыть перспективы для новых

терапевтических средств и стратегий иммунизации [Jorge Cervantes, Bo-young Hong, 2017; 107. Majlessi L., Sayes F., Bureau J.F, 2017].

Показательным стало изучение в эксперименте различий и сходства в микробиоме легких, кишечника и слизистой репродуктивных органов (влагалища), а также их возможного влияния на развитие воспалительных заболеваний. Исследование проводили с помощью секвенирования переменных областей V3 и V4 гена 16S рРНК в ткани легкого и кишечника, а также в бронхоальвеолярном лаваже и вагинальном аспирате у самок мышей линии BALB/cJ. Всего в проанализированных образцах было обнаружено 19 типов бактерий. Наиболее доминирующими (численность > 0,5%) типами были *Acidobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*. Также рассчитывали так называемый индекс разнообразия: кишечная микробиота отличалась наиболее высоким микробиологическим разнообразием, в то время как легочная и вагинальная микробиота характеризовались более скудным и сходным по бактериальному профилю составом. Следует отметить, что в этом исследовании не отслеживали стадию эстрального цикла во время забора пробы, которая может влиять на бактериальный профиль влагалища, как у млекопитающих, так и у человека. [Barfod K.K., Roggenbuck M., Hansen L.H, 2013].

### **1.3. Вагинальный дисбиоз: влияние внешних факторов, проблемы диагностики, применение молекулярно – генетических методов в оценке микробиоты слизистой генитального тракта**

Микроценоз (микробиоценоз) влагалища - это экологически и пространственно обособленная часть биоценоза человека, состоящая из микроорганизмов нескольких генетически близких типов, связанных между собой общими требованиями к среде обитания. Микробиота влагалища - эволюционно сформированная совокупность микроорганизмов, обитающих во влагалище в нормальных физиологических условиях у здоровой женщины, примерно постоянная для женщин одного возраста. На протяжении жизни от рождения до постменопаузы микробиота влагалища несколько раз меняется. В состав нормальной микрофлоры влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста

входит большое количество *Lactobacillus spp.*, из которых главную роль играют протективные виды, продуцирующие перекись водорода: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners*, а также *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. celibiosus* и др., количество которых в вагинальной жидкости достигает  $10^7$ - $10^9$  КОЕ/мл. Вагинальная микробиота также включает большое число условно-патогенных микроорганизмов, способных вызвать инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов. [Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021].

Состав вагинальной микробиоты, в том числе ее возрастные изменения, во многом определяется состоянием макроорганизма. При этом одним из ключевых факторов, обуславливающих доминирование лактобацилл в репродуктивном возрасте, является уровень эстрогенов. Эстрогены стимулируют выработку гликогена в клетках вагинального эпителия. Гликоген разлагается содержащейся в цервиковагинальной жидкости  $\alpha$ -амилазой до глюкозосодержащих олигосахаридов, утилизируемых лактобациллами до лактата, что приводит к снижению pH вагинального отделяемого [Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Плотко Е.Э., 2017]. Также на состояние микробиоты генитального тракта могут оказывать влияние: беременность, применение антибактериальных и антиретровирусных препаратов, системных кортикостероидов, цитостатиков; наличие заболеваний желудочно – кишечного тракта, отягощенный аллергический анамнез и др. [Красиков Н.В., Филяева Ю.А., Тотчиев Г.Ф., 2016; Подгорная А.В., Махмутходжаев А.Ш., 2016; Соловьева А.В., Гаче В., 2017; Сгибнев А.В., Кремлева Е.А., 2017; Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Овчинникова В.В., 2017].

Наиболее частым маркером вагинального дисбиоза у женщин репродуктивного возраста является бактериальный вагиноз (БВ) - полимикробное заболевание, когда происходит замещение протективных лактобацилл анаэробными микроорганизмами, такими как *Bacteroides/ Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia spp.* и др. Патогенез БВ изучается до настоящего времени. Рассматриваются иммунологические и эндокринологические механизмы,

а также негативная роль антибиотикотерапии [Хрянин А.А., Решетников О.В., 2016; Духанина М.В., Мазуркевич М.В., Фирсова Т.А., Кокая И.Ю., Давтян А.О., 2016].

Так как жалобы и данные гинекологического осмотра являются характерными, но не являются специфичными для БВ, верификация диагноза должна базироваться на сопоставлении клинических симптомов и лабораторных признаков. Общепринятым методом диагностики БВ является использование критериев Амсея. Диагноз БВ устанавливается при сочетании 3 из 4 признаков: 1) наличие гомогенных беловато-серых выделений, равномерно распределяющихся по стенкам влагалища; 2) повышение уровня влагалищного pH  $>4,5$ ; 3) положительный тест с 10% раствором гидроксида калия (присутствие специфического запаха несвежей, гнилой рыбы) - определение летучих аминов; 4) обнаружение в нативных препаратах или грам - мазках «ключевых клеток» [Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, 1983].

Nugent R. и соавт. в 1991 г. для диагностики БВ предложили полуколичественную оценку (в баллах от 0 до 10) мазков вагинального отделяемого, окрашенных по методу Грама. Количество крупных грамположительных палочек (морфотип *Lactobacillus spp.* и снижение их количества) оценивается в интервале от 0 до 4 баллов. Количество мелких грамвариабельных палочек (морфотип *G. vaginalis* и *Bacteroides spp.*) также оценивается от 0 до 4 баллов. Наличие изогнутых грамвариабельных мелких палочек (морфотип *Mobiluncus spp.*) оценивается от 0 до 2 баллов. Таким образом, микрофлора вагинальных выделений может быть оценена в интервале от 0 до 10 баллов. Количество баллов в пределах 7—10 считается картиной, характерной для БВ [Nugent R.P, Krohn M.A, Hillier S.L., 1991].

В России для оценки микробиоценоза влагалища в настоящее время успешно применяется классификация Е.Ф. Кира (2019), в которой отражена микроскопическая характеристика типов вагинального биотопа [Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин, 2019].

Помимо бактериального вагиноза наиболее частым осложнением антибиотикотерапии является развитие кандидоза слизистой генитального тракта. Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) - это инфекционное заболевание с поражением кожи вульвы и слизистой оболочки влагалища, вызванное заражением грибами рода *Candida*. 75% женщин репродуктивного возраста переносят один эпизод неосложненного (острого) ВВК; 40-45% - отмечают 2 эпизода заболевания и более; у 10-20% - кандидоз имеет осложненное, часто рецидивирующее течение, требующее специальных диагностических и терапевтических мероприятий. Частота ВВК у больных с эндокринопатиями составляет 30%, у беременных – 30-35%, у ВИЧ-инфицированных - до 40%. На долю неосложненного (острого) ВВК приходится до 90% случаев, на долю рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (РВВК) – 10-20% [Захарова Т.В., Волков В.Г., 2016; 122. Малова И.О., 2016; Рахматулина М.Р., Цой Е.Г., 2016; Савченко Т.Н., Носова Л.А., Шаповалова Ю.О, 2017; Candidiasis - Australian STI Management Guidelines, 2018].

Доминирующим возбудителем вагинального кандидоза является *Candida albicans*. На его долю приходится до 90% случаев ВВК. Другие виды ***Candida spp.*** встречаются в 8-20% случаев при следующих ситуациях: рецидивирующем течении кандидоза-инфекции, у пациенток с сахарным диабетом (СД), у ВИЧ-инфицированных и женщин в постменопаузе. Наиболее частые виды *Candida non-albicans*: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. Parapsilosis*; реже другие виды: *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. zeylanoides*, *C. famata* [Eline F. M. Oerlemans, Gert Bellen, Ingmar Claes, Tim Henkens, Camille Nina Allonsius, Stijn Wittouck, Marianne F. L. van den Broek, Sander Wuyts, Filip Kiekens, Gilbert G. G. Donders & Sarah Lebeer, 2020; M.A. Zullo, M.C. Schiavi, A. Di Pinto, G. Prata, M. Scudo, P. Luffarelli, C. Oliva, 2020; Gilbert G.G. Donders, Svitrigaile Grinceviciene, Kateryna Ruban, Gert Bellen, 2020].

В России принято выделять две клинические формы ВВК: 1. острый вульвовагинальный кандидоз; 2. рецидивирующий (хронический) вульвовагинальный кандидоз (не менее 4 обострений ВВК в течение 12 месяцев). В классификации, предложенной D. Eschenbach согласно рекомендациям CDC

(USA,2015) выделяют: неосложненный и осложненный ВВК [Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2021]. Диагноз неосложненного ВВК устанавливают при впервые выявленном или спорадически (менее 4 раз в год) возникающем ВВК с умеренными проявлениями вагинита у женщины без сопутствующих факторов риска, сопровождающихся подавлением иммунитета (сахарный диабет, цитостатики, глюкокортикоиды и др.), вызванный *C. albicans*. Диагноз осложненного ВВК устанавливают при: наличии выраженных объективных симптомов кандидозного вульвовагинита (эритема, отек, изъязвления, трещины слизистых оболочек и кожи перианальной области); эпизодов кандидоза 4 раза в год и более (рецидивирующий ВВК); при выявлении возбудителя инфекции *C. non-albicans*; при действии факторов риска, ассоциированных со снижением иммунитета (сахарный диабет, терапия цитостатиками, глюкокортикоидами).

Литературные данные о развитии вагинального дисбактериоза у женщин фертильного возраста, принимающих химиотерапию по поводу туберкулеза органов дыхания, имеют скудный и разрозненный характер. В экспериментальных исследованиях доказано развитие вагинального аэробно – анаэробного дисбиоза при применении противотуберкулезных препаратов 1-го ряда: изониазида, рифампицина и пипразинамида [Г.Т.Сухих, С.И.Каюкова, И.В.Бочарова, А.Е.Донников, Л.Н.Лепеха, О.В.Демихова, Е.В.Уварова, Ю.С.Березовский, Т.Г.Смирнова, 2015; С.И.Каюкова, А.Е.Донников, И.В.Бочарова, Е.Л.Туманова, В.Я.Гергерт, А.Э.Эргешов, Б.В.Никоненко, 2019].

Имеются сведения о дисбиотических процессах в виде вульвовагинального кандидоза, которые имеют место при применении противотуберкулезных препаратов 2-го (спарфлоксацин) и 3-го (линезолид) ряда [Mei Luo, Yong Liu, Pengfei Wu, Dong-Xia Luo, Qun Sun, Han Zheng, Richard Hu, Stephen J. Pandol, Qing-Feng Li, Yuan-Ping Han, Yilan Zeng, 2017; Jorge Cervantes, Bo-young Hong, 2017]. Однако когортных, рандомизированных, «случай» – «контроль» исследований по этой теме ранее не проводились.

Среди лабораторных методов диагностики вагинальных дисбиозов применяют:

1. Микроскопию нативных и/или окрашенных по Граму биологических материалов (вагинальная жидкость, соскоб эпителия влагалища, шейки матки), полученных из верхней трети боковых сводов влагалища, в которых обнаруживаются «ключевые клетки», представляющие собой эпителиоциты влагалища с плотно прикрепленными (адгезированными) по их поверхности грамвариабельными микроорганизмами.

2. Культуральное исследование для диагностики БВ не рекомендуется ввиду низкой специфичности (возможно бессимптомное носительство *G. vaginalis*). В настоящее время исследование микробиоты естественных полостей организма человека, в норме содержащих многочисленные виды микроорганизмов (например, влагалище, ЖКТ, кожа), все еще малоинформативно [Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Плотко Е.Э., 2017]. Для диагностики вагинального кандидоза рекомендуется культуральное исследование (посев материала на селективную питательную среду Сабуро). Выявление *Candida spp.* в культуре при отсутствии симптомов заболевания не является показанием для лечения, поскольку у 10—20% женщин имеет место носительство *Candida spp.*

3. Молекулярно-генетические методы исследования (ПЦР в реальном времени) имеет важное диагностическое значение для выявления высоких концентраций БВ-ассоциированных микроорганизмов. Качественное обнаружение *G. vaginalis*, *A. vaginae* и/или *Mobiluncus spp.* методом молекулярно-генетического анализа не дает оснований для подтверждения диагноза БВ. Также диагностическую ценность представляют молекулярно-биологические методы выявления вагинального кандидоза, направленные на количественное обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Candida spp.* в режиме реального времени.

В настоящее время изучение вагинальной микробиоты с помощью молекулярно – генетических методов исследования проводится в разных аспектах современного акушерства и гинекологии. Так состояние вагинального микробиома рассматривается как один из важных факторов успеха при применении вспомогательных репродуктивных технологий [Thor Haahr, Peter Humaidan, Helle Olesen Elbaek, Birgit Alsbjerg, Rita Jakubcionyte Laursen, Kåre Rygaard, Thor Bech

Johannesen, Paal Skytt Andersen, Kim Lee Ng, Jørgen Skov Jensen, 2019]; на этапе планирования беременности [Taylor B. Ault, Brooke A. Clemmons, Sydney T. Reese, Felipe G. Dantas, Gessica A. Franco, Tim P. L. Smith, J. Lannett Edwards, Phillip R. Myer, Ky G. Pohler, 2019]; для профилактики преждевременных родов [Nienke H. van Teijlingena, Leanne C. Helgersa, Esther M. Zijlstra – Willems, John L. van Hamme, Carla M.S. Ribeiro, Karin Strijbis, Teunis B.H. Geijtenbeeka, 2020]; снижения риска внутриутробного инфицирования плода [С. Tellapragada, V. Kalwaje Eshwara, P. Bhat, A. Kamath, С. Mukhopadhyay, 2016]. Однако изучение диагностической ценности молекулярно – генетических методов исследования в оценке состояния вагинальной микробиоты у женщин, больных ТОД и получающих различные режимы ХТ, ранее не проводились.

#### **1.4. Оценка локального иммунитета в слизистой генитального тракта; диагностическая значимость про- и противовоспалительных цитокинов**

Одной из ключевых систем врожденного иммунитета является цитокиновая система, которая обеспечивает согласование действий иммунной, эндокринной и нервной систем в развитии реакции воспаления. Подобно многим другим медиаторам, цитокины служат для межклеточной сигнализации при развитии воспалительного процесса. На начальных стадиях местные тканевые клетки секретируют различные цитокины для запуска локальной воспалительной реакции и привлечения иммунокомпетентных клеток [Донников А.Е., 2016]. Как только в очаге воспаления появляются лимфоциты и макрофаги, они активируются при контакте с антигенами и выделяют собственные цитокины, которые, воздействуя на эндотелий местных сосудов, дополнительно усиливают клеточную миграцию. Преимущество цитокинов в качестве биомаркеров связано с тем, что большинство этих молекул не депонируется в клетке и их секреция всегда связана с синтезом *de novo*, что в свою очередь подразумевает появление в клетке большого количества специфической мРНК, которая может быть идентифицирована с помощью молекулярно-генетических методов [Будиловская О.В., Шипицына Е.В., Переверзева Н.А., Воробьева Н.Е., Спасибова Е.В., Григорьев А.Н., Савичева А.М., 2018].

Известно, что даже при минимальных отклонениях от нормального состава вагинальной микробиоты возникают изменения уровней цитокинов. Эпителиальные клетки влагалища экспрессируют рецепторы (toll-like, TLR; MD-2; главного комплекса гистосовместимости, МНС), инициирующие клеточные иммунные реакции [Vicky Jaspers, Jordan Kyongo, Sarah Joseph, Liselotte Hardy, 2017; Lindi Masson, Shaun Barnabas, Jennifer Deese, 2019; Siwen Yang, Gregor Reid, John R.G., 2020;]. При распознавании патогенов рецепторами в норме происходит активация иммунных клеток, которые начинают продуцировать множество различных цитокинов и хемокинов, замедляющих или останавливающих репликацию микробов (запускается «цитокиновый каскад»: выработка одного цитокина стимулирует продукцию клеткой-мишенью другого цитокина) [Абакарова П.Р., Межеветинова Е.А., Донников А.Е., 2019].

Такой воспалительный ответ является характерным при аэробном вагините (повышение уровня интерлейкинов ИЛ 6, 8). При анаэробном вагините также ингибируется выработка провоспалительных цитокинов, что влияет на миграцию иммунных клеток и фагоцитоз, индукцию апоптоза нейтрофилами. Это происходит за счет способности анаэробов (преобладающих при бактериальном вагинозе) к продукции короткоцепочечных жирных кислот [Firoz M. Mian, Andrew M. Stanisz, Laure B. Bindels, 2017; Christina A. Muzny, Paweł Łaniewski, Jane R. Schwebke, 2020]. Эти результаты согласуются с данными о повышении уровня ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови и влагалищных смывах при бактериальном вагинозе [Рахматуллаева М.М., 2018].

Имеются данные о влиянии ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО - $\alpha$  и простагландина E2 $\alpha$  на рост и устойчивость вагинальной микробиоты к действию факторов, нарушающих синтез белка, нуклеиновых кислот и пептидогликана. Повышение уровня цитокинов, характерное для воспаления, вызывает торможение роста популяции лактобацилл и повышает её устойчивость к действию повреждающих факторов. В этих же условиях стимулируется рост популяции условно-патогенных микроорганизмов (*S. aureus*, *E coli*), а их устойчивость к действию повреждающих факторов снижается. Очевидно, что цитокины регулируют «поведение» не только

клеток макроорганизма, но и его бактериальных симбионтов [Witkin S.S., Linhares I.M., 2019; Сгибнев А.В., Кремлева Е.А., 2020, David J. Delgado-Diaz, David Tyssen, Joshua A. Hayward, Raffi Gugasyan, 2020].

Отдельными разновидностями дисбиоза влагалища являются варианты, при которых наблюдается усиленное накопление грибов рода *Candida* ( $>10^4$  КОЕ) при нормальном количестве облигатной бактериальной микрофлоры. Нельзя также исключить общие генетически обусловленные особенности иммунной системы, снижающие резистентность к УППМ. При сочетании бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза отмечают повышение цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8), как в сыворотке крови, так и вагинальном отделяемом. Также установлена повышенная экспрессия молекул адгезии сосудистых стенок (VCAM-1) и межклеточных молекул адгезии (ICAM-1) на фоне повышения концентраций провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ). Таким образом, показатели содержания молекул адгезии и межклеточных молекул (ICAM-1 и VCAM-1) являются маркером воспалительного процесса, как общего, так и местного, в сочетании с повышением концентрации провоспалительных цитокинов и ФНО- $\alpha$  [Алексеева Л.К., Хадарцева К.А., 2017]

Важным фактором сохранения баланса вагинальной микрофлоры и защиты организма от развития вагинального кандидоза является локальный иммунный ответ. Споры грибов, попадая во влагалище, адгезируются на поверхности эпителиальных клеток и распознаются паттерн распознающими рецепторами. Это приводит к запуску внутриклеточных путей передачи сигналов активации и индукции транскрипции генов, участвующих в формировании иммунного ответа [Gopinath S, Iwasaki A., 2015; Xiao-Xi Niu, Ting Li, Xu Zhang, 2017; Aiysha Thompson, Selinda J. Orr, 2018].

Результаты исследования Погосян Ш.М. и соавт. (2017) показали, что у 42,4% пациенток рецидивирующий вульво вагинальный кандидоз (РВВК) протекал на фоне вагинального дисбиоза. Более того, было показано, что при наличии дисбиотических нарушений вагинальной микрофлоры рецидивы ВВК возникают достоверно чаще, чем при сохраненной нормофлоре. Однако остается

дискутабельным вопросом: нарушение вагинальной микрофлоры приводит к рецидивированию ВВК или рецидивирующее течение ВВК обуславливает развитие дисбиоза? Основываясь на данных своего анализа, авторы сделали вывод, что при развитии ВВК также могут наблюдаться нарушения вагинальной микрофлоры, но они менее выражены, чем при БВ.

Имеются многочисленные исследования, показывающие, что грибковая инфекция сопровождается усилением синтеза различных провоспалительных цитокинов и активных пептидов, а иммунный ответ формируется преимущественно по Th1- и Th17-путям. Показано, что активация TLR4 грибковыми антигенами сопровождается усилением синтеза ФНО, ИЛ-12, интерферона -  $\gamma$  индукции иммунного ответа по Th1-пути. Кроме того, продемонстрированы индукция синтеза ИЛ-1 $\beta$  и активация иммунного ответа по Th17-пути в ответ на внедрения грибов, а при стимуляции (*in vitro*) клеток слизистой влагалища и ротовой полости *C. albicans* наблюдается усиление синтеза ФНО - $\alpha$  и ИЛ-1 $\alpha$ . Подобная активация иммунной системы при контакте с грибковыми антигенами призвана обеспечивать ингибирование микроорганизма и защиту организма от грибковой инфекции. На основании полученных результатов показано, что жизнеспособная *C. albicans* ингибирует иммунную систему и приводит к снижению выработки провоспалительных цитокинов [Microbiota of the Human Body, 2016; Steven B. Smith, Jacques Ravel, 2016; Maria Gabriella Torcia, 2019].

*C. albicans* способна маскировать  $\beta$  - глюкан клеточной стенки, который распознается рецептором dectin-1 посредством молекул маннаны, что препятствует распознаванию грибов этим рецептором и предотвращает их фагоцитоз. Иммунная система более интенсивно реагирует на чрезмерный рост УПМ, чем на грибковую инфекцию. Было установлено, что у женщин с РВВК в сочетании с дисбиозом уровень экспрессии генов ИЛ-8, ИЛ-6, TLR4 и CD45 достоверно выше, а экспрессия генов ИЛ-18, ИЛ-12, CD68 и GATA3 достоверно ниже по сравнению с женщинами, у которых РВВК развивался на фоне сохраненной нормофлоры [Ankit Shroff, Roicy Sequeira, Vainav Pat, 2018; Yue-Mei Jin, Shan-Shan Liu, Tian-Min Xu,

2019; Diletta Rosati, Mariolina Bruno, Martin Jaeger, 2020]. Кроме того, было установлено, что провоспалительный профиль экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета достоверно чаще повышен при наличии РВВК на фоне вагинального дисбиоза. Более интенсивная активация локальной иммунной системы наблюдается в ответ на рост УПМ, что может свидетельствовать о снижении иммунного ответа при ВВК, это может наблюдаться при ингибировании иммунной системы грибами или при наличии у женщин генетических нарушений, ведущих к снижению иммунного ответа при грибковых инфекциях [Kornvalee Meesilpavikkai, Willem A. Dik, Benjamin Schrijver, Nicole M., 2017; Ying Gao, Guanzhao Liang, Qiong Wang, Xiaodong She, 2019 ; Elena Roselletti, Stefano Perito, Samuele Sabbatini, 2019].

Основываясь на данных доступной нам литературы, можно заключить, что развитие БВ и ВВК – это многофакторные процессы, в которых определенную роль играют как свойства дрожжевых грибов, так и различные нарушения вагинальной микрофлоры, которые способствуют развитию воспалительного процесса. Для достижения лучшего терапевтического эффекта лечение БВ и ВВК должно быть комплексным, направленным не только на грибковую, но и на бактериальную условно-патогенную микрофлору, что может обеспечить лучший терапевтический эффект и предотвращение рецидивов заболевания. Такой принцип лечения у пациенток с дисбиотическими нарушениями микрофлоры влагалища способствует нормализации вагинальной микробиоты, снижению экспрессионного уровня мРНК генов локального иммунного ответа и достоверному снижению рецидивов БВ и ВВК.

### **1.5. Лечение и профилактика системных и локальных дисбиозов**

Применяемые в клинической практике антибиотики не обладают селективной активностью только в отношении патогенных микроорганизмов, подавляющее их большинство также негативно влияет на чувствительные к ним сапрофитные микроорганизмы, входящие в состав нормальной микробиоты. Это приводит к тому, что вскоре после начала системной антибактериальной терапии естественное видовое разнообразие микроорганизмов в различных локусах уменьшается, что

сопровождается рядом негативных эффектов: от предрасположенности к длительной колонизации патогенной микрофлорой до отдаленных неблагоприятных последствий [Gilda Tachedjian, Muriel Aldunat, Catronia S. Bradshaw, Richard A. Coneg, 2017; Dudek-Wicher R.K., Junka A., Bartoszewicz M., 2018; JННМ van de Wiggert MC Verwijs, 2019; Janneke H. H. M. van de Wiggert, Marijn C. Verwijs, 2020].

Для коррекции нарушенной структуры микробиоты выделяют два основных механизма действия пробиотиков. Первый механизм – заполнение пробиотическими микроорганизмами вновь образовавшихся функциональных ниш, незанятых эндогенной микробиотой. Это так называемое конкурентное исключение - конкуренция за питательные вещества, рецепторные структуры, место обитания с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, не характерными в норме для того или иного локуса. Второй механизм – прямое антагонистическое действие пробиотических микроорганизмов, снижающее инвазивные свойства патогенов и подавляющее их дальнейшее развитие путем продукции бактериоцинов, органических кислот, активных форм кислорода. Сочетание этих двух механизмов позволяет пробиотикам не допустить колонизации различных локусов организма патогенной и не характерной для макроорганизма условно-патогенной флорой, что позволяет восстановить нормальную структуру микробиоты. [Vandenplas Y., Huys G., Daube G., 2015; Ali S, Ashraf U, Shah F, Ali O, Hayes K, Oakeshott P., 2019; Ana López-Moreno, Margarita Aguilera, 2020]. Поэтому необходимо подчеркнуть роль пробиотиков для профилактики и коррекции дисбиоза во время и после антибактериальной терапии [Valerio Mezzasalma, Enrico Manfrini, Emanuele Ferri, Marco Voccarusso, 2017; Rosario Russo, Antoine Edu & Francesco De Seta, 2018; Maria Elisabetta Baldassarre, Antonio Di Mauro, Manuela Capozza, Valentina Rizzo, Federico Schettini, 2019].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) относят препараты, содержащие пробиотики, к «как правило, безопасным» пищевым добавкам [Соловей Н.В., 2018]. До настоящего времени нет сообщений о

случаях бактериемии или фунгемии при использовании пробиотиков у здоровых людей [Catriona S. Bradshaw, Jack D. Sobel, 2016; Seddik H.A., et al, 2017; Anna-Ursula Happel, Shameem Z. Jaumdally, Tanya Pidwell, Tracy Cornelius, 2017].

В 2015 году опубликован систематический обзор 57 исследований, включавший 4914 иммунокомпрометированных пациентов с ВИЧ-инфекцией, в критическом состоянии, с политравмой, терминальными заболеваниями печени и почек, онкопатологией, аутоиммунной патологией; сравнивалось применение пробиотика и плацебо, средняя длительность лечения составляла 28 дней. Нежелательные реакции в группе пациентов, получавших пробиотики, встречались с меньшей частотой, чем в группе пациентов, получавших плацебо, то есть пробиотики не только не вызывали вторичные инфекционные осложнения, но и защищали иммунокомпрометированных пациентов от целого ряда неблагоприятных событий, не ассоциированных с назначенной фармакотерапией [Van den Nieuwboer M., et al., 2015].

Улучшение иммунологических показателей было также доказано в экспериментальном исследовании в модели кишечного дисбиоза, когда при применении трех штаммов пробиотических бактерий: *Lactobacillus rhamnosus* K32, *Bifidobacterium longum* GT15 и *Enterococcus faecium* L регистрировали низкие уровни экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF $\alpha$ , MCP-1) в брыжеечных лимфатических узлах и в сыворотке крови, а также увеличение содержания противовоспалительного цитокина TGF- $\beta$  в сыворотке крови [Аверина О.В., Ермоленко Е.И., З, Ратушный А.Ю., Тарасова Е.А., Борщев Ю.Ю., Леонтьева Г.Ф., 2015].

В настоящее время известно несколько поколений пробиотиков. Первым поколением были монокомпонентные препараты, в последних генерациях пробиотики представлены преимущественно композициями из нескольких симбионтных штаммов и пребиотических компонентов (субстанции или продукты функционального питания микробиоты). При достаточно большом количестве пробиотиков на фармацевтическом рынке непросто выбрать качественный препарат. Основными критериями при выборе пробиотика являются: а) качество,

соответствующее заявленному (качественный и количественный состав); б) эффективность; в) безопасность.

Для коррекции вагинальных дисбиозов успешно применяются пробиотики, в состав которых входят: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium bifidum*.

Одни исследователи считают, что включение в терапию бактериального вагиноза мультиштаммового пробиотика позволило добиться стойкого клинического эффекта выздоровления у  $94,1 \pm 2,7\%$  женщин, в отличие от  $64,7 \pm 3,8\%$  выздоровевших при применении стандартных схем лечения [Цубанова Н.А., Севастьянова Т.В., Цубанова Э.С., 2017; Dore J., 2018].

Другие исследователи в терапии вагинальных дисбиозов успешно применяют комбинацию пробиотика и метабиотика, которая способна регулировать микробные взаимоотношения в эконисше «кишечник–вагалище», увеличивать концентрации *Lactobacillus spp.* до  $5,5 \times 10^7$  ГЭ/мл и восстанавливать микроэкологию вагалища в 80–100% случаев [Корниенко Е.А., Нетребенко О.К., 2016; Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Зыков Е.В., Буянова Н.В., 2017; Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Абдурахманова М.Б., 2018].

Не меньший интерес с точки зрения повышения эффективности лечения и предупреждения рецидива и реинфекции инфекционно-воспалительных и инфекционно-невоспалительных процессов мочеполовой системы женщины вызывает выявление и санация экстрагенитальных отделов организма. Наиболее перспективными в терапии вагинальных дисбиозов следует признать программы, включающие использование, как местных, так и системных препаратов, нормализующих микробиоту слизистых оболочек и обладающих различными механизмами действия.

Эффективными следует считать программы и схемы, где одновременно нормализуется микробиота слизистой оболочки кишечника и вагалища, с применением, в том числе местных антисептиков и корректоров рН. Так в исследованиях показана эффективность лечения вагинальных дисбиозов

препаратами аскорбиновой и молочной кислот, способствующими снижению pH отделяемого влагалища [Липова Е.В., Яковлев А.Б., Пахомова А.И., 2016]. Аскорбиновая кислота оказывает антиоксидантное (ингибирование гликозаминогликанов), антиоксидантное (инактивация синглетного кислорода, и защита мембран клеток), репаративное (активация 3–5 цАМФ), иммуномодулирующее (повышение синтеза антител, активация протеолитических ферментов, угнетение медиаторов воспаления) действие [Nami Y., Naghshenas B., Abdullah N., Barzegari A., 2015]. Аскорбиновая кислота связывается с белками бактерий, происходит окислительное превращение с образованием щавелевой кислоты, которая включается в метаболизм бактерий и приводит в итоге к их гибели, препятствуя формированию биопленки и выполняя две важнейшие функции – бактерицидную и иммуномодулирующую [De Araujo G.V., de Oliveira Junior M.H., Peixoto D.M., Sarinho E.S., 2015].

Молочная кислота, как естественный продукт жизнедеятельности молочнокислых бактерий влагалища, обеспечивает pH влагалищного секрета в диапазоне 3,5–4,5. Ее воздействие на эпителий вагины несколько более жесткое по сравнению с аскорбиновой кислотой и напоминает действие дезинфектантов типа октенидина или хлоргексидина биглюконата. Однако фармакологическое действие молочной кислоты не исчерпывается одной только эрадикацией патогенных или условно-патогенных бактерий: при снижении pH 3,5–3,8 возможно появление (или усиление) десквамативных изменений слизистой оболочки вагины. Происходит «отслойка» поверхностных слоев эпителия влагалища вместе с содержащимися в них инвазивными формами *Candida*.

Эффективными иммуномодуляторами при лечении вагинальных дисбиозов являются комбинированные пребиотик-симбиотические препараты (КПСП), содержащие витаминно-минеральный комплекс и пробиотические культуры бактерий *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3 в количестве  $10^7$  КОЕ/г каждого вида [Shoaib A., Dachang W., Xin Y., 2015]. Комбинированные витаминно-бактериальные препараты являются адаптогенами, обладающими целым комплексом

положительных свойств. Именно КПСП способны обеспечить более стойкий терапевтический эффект по сравнению с «чистыми» пробиотиками и местными дезинфектантами. Витаминно-минеральный комплекс этих препаратов обеспечивает интенсификацию репаративных процессов.

Роль пробиотиков и пребиотиков для терапии и профилактики новых инфекционных и неинфекционных заболеваний непрерывно изучается. Уточняются и расширяются показания, оптимальные штаммы пробиотических микроорганизмов, необходимые дозы и длительность применения при различных клинических ситуациях.

Таким образом, состояние микробиоты различных слизистых человеческого организма при применении массивной антибактериальной терапии является чрезвычайно важным вопросом в научном и практическом плане. Изучение вагинального дисбиоза на фоне химиотерапии туберкулеза у женщин репродуктивного возраста остается мало изученным направлением. Поэтому познание механизмов нежелательных явлений антимикробной терапии со стороны репродуктивных органов, а также поиск методов их коррекции позволит повысить эффективность противотуберкулезной терапии, улучшить качество жизни и обеспечить в будущем безопасное материнство у женщин фертильного возраста.

## ГЛАВА 2

### ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Характеристика клинического материала, дизайн исследования

В период с 2016г. по 2019г. на базе ФБГНУ «Центральный научно – исследовательский институт туберкулеза» было обследовано 108 женщин репродуктивного возраста. 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.

##### Критерии включения в 1-ую группу:

- репродуктивный возраст
- впервые выявленный ТОД
- подбор и применение интенсивной фазы ХТ в условиях стационара
- отсутствие тяжелых соматических, онкологических, психиатрических заболеваний
- отсутствие заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), и патологических состояний шейки матки
- добровольное информированное согласие на участие в исследовании

##### Критерии включения во 2-ую группу:

- репродуктивный возраст
- отсутствие ТОД
- отсутствие тяжелых соматических, онкологических, психиатрических заболеваний
- отсутствие ЗППП

##### Критерии исключения из 1-ой группы:

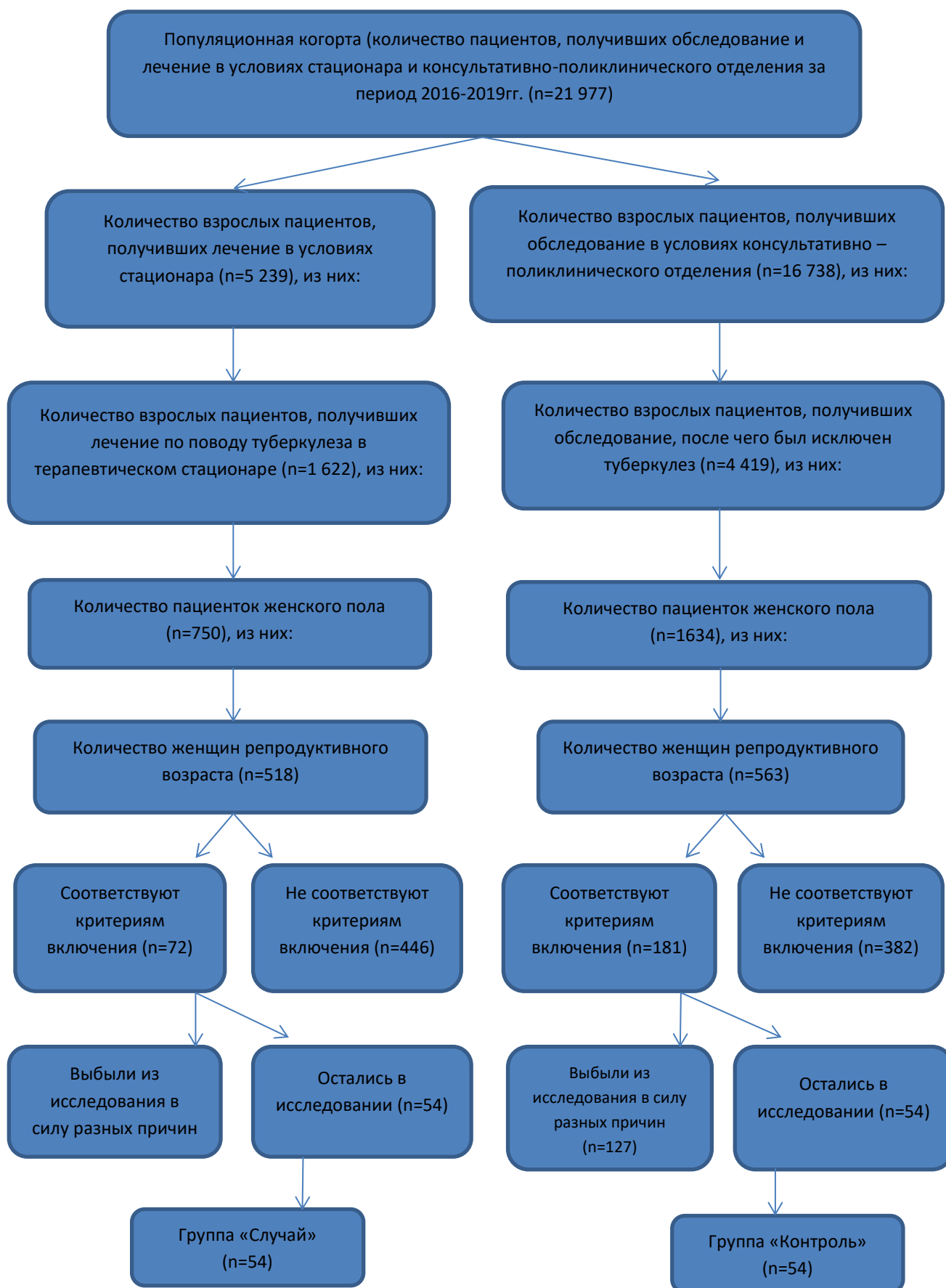
- перименопаузальный и менопаузальный возраст
- отсутствие ТОД
- отсутствие подбора и применения интенсивной фазы ХТ в условиях стационара

- наличие тяжелых соматических, онкологических, психиатрических заболеваний
- наличие заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП) и патологических состояний шейки матки
- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании

**Критерии исключения из 2-ой группы:**

- перименопаузальный и менопаузальный возраст
- наличие ТОД
- наличие тяжелых соматических, онкологических, психиатрических заболеваний
- наличие заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП) и патологических состояний шейки матки
- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании

Данное исследование было проведено согласно дизайну «случай-контроль» с использованием международных рекомендаций STROBE, где за «случай» (событие) принимали наличие ТОД и проводимой ХТ; контроль – отсутствие ТОД и ХТ (рис. 1). Исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБНУ «ЦНИИТ» (протокол №11 от 21.05.2017).



**Рисунок 1 - Дизайн «случай-контроль» исследования**

## 2.2. Методы исследования клинических данных

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.

Рентгенологическое исследование органов дыхания проводили на рентгенодиагностических аппаратах: «Диагномакс-М2125» (Россия), телеуправляемом рентгенодиагностическом комплексе фирмы Arelem (Франция). Стандартный режим снимка 120 kv при мАс 70. Эквивалентная доза не превышала 0,4 мЗв на одну проекцию. Для детализации рентгеноморфологической структуры выявленных изменений в органах дыхания проводили сканирование на мультисрезовом компьютерном томографе Somatom Emotion 16 фирмы Siemens (Германия) с использованием алгоритма высокого разрешения (КТВР). Исследование органов грудной клетки проводили шагом 0,6мм, питч 1,5. Эквивалентная доза зоны интереса не превышала 5мЗв.

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате УЗ - сканер «ESAOTE s.p.a.» (Италия), с использованием внутривлагалищного трансвагинального датчика, частотой 5-7,5 МГц и конвексного трансабдоминального датчика частотой 3,5-5 МГц (глубина сканирования - 12см). Оба датчика применяли с использованием

доплера и масштабирования. Фото - изображение получали на принтере Sony UP890CE с использованием фотобумаги UPP-110S (110mmx20m).

Микроскопию препаратов (вагинальных мазков), окрашенных по Граму, осуществляли при увеличении в 1000 раз. При этом оценивали количество лейкоцитов и характер микрофлоры. Микроскопические характеристики вагинального биотопа оценивали с помощью классификации Кира Е.Ф. (2019 г.) (таблица 1).

**Таблица 1 - Микроскопическая характеристика микробиоценоза влагалища (по Е.Ф. Кира, 2019г.)**

Состояние микробиоценоза (тип мазка)	Характеристика признаков	Нозологическая форма
1. Нормоценоз	Доминирование лактобацилл, отсутствие грам отрицательной микрофлоры, бластоспор, псевдомицелия, лейкоцитов; единичные эпителиальные клетки, соответствующие фазе менструального цикла	Типичное состояние нормального биотопа влагалища
2. Промежуточный тип	Умеренное или сниженное количество лактобацилл, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек. Обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки	Часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями
3. Дисбиоз влагалища	Незначительное количество или полное отсутствие лактобацилл, обильная полиморфная грамотрицательная и грамположительная палочковая и кокковая микрофлора; наличие «ключевых клеток». Количество лейкоцитов варьибельно, отсутствие или незавершенность фагоцитоза. Полимикробная картина мазка	Бактериальный вагиноз
4. Вагинит (воспалительный тип мазка)	Большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, выраженный фагоцитоз. При обнаружении: гонококков, хламидий, <i>M. genitalium</i> , трихомонад, псевдомицелия, бластоспор	Неспецифический (аэробный) вагинит, вызванный увеличенным количеством аэробных УПМ Гонорея Хламидийная инфекция Микоплазменная инфекция, вызванная <i>M. genitalium</i> Трихомоноз Микотический вагинит (ВВК)

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).

Исследование биоценоза влагалища проводили методом ПЦР-реал тайм с использованием реагента «Фемофлор» (производитель: ООО «НПО ДНК-Технология», патент № 2362808 от 13.02.08). Материал для исследования собирали с заднебоковой стенки влагалища на предметное стекло и в пробирку Эппендорф, содержащую 1 мл физиологического раствора. Хранение и транспортировку материала проводили согласно действующим нормативным документам. Для исследования биоценоза влагалища выделяли ДНК микроорганизмов с использованием набора реагентов «Проба-ГС» (ООО «НПО ДНК-Технология»), а ПЦР-РВ проводили в амплификаторе ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология») согласно инструкции производителя. 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.

Также оценивали локальное воспаление нижних отделов женского репродуктивного тракта с помощью оценки профиля экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета методом ПЦР в режиме реального времени (тест система «ИммуноКвантэкс С/V», производитель - ООО «НПО ДНК-Технология», патент №640119 от 01.04.2016г). В качестве биологического материала использовали соскобы эпителиальных клеток из заднебоковых сводов влагалища и цервикального канала.

Исследование с использованием набора состояло из следующих этапов: выделение РНК (пробоподготовка); реакция обратной транскрипции; ПЦР-амплификация кДНК в режиме реального времени. Заключение о наличии локальной воспалительной реакции проводили на основании расчета значения

Индекса воспаления, проводимом программным обеспечением детектирующего амплификатора в автоматическом режиме. Для оценки валидности полученных результатов учитывали показатель амплификации кДНК референсного гена В2М.

С математической точки зрения Индекс воспаления является значением граничной функции соотношений уровней представленности транскриптов ключевых генов. Общее назначение данной функции состоит в анализе связи между несколькими независимыми переменными. Значением функции является вероятность того, что полученный профиль экспрессии соответствует профилю экспрессии при воспалении. Для вычисления Индекса воспаления используется метод бинарной логистической регрессии. Соответственно, Индекс воспаления в общем виде может быть представлен как вероятность наличия у пациентки воспаления при полученном соотношении уровня транскриптов и вычисляется по формуле (1):

$$p=1/(1+e^{-z}) \quad (1), \text{ где}$$

$p$  – вероятность принадлежности наблюдения к определенному классу при полученном значении функции  $z$

$e$  – основание натуральных логарифмов

$z$  – классифицирующая дискриминантная функция вида:

$$y = a + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + \dots + b_n \cdot X_n \quad (2), \text{ где}$$

$a$  – некоторая константа;

$X_i$  – независимые переменные (предикторы);

$b_i$  – коэффициенты.

Перечень мРНК генов, выявляемых с помощью набора реагентов «ИммуноКвантэкс С/V», представлен в таблице 2.

**Таблица 2 - Перечень мРНК генов врожденного иммунитета, выявляемых с помощью набора реагентов ИммуноКвантэкс С/У**

Номер пробирки в стрипе	1	2	3	4	5	6	7	8
Наименование мРНК гена	IL1 $\beta$	IL10	IL18	TNF $\alpha$	TLR4	GATA3	CD68	B2M

Диагностическая (клиническая) специфичность выявления локальной воспалительной реакции составляет 96,8 (88,8-99,6) %. Диагностическая (клиническая) чувствительность выявления локальной воспалительной реакции составляет 100,0 (90,7-100) %.

С помощью программного обеспечения рассчитывали индексы отношения экспрессии ключевых генов, на основании которых вычисляли Индекс воспаления. Интерпретация значения индекса воспаления (таблица 3).

**Таблица 3 - Трактовка результатов исследования**

Индекс воспаления, %	Интерпретация	Заключение о наличие локальной воспалительной реакции
<50	Низкий	Отсутствует
50-60	Промежуточный	Не может быть исключена
>60	Высокий	Выявлена

### 2.3. Методы лечения вагинальных дисбиозов

При лечении бактериального вагиноза использовали двухэтапную терапию (таблица 4).

**Таблица 4 - Схема лечения БВ у женщин репродуктивного возраста**

Этапы терапии	Рекомендуемые схемы	Альтернативные схемы
1-й этап	Хлоргексидин 16 мг per vaginam по 1 суппозиторию 2 раза в день 10 дней и/или Молочная кислота 100 мг per vaginam по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней	Орнидазол 500 мг + Неомицин 65000 МЕ + Эконазол 100 мг + Преднизолон 3 мг (комбинированный препарат) per vaginam по 1 вагинальной таблетке в течение 6—9 дней
2-й этап	Лактобактерии ( <i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35</i> ) per vaginam по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день в течение 7 дней или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 14 дней	Лактобактерии ацидофильные ( <i>Lactobacillus acidophilus</i> ) per vaginam по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день в течение 5—10 дней

При рецидиве БВ назначали схему терапии, отличающуюся от ранее проведенной. В качестве профилактики рецидива БВ использовали метронидазол 0,75% гель (5 г) интравагинально 2 раза в неделю в течение 4—6 мес (В) или клиндамицин.

При лечении вульвовагинального кандидоза (ВВК) также использовали следующие схемы терапии (таблица 5,6,7).

**Таблица 5 - Лечение неосложненного (острого) ВВК у женщин репродуктивного возраста**

Безрецептурные влагалищные препараты	Рецептурные влагалищные препараты
Клотримазол 1% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 7—14 дней	Бутоконазол 2% крем (однократная доза биоадгезивного лекарства), 5 г интравагинальной однократной аппликацией
Клотримазол 2% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 3 дней	Терконазол 0,4% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 7 дней
Миконазол 2% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 7 дней	Терконазол 0,8% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 3 дней
Миконазол 4% крем 5 г интравагинально ежедневно в течение 3 дней	Терконазол 80 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий ежедневно в течение 3 дней
Миконазол 100 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий в день в течение 7 дней	
Миконазол 200 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий в день в течение 3 дней	
Миконазол 1200 мг вагинальные суппозитории, один суппозиторий в день в течение 1 дня	
Тиокконазол 6,5% мазь 5 г интравагинально однократной аппликацией	
Оральные препараты	
Флуконазол 150 мг перорально однократно	

**Таблица 6 - Лечение тяжелого (осложненного) ВВК у женщин репродуктивного возраста**

Флуконазол 150 мг внутрь, 2 дозы с промежутком 72 ч
местные азоловые антимикотики 10—14 дней

**Таблица 7 - Лечение рецидивирующего ВВК у женщин репродуктивного возраста**

Купирование рецидива:	Поддерживающая терапия (профилактика рецидивов) в течение 6 месяцев
Флуконазол 150 мг per os 3 дозы с интервалом 72 ч (1, 4 и 7-й дни)	Первая линия: Флуконазол 150 мг per os, 1 раз в неделю в течение 6 месяцев
топические азоловые антимикотики, 5—14 дней	Альтернатива: Топические азоловые антимикотики в течение 6 мес ежедневно, 2 раза в неделю или еженедельно в зависимости от дозы действующего вещества в препарате

В случае рецидивирующего ВВК ( $\geq 4$  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.

#### 2.4. Статистическая обработка полученных результатов

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. Для оценки взаимосвязи параметров использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для оценки связи частоты вагинального дисбиоза с особенностями течения и лечения ТОД применяли расчет отношения шансов. Отношение шансов рассчитывали по формуле:

$$\text{ОШ}=(a/c)/(b/d) \quad (2),$$

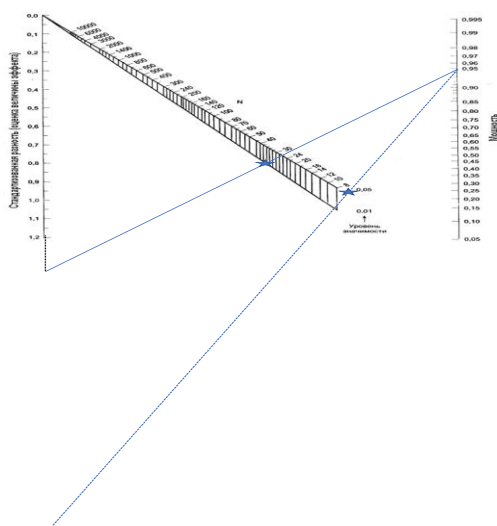
где а – число пациенток, обладавших фактором риска и у которых развился вагинальный дисбиоз;

в – число пациенток, обладавших фактором риска и у которых не развился вагинальный дисбиоз;

с – число пациенток, не обладавших фактором риска и у которых развился вагинальный дисбиоз;

д – число пациенток, не обладавших фактором риска и у которых не развился вагинальный дисбиоз.

Планируемый объем выборки рассчитывали с использованием нормограммы Альтмана (рисунок 2).



Для мощности исследования 0,95 и уровня значимости 0,05 объем выборки для пары динамических наблюдений со стандартизированной разностью ~2,85 достаточно 6-8 пациентов (согласно нормограмме Альтмана, Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине, 2015г.). Поскольку данные о нормоценозе и дисбиозе (оценки предполагаемой

**Рисунок 2 - Нормограмма Альтмана**

стандартизированной разности), были оценены у несвязанных пациентов, не страдавших туберкулезом органов дыхания, и предполагалось сравнение основной группы с контрольной, а также основной группы не менее чем в трех динамических наблюдениях, мы использовали объем выборки, оцененный для случая независимых групп с стандартизированной разностью ~1,42, уровнем значимости

0,05 или 0,01 – не менее 26 или 35 пациентов соответственно. Поскольку динамические наблюдения организационно сложны, а пациенты склонны выбывать из исследования до его завершения, то первоначальный запланированный объем выборки мы увеличили в два раза, что составило 52-70 пациентов на первом приеме. В результате объем выборки составил  $n=54$  в каждой исследуемой группе.

### ГЛАВА 3

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

### 3.1. Клинические формы туберкулеза органов дыхания, частота бактериовыделения, лекарственной устойчивости возбудителя и деструкции легочной ткани у женщин фертильного возраста

Проведен анализ возрастного состава когорты фертильных женщин в обеих группах. Медиана среднего возраста женщин с наличием и отсутствием ТОД составила - 29,5 [26.25; 36.75] лет и 32 [26,5; 37] года. При этом в 1-ой и 2-ой группах преобладала доля 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%) ( $p \leq 0,01$ ) (таблица 8).

**Таблица 8 - Распределение по возрасту пациенток 1-ой и 2-ой групп**

Исследуемые группы	Возраст				Медиана возраста в группах	P
	Активный репродуктивный возраст (18-38 лет)		Поздний репродуктивный возраст (39 и > лет)			
	абс	%	абс	%		
1-ая группа n=54	44	81,5	10	18,5	29,5 [26.25; 36.75]	0,001
2-ая группа n=54	42	77,8	12	22,2	32 [26,5; 37]	0,01

*\*Частоту активного и позднего репродуктивного возраста рассчитывали по отношению к общему количеству пациенток в группах*

Проведен анализ социального статуса среди пациенток обеих групп. В 1-ой группе количество социально – адаптированных женщин (с наличием постоянной работы, стабильного дохода, отдельной жилой площади) было достоверно меньшим по сравнению с таковыми из 2-ой группы – 15 (27,8%) и 25 (46,3% соответственно) ( $p \leq 0,01$ ). Напротив, социально дезадаптированных лиц

(без постоянной работы и не обеспеченных финансовыми и жилищными условиями) в 1-ой группе оказалось достоверно больше по сравнению с женщинами 2-ой группы – 39 (72,2%) и 29 (53,7% соответственно) ( $p \leq 0,05$ ). Среди пациенток обеих групп инвалидности зарегистрировано не было (таблица 9).

**Таблица 9 - Социальный статус пациенток 1-ой и 2-ой групп**

Основные социально – средового анамнеза параметры	1-ая группа – пациентки с ТОД (n=54)		2-ая группа – пациентки без ТОД (n=54)		P
	абс	%	абс	%	
Постоянная работа, отдельная жилая площадь	15	27,8	25	46,3	0,011
Без работы, не обеспеченные финансовыми и жилищными условиями	39	72,2	29	53,7	0,05
Имели инвалидность	0	0	0	0	-

*\*Параметры социально-средового анамнеза рассчитывали по отношению к общему количеству пациенток в группах*

Изучена частота и структура соматической патологии среди пациенток обеих групп. Установлено, что 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 преобладали: 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%). Однако статистически значимых различий между частотой этих болезней не обнаружено (таблица 10).

**Таблица 10 - Соматическая патология среди пациенток 1-ой и 2-ой групп**

Соматическая патология	1-я группа – пациентки с ТОД (n=54)		2-ая группа – пациентки без ТОД (n=54)		P
	абс	%	Абс	%	
С наличием соматической патологии, в том числе:	28	51,6	15	27,8	0,018
Болезни органов дыхания, в т.ч:	3	10,7	2	13,3	-
Хронический бронхит	3	10,7	2	13,3	-
Бронхиальная астма	0	0	2	13,3	-
Болезни органов ЖКТ, в том числе:	7	25	4	26,7	-
Язвенная Болезнь Желудка	1	3,6	0	0	-
Хр. гастрит	4	14,3	2	13,3	-
Хр. панкреатит	1	3,6	1	6,7	-
Хр. холецистит	2	7,1	1	6,7	-
Неврологические болезни, в т.ч:	5	17,9	2	13,3	-
Астено – невротический синдром	1	3,6	0	0	-
Вегето – сосудистая дистония	4	14,3	2	13,3	-
Эндокринные болезни, в том числе:	5	17,9	2	13,3	-
Сахарный диабет	2	7,1	0	0	-
Болезни щитовидной железы	3	10,7	2	13,3	-
Болезни мочевыделительной системы (хр. пиелонефрит)	5	17,9	3	20	-
Болезни сердечно – сосудистой системы (артериальная гипертония, варикоз н/конечностей)	4	14,3	0	0	-
Болезни ЛОР – органов (хр. тонзиллит)	5	17,9	3	20	-
Кожные болезни	3	10,7	1	6,7	-
Глазные болезни (Миопия)	2	7,1	2	13,3	-

*\*Частоту соматических заболеваний рассчитывали по отношению к общему количеству пациенток в группах*

Полученные результаты демонстрировали однородный возрастной состав в группах женщин фертильного возраста с наличием и отсутствием ТОД. Анализ социального статуса и соматической патологии показали у пациенток с ТОД наличие социального неблагополучия (отсутствие постоянной работы, отдельной жилой площади, заработок ниже прожиточного минимума) и высокую частоту соматических болезней.

У большинства пациенток 1-ой группы наблюдали наличие клинической симптоматики, характерной для туберкулёзного процесса – 48 (88,9%). В структуре клинических симптомов преобладали 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%). Кроме того, среди женщин с ТОД 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 отмечали у 6 (11,1%) женщин с ТОД (таблица 11).

**Таблица 11 - Клиническая симптоматика у пациенток с ТОД (1-ая группа)**

Клинические симптомы	1-ая группа (пациентки с ТОД) (n=54)	
	Абс	%
Всего с клинической симптоматикой	48	88,9
Слабость, потливость	20	45,5
Повышение температуры	10	22,7
Медиана температуры тела	37,5 [37,2; 37,7]	
Снижение аппетита, потеря массы тела	8	18,2
Кашель, в том числе с мокротой	21	47,7
Одышка	12	27,3
Боль в грудной клетке	8	18,2
Отсутствие клинической симптоматики	6	11,1

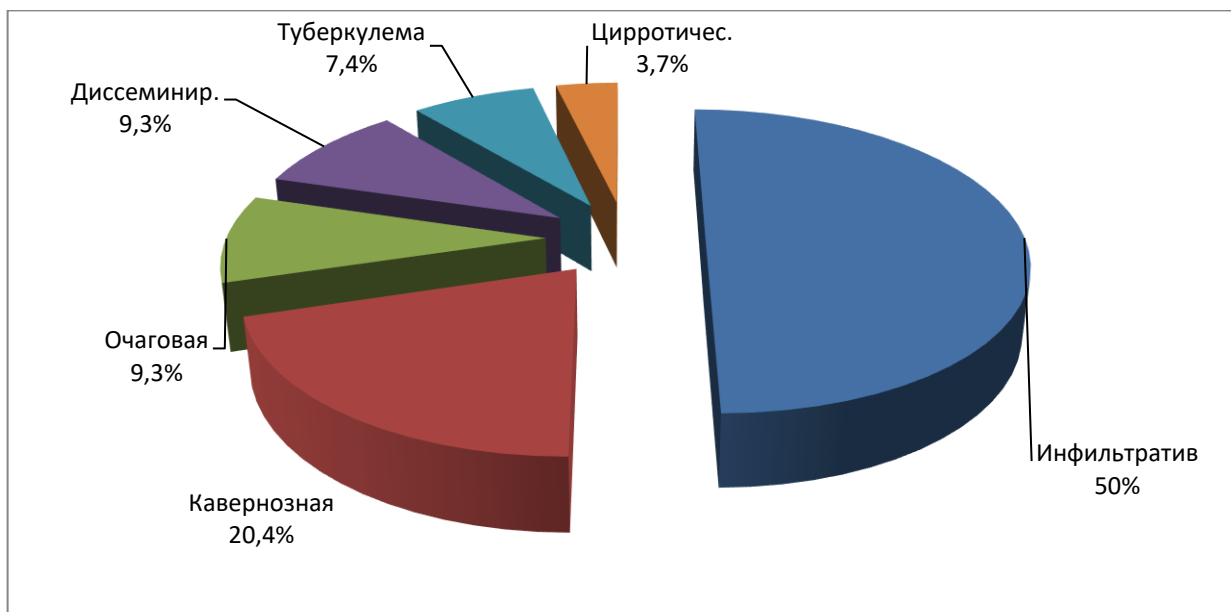
*\*Частоту пациенток с наличием клинических симптомов рассчитывали по отношению к общему количеству пациенток в группе*

*\*\*Частоту каждого клинического симптома рассчитывали по отношению к общему числу пациенток с наличием клинических симптомов*

Анализ структуры клинических форм туберкулеза органов дыхания среди пациенток 1-ой группы позволил установить статистически достоверное превалирование наиболее 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%).

Среди

исследуемых пациенток отмечали высокую частоту деструкции легочной ткани – 23 (42,6%) (рисунок 3).



**Рисунок 3 - Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания у пациенток 1-ой группы**

Сравнительный анализ частоты бактериовыделения показал, что в 1-ой группе доля женщин с бактериовыделением была достоверно выше по сравнению с пациентками без бактериовыделения - 36 (66,7%) и 18 (33,3%) ( $p \leq 0,01$ ). При этом достоверно чаще регистрировали лекарственную устойчивость МБТ к применяемым противотуберкулезным препаратам в отличие от чувствительности возбудителя к ПТП – 25 (69,4%) и 11 (30,6%) ( $p \leq 0,02$ ). При анализе лекарственной устойчивости МБТ к применяемым противотуберкулезным препаратам чаще выявляли множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) в отличие от широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) МБТ к противотуберкулезным препаратам – 17 (47,2%) и 8 (22,2%), но без статистически достоверной разницы (таблица 12).

**Таблица 12 - Частота бактериовыделения среди пациенток с ТОД (1-ая группа)**

Бактериовыделение	1-ая группа (пациентки с ТОД) (n=54)		p
	абс	%	
Наличие бактериовыделения, в том числе:	36	66,7	0,01
Отсутствие бактериовыделения	18	33,3	
Чувствительность МБТ к ПТП сохранена	11	30,6	0,02
Устойчивость МБТ к ПТП, из них:	25	69,4	
МЛУ	17	47,2	-
ШЛУ	8	22,2	

*\*Количество бактериовыделителей рассчитывали по отношению к общему количеству пациенток в группе*

*\*\*Частоту чувствительности и устойчивости МБТ к ПТП, МЛУ и ШЛУ рассчитывали по отношению к общему числу бактериовыделителей*

Таким образом, установлены особенности туберкулеза органов дыхания у женщин репродуктивного возраста. У данной категории пациенток чаще имел место туберкулез органов дыхания с наличием интоксикационных и респираторных клинических симптомов в подавляющем большинстве случаев – 48 (88,9%), высокой частотой наиболее тяжелых клинических форм ТОД – инфильтративной и кавернозной форм – 27 (50%) и 11 (20,4%), высокой частотой бактериовыделения – 36 (66,7%) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя – 17 (47,2%) и 8 (22,2%) и высокой частотой деструкции в легочной ткани – 23 (42,6%).

### **3.2. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания, нежелательные явления, применение хирургического лечения у пациенток репродуктивного возраста**

После установления диагноза пациенткам 1-ой группы, больным ТОД, назначали лечение с применением различных режимов химиотерапии. Медиана количества койко – дней среди фертильных женщин с ТОД составила - 112,5 [84,25; 128,75] к/дней. При этом I режим химиотерапии назначали пациенткам с

сохраненной чувствительностью МБТ к ПТП, при впервые выявленном туберкулезе органов дыхания, достоверно чаще, чем II режим ХТ – 14 (25,9%) ( $p \leq 0,0004$ ). II режим химиотерапии исследуемым пациенткам применяли в одном случае – 1 (1,9%). III режим химиотерапии фертильным женщинам не применяли. IV и V режимы химиотерапии применяли достоверно чаще, чем другие режимы ХТ – 18 (33,3%) и 7 (13%) ( $p \leq 0,03$ ). При развитии нежелательных явлений на фоне противотуберкулезной терапии применяли индивидуальный режим химиотерапии – 14 (25,9%), без достоверной разницы (таблица 13).

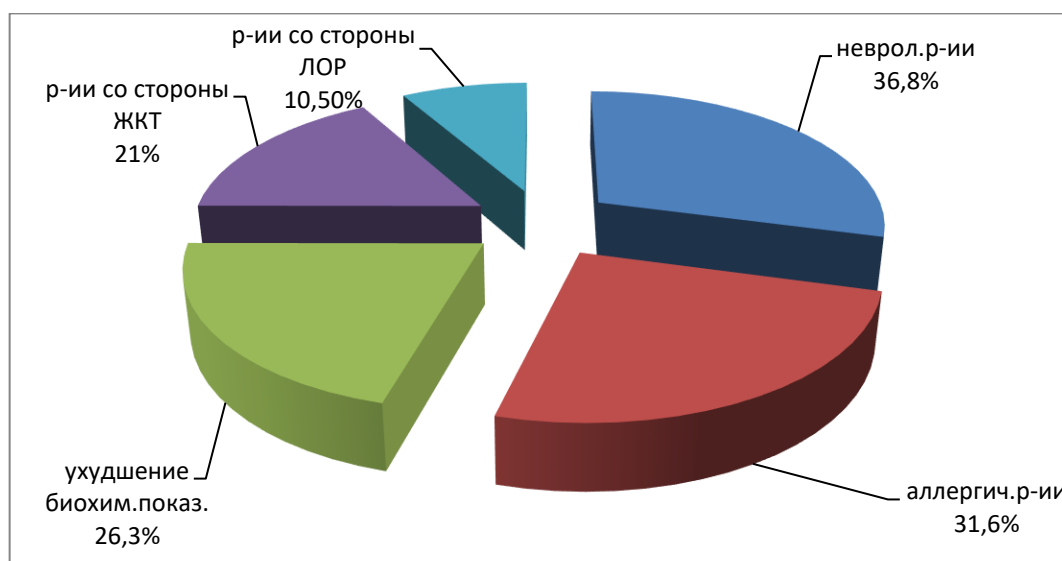
**Таблица 13 - Режимы химиотерапии, применяемые у пациенток 1-ой группы**

Режим ХТ	1-ая группа (пациентки с ТОД) (n=54)		P
	абс	%	
I режим	14	25,9	I и II ( $p \leq 0,0004$ )
II режим	1	1,9	II и I ( $p \leq 0,0004$ )
III режим	0	0	-
IV режим	18	33,3	IV и I,II ( $p \leq 0,03$ ), ( $p \leq 0,001$ )
V режим	7	13	V и I,II ( $p \leq 0,03$ ), ( $p \leq 0,001$ )
Индивидуальный режим	14	25,9	-

*\*Применение режимов химиотерапии рассчитывали по отношению к общему количеству пациенток в группе*

На фоне проводимой противотуберкулезной терапии у пациенток 1-ой группы имели место нежелательные явления (НЯ) – 19 (35,2%). В структуре нежелательных явлений у пациенток репродуктивного возраста, больных ТОД, примерно с одинаковой частотой регистрировали неврологические побочные реакции (головокружение, дискоординация, боль в суставах) – 7 (36,8%), аллергические реакции (сыпь, зуд, эозинофилия в клиническом анализе крови) – 6 (31,6%), ухудшение биохимических показателей (повышение билирубина и трансаминаз) – 5 (26,3%), побочные реакции со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диспепсия, снижение аппетита, боли в эпигастральной области) – 4 (21%).

Нежелательные явления со стороны ЛОР – органов (снижение слуха) отмечали всего в 2 (10,5%) случаях (рисунок 4).



**Рисунок 4 - Структура нежелательных явлений при применении химиотерапии туберкулеза у пациенток 1-ой группы**

Изучена частота развития нежелательных явлений среди пациенток репродуктивного возраста, больных ТОД, в зависимости от применяемого режима химиотерапии. При использовании I и II режимов ХТ у исследуемых пациенток нежелательных явлений мы не регистрировали. При применении IV, V режима и индивидуального режимов ХТ отмечали одинаковую частоту развития НЯ – 7 (36,8%), 6 (31,6%) и 6 (31,6% соответственно), без статистически достоверной разницы (таблица 14).

**Таблица 14 - Частота развития нежелательных явлений при применении различных режимов химиотерапии среди пациенток с ТОД (1-ая группа)**

Нежелательные явления при различных режимах ХТ	1-ая группа (пациентки с ТОД) (n=54)		P
	абс	%	
Всего НЯ при применении ХТ, из них:	19	35,2	$p \leq 0,029$
I режим	0	0	-
II режим	0	0	-
III режим	0	0	-
IV режим	7	36,8	-
V режим	6	31,6	-
Индивидуальный режим	6	31,6	-

*\*Частоту нежелательных явлений при применении химиотерапии рассчитывали по отношению к общему количеству пациенток в группе*

*\*\*Частоту нежелательных явлений при применении различных режимов химиотерапии рассчитывали по отношению к общему количеству пациенток с наличием нежелательных явлений*

Нежелательные явления пациенткам, получающим курс противотуберкулезной терапии по поводу ТОД, своевременно устраняли с помощью дезинтоксикационной, антигистаминной, витаминотерапии. При неэффективности методов консервативной терапии и наличии соответствующих показаний пациенткам 1-ой группы проводили хирургическое лечение – 10 (18,5%). Наиболее часто проводили резекцию легких – 7 (13%), реже лобэктомия – 3 (5,6%). Во всех случаях оперативного лечения имело место морфологическая верификация диагноза ТОД.

Таким образом, установлены особенности лечения туберкулеза органов дыхания у женщин фертильного возраста. Данной категории пациенток достоверно чаще назначали I, IV и V 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 преобладали 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%). Хирургическое лечение применяли лишь у 10 (18,5%) пациенток с последующей морфологической верификацией диагноза ТОД.

### **3.3. Эффективность лечения туберкулеза органов дыхания у пациенток фертильного возраста (динамика клинических, рентгенологических, бактериологических, лабораторных показателей)**

Проведена оценка эффективности противотуберкулезной терапии у пациенток репродуктивного возраста. Среди пациенток 1-ой группы к моменту выписки из стационара наблюдали полное исчезновение симптомов интоксикации в 100% случаев - с 20 (45,5%) до 0 (0%) ( $p \leq 0,0001$ ). У преобладающего большинства фертильных женщин регистрировали достоверное уменьшение количества пациенток со сниженным аппетитом и дефицитом массы тела – с 8 (18,2%) до 2 (4,2%) ( $p \leq 0,04$ ). Кроме того, у пациенток 1-ой группы отмечали положительную динамику в купировании респираторной симптоматики: достоверное купирование кашля, в том числе с мокротой – с 21 (47,7%) до 2 (4,2%) ( $p \leq 0,0001$ ), одышки – с 12 (27,3%) до 0 (0%) ( $p \leq 0,001$ ), боли в грудной клетке – с 8 (18,2%) до 0 (0%) ( $p \leq 0,01$ ) (таблица 15).

**Таблица 15 - Динамика клинических симптомов туберкулеза среди пациенток фертильного возраста, больных ТОД до лечения и при выписке (1-ая группа)**

Клинические симптомы	1-ая группа (пациентки с ТОД) (n=54)				P
	до лечения		при выписке		
	абс	%	абс	%	
Слабость, потливость	20	45,5	0	0	p<0,0001
Повышение температуры	10	22,7	0	0	p≤0,004
Снижение аппетита, потеря массы тела	8	18,2	2	4,2	p≤0,0412
Кашель сухой или с мокротой	21	47,7	2	4,2	p<0,0001
Одышка	12	27,3	0	0	p≤0,001
Боль в грудной клетке	8	18,2	0	0	p≤0,013
Всего с клинической симптоматикой	48	88,9	4	8,3	p<0,0001

*\*Частоту пациенток с наличием клинических симптомов рассчитывали по отношению к общему количеству пациенток в группе*

Анализ рентгено – томографических данных среди пациенток репродуктивного возраста к моменту окончания лечения показал достоверное уменьшение рентгенологических признаков туберкулеза органов дыхания в виде исчезновения инфильтрации, уплотнения и исчезновения очагов, кальцинации – с 54 (100%) до 6 (11,1%) (p≤0,0001). Также у пациенток 1-ой группы наблюдали положительную рентгенологическую динамику в виде закрытия полостей распада в 69,6% случаев – с 23 (42,6%) до 7 (13%) (p≤0,0002). Изучение микробиологических данных выявило статистически значимое снижение частоты бактериовыделения в 91,7% наблюдений - с 36 (66,7%) до 3 (8,3%) (p≤0,0001). При этом медиана срока абациллирования составила 1,3 [1;2] месяца (таблица 16).

**Таблица 16 - Динамика рентгено – томографических и микробиологических результатов исследования среди фертильных пациенток с ТОД до лечения и при выписке (1-ая группа)**

Результаты исследования	1-ая группа (пациентки с ТОД) (n=54)				P
	до лечения		при выписке		
	абс	%	абс	%	
Рентгенологические признаки ТБ (наличие инфильтрации, очагов, диссеминации)	54	100	6	11,1	p<0,0001
Наличие полостей распада	23	42,6	7	13	p≤0,0002
Бактериовыделение (МБТ (+))	36	66,7	3	8,3	p<0,0001
Сроки абациллирования (месяцы)	1,3 [1; 2] (min-max 1-7)				-

*\*Частоту рентгено-томографических результатов исследования рассчитывали по отношению к общему количеству пациенток в группе*

*\*\*Частоту полостей распада до лечения рассчитывали по отношению к общему числу пациенток в группе, при выписке – по отношению к пациенткам с наличием полостей распада*

*\*\*\*Частоту бактериовыделения до до лечения рассчитывали по отношению к общему числу пациенток в группе, при выписке – по отношению к пациенткам с наличием бактериовыделения*

Эффективность противотуберкулезной терапии у пациенток репродуктивного возраста, больных туберкулезом органов дыхания также оценивали с помощью показателей клинического, биохимического и гемостазиологического анализов крови. К моменту выписки из стационара показатели лабораторной диагностики находились в пределах референсной нормы (таблицы 17,18,19).

**Таблица 17 - Динамика показателей клинического анализа крови среди пациенток 1-ой и 2-ой групп до лечения и при выписке**

Показатель клинического анализа крови	1-ая группа (пациентки с ТОД) (n=54)		2-ая группа (пациентки без ТОД) (n=54)	
	до лечения	при выписке	до лечения	при выписке
Гемоглобин (N=120-140г/л)	120 [110;122]	130 [119,3;133,8]	120 [112; 126,25]	122 [117,5; 128,25]
Лейкоциты (N=4-9×10 <sup>9</sup> /л)	8,65 [5,6; 8.1]	6,5 [5,7; 7,8]	6,15 [6,35; 9,2]	6,4 [5,9; 7,3]
Палочкоядерные (N=1-6%)	2 [1; 3]	2 [1; 2.75]	2 [2; 3]	1 [1; 1,25]
Сегментоядерные (N=47-72%)	58,5 [55; 66]	60 [54; 36]	61 [59; 64]	61 [59; 63]
Эозинофилы (N=0,5-5%)	3 [1; 3.75]	2,5 [1,3; 4]	2 [2; 4]	2 [2; 3]
Моноциты (N=3-11%)	7 [6; 8]	7 [6; 8]	5 [5; 6]	5 [4,75; 5,25]
Лимфоциты (N=19-37%)	28,5 [22,3; 32]	30 [25; 32,8]	26 [26; 32]	25 [23; 30]
СОЭ (N=2-15 мм/л)	18,5 [10; 25,8]	9 [6; 13] (p≤0,01)	8 [6; 10]	7 [7; 8,2]

**Таблица 18 - Динамика биохимических показателей среди пациенток 1-ой и 2-ой групп до лечения и при выписке**

Показатель биохимического анализа крови	1-ая группа (пациентки с ТОД) (n=54)		2-ая группа (пациентки без ТОД) (n=54)	
	до лечения	при выписке	до лечения	при выписке
Общий билирубин (N=8-20 мкмоль/л)	9,95 [7; 13,6]	8,8 [6,2;9,95]	9,7 [9,05; 16,5]	9,05 [7,675; 10,375]
АЛТ (N = до 32 Е/л)	17,5 [12,1;30,6]	16 [11;24,7]	15 [15; 30]	14 [14; 21]
АСТ (N = до 31 Е/л)	21,6 [17,3;33,4]	23,3 [20; 30]	19 [19; 31,25]	20 [19; 22,25]
Общий белок (N=65-85 г/л)	73,5 [69,7;79,2]	70,1 [68,3;74,1]	76 [71,75; 82]	71,5 [68,75; 79]
Щелочная фосфатаза (N= до 104 Е/л)	71 [50,3;88,8]	53 [38;75,5]	78 [67; 87,75]	78 [65,75; 86,5]
Креатинин (N=53-95 мкмоль/л)	71 [65,3;80]	70 [67;80]	70 [69; 86]	70,5 [65; 75]
Мочевина (N=2,5-6,4 ммоль/л)	3,8 [3;4,5]	4 [3,2;4,5]	5,2 [4,225; 5,9]	4,6 [4,1; 5,425]
Глюкоза (N=3,3-5,5 ммоль/л)	4,7 [4; 5,2]	4,8 [4;5]	5 [4,6; 5,2]	4,7 [4,3; 4,9]

**Таблица 19 - Динамика показателей гемостаза среди пациенток 1-ой и 2-ой групп до лечения и при выписке**

Показатель гемостаза	1-ая группа (пациентки с ТОД) (n=54)		2-ая группа (пациентки без ТОД) (n=54)	
	до лечения	при выписке	до лечения	при выписке
АЧТВ (N=33-40'')	34 [32;39]	35 [33,3;38,5]	31 [30; 34]	30 [29; 31]
ПТИ (N=92-116%)	82,5 [75;89]	81 [79;90]	101 [88,75; 112]	86,5 [80; 96]
МНО (N=1-3)	1,1 [1; 1,2] (min=1, max=2.1)	1 [1; 1.1] (min=1, max=1.3)	1 [0,9; 1,1] (min=0.8, max=9)	1,05 [1; 1,1] (min=0,9, max=1.1)
АТ (III) (N=85-115%)	104 [99; 112]	100 [97; 110]	102 [96; 110]	99 [90; 102,25]
Фибриноген (N=2,6-3,8 г/л)	2,8 [2,4;3,1]	3 [2,6;3,9]	3 [2,55; 3,2]	3,05 [2,9; 3,6]
Тромбиновое время (N=16-24'')	22 [21;23] (min=17, max=25)	22 [21;23] (min=17, max=27)	20 [16,75; 21] (min=13, max=27)	19 [15; 20] (min=13, max=23)
Фибринолитическая активность (N=117-220')	200 [160;240]	190 [160;240]	198 [179,75; 210]	178,5 [165; 192,5]
Активность ФСФ (N=69- 109%)	80 [69; 111,8]	79 [70; 93,8]	80,5 [76,5; 97,25]	90 [79,75; 99]
РФМК (N=33-40мг/л)	60 [46,3;97,5]	58 [50;79]	38 [35; 40]	38 [30,75; 39]

Таким образом, показана высокая эффективность лечения у пациенток фертильного возраста, больных ТОД. Это подтверждалось купированием симптомов интоксикации, достоверным снижением частоты респираторных симптомов, положительной динамикой данных рентгено – томографического и микробиологического исследования на фоне референсных значений лабораторных (клинических, биохимических и гемостазиологических) показателей.

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%).

Пациенткам репродуктивного возраста достоверно чаще назначали I, IV и V режимы химиотерапии – 14 (25,9%), 18 (33,3%) и 7 (13%). При этом большинство женщин переносило лечение удовлетворительно, с развитием нежелательных явлений лишь в 19 (35,2%) случаях. Таким пациенткам назначали индивидуальный режим ХТ – 14 (25,9%). В структуре нежелательных явлений преобладали 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%). У подавляющего большинства пациенток отмечали высокую эффективность консервативной терапии, хирургическое лечение применяли лишь у 10 (18,5%) пациенток. Во всех случаях регистрировали морфологическую верификацию диагноза ТОД.

Эффективность противотуберкулезной терапии у пациенток репродуктивного возраста, больных ТОД, была подтверждена положительной клинической, рентгено – томографической, микробиологической 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%) ( $p \leq 0,0001$ );
- исчезновение 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:**

- исчезновения 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%) ( $p \leq 0,0001$ ).

## ГЛАВА 4

# СОСТОЯНИЕ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ, АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ мРНК ГЕНОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И ИНДЕКСА ВОСПАЛЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В ПРОЦЕССЕ МОНИТОРИНГА ХИМИОТЕРАПИИ

### 4.1. Особенности гинекологического статуса пациенток 1-ой и 2-ой групп

Исследованы особенности менструального цикла у пациенток обеих групп. При анализе показателей, характеризующих особенности менструальной функции статистически значимых различий между женщинами с наличием и отсутствием ТОД не выявлено. Возраст менархе в обеих исследуемых группах составил - 13 [12;14] и 13 [12;13] лет, длительность менструального цикла - 28 [22,3; 28] и 29 [28; 30] дней, продолжительность менструального кровотечения - 5 [5; 5,75] и 5 [5; 6] дней. У преобладающего большинства пациенток с наличием и отсутствием ТОД до лечения имели место регулярные менструации – 46 (85,2%) и 48 (88,9%) и 8 (14,8%) и 6 (11,1%), без достоверной разницы (таблица 20).

**Таблица 20 - Особенности менструального цикла у пациенток 1-ой и 2-ой групп**

Менструальная функция	1-ая группа – пациентки с ТОД (n=54)		2-ая группа (пациентки без ТОД) (n=54)		Р
Возраст менархе	13 [12;14]		13 [12;13]		-
Длительность менструального цикла (дни)	28 [22.25; 28]		29 [28; 30]		-
Продолжительность менструального кровотечения (дни)	5 [5; 5,75]		5 [5; 6]		-
Регулярные менструации	46	85,2	48	88,9	-
Нарушение менструального цикла	8	14,8	6	11,1	

*\*Показатели менструального цикла рассчитывали по отношению к общему количеству пациенток в группах*

Изучены особенности половой жизни у пациенток с наличием и отсутствием ТОД. Возраст начала половой жизни у женщин 1-ой и 2-ой групп составил - 18 [16.25; 19.25] и 19 [18; 20] лет. При этом подавляющее большинство пациенток обеих групп использовали различные методы контрацепции – 34 (63%) и 31 (57,4%): чаще барьерные методы (презерватив) – 21 (61,8%) и 15 (48,4%), реже оральные контрацептивы – 10 (29,4%) и 9 (29%) и прерванный половой акт – 3 (8,8%) и 7 (22,6%). Не применяли контрацепцию 20 (37%) и 23 (42,6%) женщин с наличием и отсутствием ТОД (таблица 21).

**Таблица 21 - Особенности половой жизни и контрацепции у пациенток 1-ой и 2-ой групп**

Исследуемый показатель	1-ая группа – пациентки с ТОД (n=54)		2-ая группа (пациентки без ТОД) (n=54)		P
	абсолютное число	процент	абсолютное число	процент	
Возраст начала половой жизни	18 [16.25; 19.25]		19 [18; 20]		-
Использовали контрацепцию, в том числе:	34	63	31	57,4	-
Презерватив	21	61,8	15	48,4	-
оральные контрацептивы	10	29,4	9	29,0	-
прерванный половой акт	3	8,8	7	22,6	p≤0,01
Без контрацепции	20	37	23	42,6	-

\*Частоту использования контрацепции рассчитывали по отношению к общему количеству пациенток в группах

\*\*Частоту использования различных методов контрацепции рассчитывали по отношению к числу пациенток, использующих контрацепцию

Проведен анализ паритета беременностей и их исходов у пациенток 1-ой и 2-ой групп. Среди женщин с ТОД достоверно чаще регистрировали беременность в анамнезе в отличие от таковых без ТОД – 31 (57,4%) и 48 (88,2%) (p≤0,0004). В структуре беременности в обеих группах преобладали роды – 27 (87,1%) и 47 (97,9%), с меньшей частотой отмечали медицинский аборт – 10 (32,3%) и 9 (18,8%) и самопроизвольный выкидыш – 8 (25,8%) и 13 (27,1%). Внематочную

беременность в анамнезе не регистрировали. Не имели беременность 23 (42,6%) пациенток с ТОД и 6 (11,1%) женщин без ТОД ( $p \leq 0,0004$ ) (таблица 22).

**Таблица 22 - Паритет беременностей и их исходы у пациенток 1-ой и 2-ой групп**

Исследуемый показатель	1-ая группа – пациентки с ТОД (n=54)		2-ая группа (пациентки без ТОД) (n=54)		P
	абсолютное	процентное	абсолютное	процентное	
Имели беременность, из них:	31	57,4	48	88,2	0,0004
Роды	27	87,1	47	97,9	-
медицинский аборт	10	32,3	9	18,8	-
с/выкидыш	8	25,8	13	27,1	-
Внематочная беременность	0	0	0	0	-
Не имели беременности	23	42,6	6	11,1	$p < 0,0004$

\*Частоту беременностей рассчитывали по отношению к общему количеству пациенток в группах

\*\*Частоту исходов беременности рассчитывали по отношению к числу пациенток, имевших беременность

Проведен анализ гинекологической патологии среди пациенток 1-ой и 2-ой групп. У женщин с ТОД достоверно чаще отмечали отягощенный гинекологический анамнез по сравнению с пациентками без ТОД - 35 (64,8%) и 17 (31,5%) ( $p \leq 0,02$ ). В структуре гинекологической патологии среди женщин обеих групп чаще регистрировали хронический аднексит – 15 (50%) и 7 (41,1%), реже – бесплодие – 5 (14,3%) и 1 (5,9%), миому матки – 6 (17,1%) и 4 (23,5%), кисту яичника – 6 (17,1%) и 6 (35,3%), эндометриоз – 4 (11,4%) и 3 (17,6%). Отсутствие гинекологической патологии достоверно чаще отмечали у пациенток без ТОД в отличие от таковых с ТОД – 19 (35,2%) и 37 (68,5%) ( $p \leq 0,02$ ) (таблица 23).

**Таблица 23 - Структура гинекологических заболеваний у пациенток 1-ой и 2-ой групп**

Исследуемый показатель	1-ая группа – пациентки с ТОД (n=54)		2-ая группа (пациентки без ТОД) (n=54)		P
	Число	Процент	Число	Процент	
Отягощенный гинекологический анамнез	35	64,8	17	31,5	0,019
Хр. аднексит	15	42,9	7	41,1	-
Бесплодие	5	14,3	1	5,9	-
Миома матки	6	17,1	4	23,5	-
Киста яичника	6	17,1	6	35,3	-
Эндометриоз	4	11,4	3	17,6	-
Без гинекологической патологии	19	35,2	37	68,5	0,019

\*Частоту отягощенности гинекологического анамнеза рассчитывали по отношению к общему количеству пациенток в группах

\*\*Частоту каждой гинекологической патологии рассчитывали по отношению к числу пациенток с отягощенным гинекологическим анамнезом

Таким образом, гинекологический статус женщин фертильного возраста, больных ТОД, характеризовался физиологическими показателями менструальной функции, наличием безопасной половой жизни с применением современных методов контрацепции, паритетом беременностей – 31 (57,4%) с исходом чаще в роды – 27 (87,1%) и отягощенным гинекологическим анамнезом – 35 (64,8%).

#### **4.2. Динамика количественных изменений (г/э) и доли симбионтов (%) в вагинальной микробиоте; микроскопическая характеристика вагинального биотопа 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 нами 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 у пациенток 1-ой группы 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 (таблица 24).

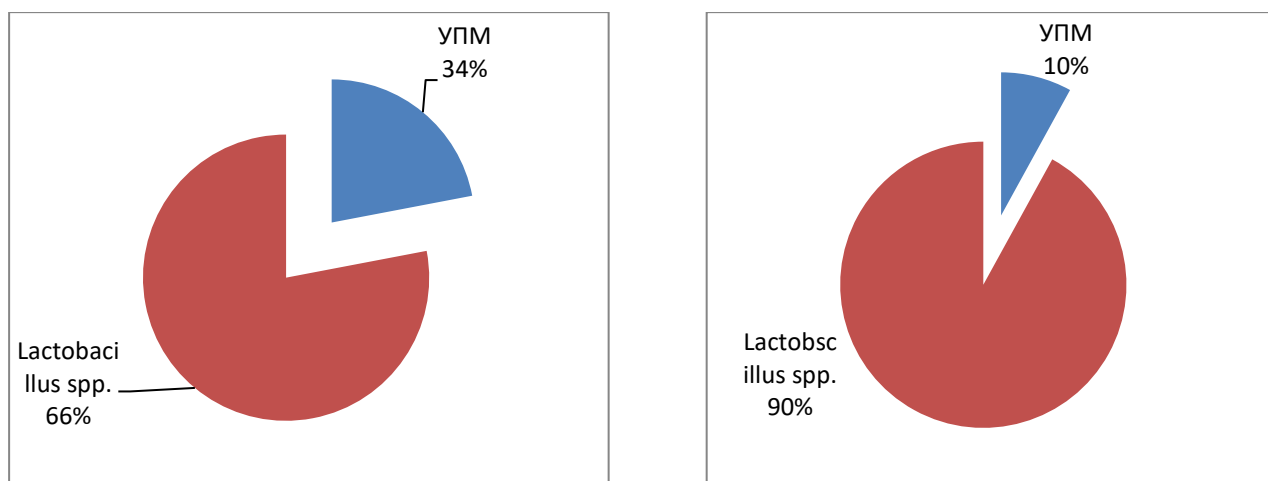
**Таблица 24 - Динамика показателей вагинальной микробиоты у пациенток, больных ТОД в процессе мониторинга химиотерапии (г/э) (1-ая группа)**

Показатель микробиоты (геном/эквивалент)	1 группа (n=54) Дни химиотерапии <i>Вилкоксона + Бонферрони</i> ( $p < 0.025$ )					Фридман ( $p < 0.05$ ) р 1-60-150
	1 до ХТ	ч/з 60 дней ХТ	р 1-60	ч/з 150 дней ХТ	р 1-150	
ОБМ	6 [5,6;6,4]	5,6 [5,4;6]	-	5,6 [5,1;6]	-	-
<i>Lactobacillus spp.</i>	6 [5,7;6,6]	0 [0;4]	0,000	0 [0;3]	0,000	0,000
<i>Enterobacteriaceae</i>	2,2 [2;2,9]	2,8 [2,4;4]	-	4 [3,5;4,9]	0,000	0,000
<i>Streptococcus spp.</i>	3,6 [2,9;3,8]	3 [2,7;4]	-	5 [3;5]	0,000	0,001
<i>Staphylococcus spp.</i>	2,1 [1,7;2,5]	2 [1,9;3]	-	4 [3,6;5]	0,000	0,000
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella</i> + <i>Porphyromonas</i>	0 [0;2]	5 [3,7;5,4]	0,000	5,9 [5,3;6,8]	0,000	0,000
<i>Eubacterium spp.</i>	3 [2,5;4,5]	3,3 [2,9;5]	-	4 [3;5,8]	-	-
<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	1,2 [0;2,5]	3 [1,5;4]	0,000	3 [3;5]	0,000	0,000
<i>Lachnobacterium spp.</i> + <i>Clostridium spp.</i>	2 [1,8;2,5]	3 [2;3]	-	3 [1,3;3]	-	-
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynebacterium spp.</i>	1,6 [2,1;2,9]	3 [3;4]	0,000	3 [0;4,8]	0,000	0,000
<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> + <i>Dialister spp.</i>	2 [0;2,7]	2 [0;2]	-	2 [1;3]	-	-
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	2 [0;2,8]	2 [1;2]	-	2 [1;3]	-	-
<i>Atopobium vaginae</i>	0 [0;1,4]	2 [2;3]	0,000	2 [1;3]	0,000	0,000
<i>Mycoplasma hominis</i>	0 [0;0]	0 [0;0]	-	0 [0;0]	-	-
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0 [0;0]	0 [0;0]	-	0 [0;0]	-	-
<i>Ureaplasma (urealyticum+parvum)</i>	0 [0;0]	0 [0;0]	-	0 [0;0]	-	-
<i>Candida spp.</i>	0 [0;2,9]	4,8 [4;5,6]	0,000	6 [5;6]	0,000	0,000

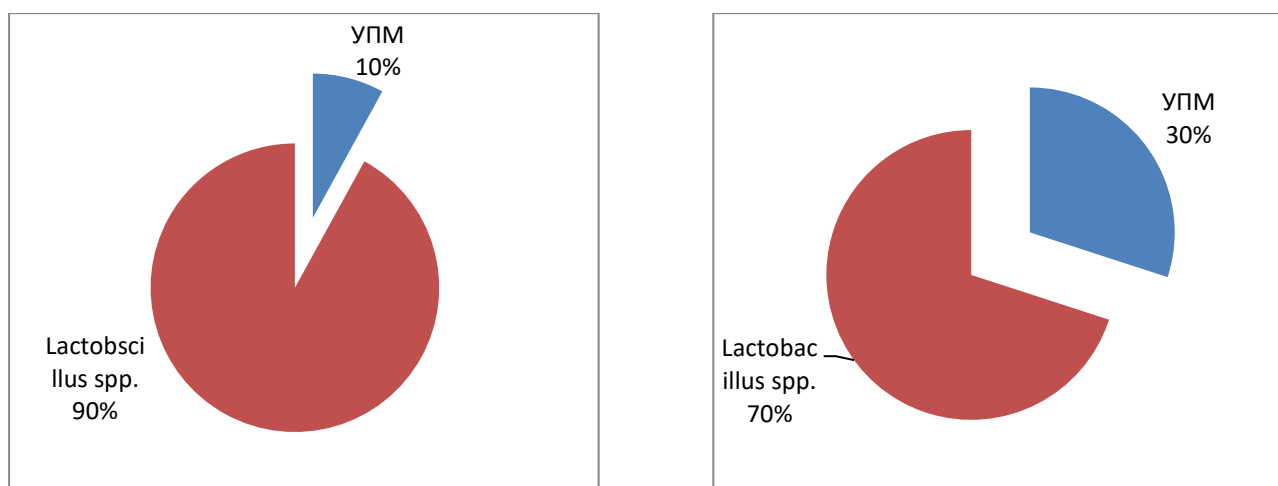
У пациенток 2-ой (контрольной группы) вагинальный микробиоценоз характеризовался превалированием *Lactobacillus spp.* – 6,2 [5,5;7,3] г/э при показателе общей бактериальной массы (ОБМ) – 5,8 [5,3;6,5] г/э. Среди микроорганизмов, формирующих УПМ, отмечали низкие значения *Enterobacteriaceae* - 2,4 [2,1;2,7] 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 согласно классификации Ворошилиной Е.С., Зорникова Д.Л., Плотко Е.Э. (2017); Ворошилиной 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 женщин 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 5, рисунок 6).



**Рисунок 5 - Доля *Lactobacillus spp.* и УПМ в вагинальном биотопе пациенток 1-ой группы до и через 60 дней ХТ (%)**



**Рисунок 6 - 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 женщин 1-ой группы наблюдали количественное повышение *Eubacterium spp.* - 0 [0;2]%, 0 [0;0] и 1 [0;3,8]%, но без статистически достоверной значимости (таблица 25).

**Таблица 25 - Динамика показателей вагинальной микробиоты у пациенток 1-ой группы (%)**

Показатель микробиоты (%)	1-ая группа (дни ХТ) (n=54) Вилкоксон + Бонферрони ( $p < 0.025$ )					Фридман ( $p < 0.05$ )
	1 до ХТ	ч/з 60 дней ХТ	p 1-60	ч/з 150 дней ХТ	p 1-150	p 1-60-150
<i>Lactobacillus spp.</i>	90 [83;96]	34 [29;43]	0,000	25 [20;32,8]	0,000	0,000
УПМ	10 [4;17]	66 [57;72]	0,000	75 [70;78]	0,000	0,000
<i>Enterobacteriaceae</i>	0 [0;1,5]	0 [0;19,3]	-	6 [5,3;10]	0,000	0,000
<i>Streptococcus spp.</i>	0 [0;0]	3 [2;4]	0,000	3 [2;5]	0,000	0,000
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 [0;2]	3 [2;5,8]	0,000	4 [3;6,8]	0,000	0,000
<i>Gardnerella vaginalis+Prevotella+Porphyromonas</i>	0 [0;2]	4 [2;7,3]	0,000	5 [2;11,8]	0,000	0,000
<i>Eubacterium spp.</i>	0 [0;2]	0 [0;0]	-	1 [0;3,8]	-	0,000
<i>Sneathia spp.+Leptotrichia spp. +Fusobacterium spp.</i>	0 [0;0]	3 [2;6]	0,000	3 [2;6]	0,000	0,000
<i>Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.</i>	0 [0;0]	3 [1,3;5]	0,000	5 [2;6]	0,000	0,000

## Продолжение таблицы 25

<i>Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.</i>	1 [0;1]	1 [0;3]	-	3 [0;4]	0,000	0,000
<i>Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.</i>	0 [0; 0,1]	2 [1;3]	-	4 [3;6]	0,000	0,000
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0 [0 0]	3,5 [2;5]	0,000	5 [2,3;7]	0,000	0,000
<i>Atopobium vaginae</i>	0 [0;0]	1 [0;2]	-	2 [1;4]	0,000	0,000
<i>Mycoplasma hominis</i>	0 [0;0,1]	0 [0;0]	-	0 [0;0]	-	0,000
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0 [0;0]	0 [0; 0]	-	0 [0;0]	-	-
<i>Ureaplasma (urealyticum+parvum)</i>	0 [0;0]	0 [0;0]	-	0 [0;0]	-	-
<i>Candida spp.</i>	0,5 [0;2]	5 [3,3;6]	0,000	7 [1;9]	0,000	0,000

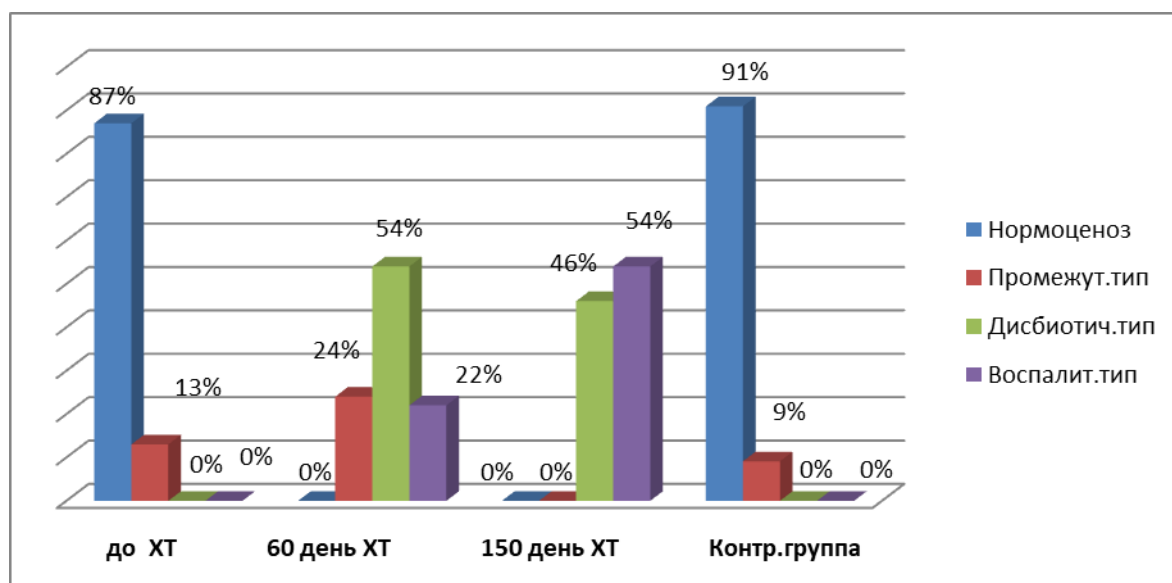
Изучение вагинальной микробиоты у женщин 2-ой (контрольной) группы показало наличие абсолютного нормоценоза – 54 (100%), содержание *Lactobacillus spp.* составило – 6 [5,2; 6,9].

Таким образом, оценка состояния вагинальной микробиоты у пациенток с ТОД показала количественные и долевые изменения представителей изучаемого биотопа в геном/эквивалентах и процентах в зависимости от длительности химиотерапии туберкулеза. Установлено прогрессивное снижение основного показателя нормоценоза *Lactobacillus spp.* через 60 и 150 дней ХТ на фоне статистически значимого повышения доли условно – патогенной микрофлоры (УПМ). При этом отмечали постепенное количественное и долевое повышение большинства представителей общей бактериальной массы с такими маркерами дисбиоза, как: *Gardnerella vaginalis+Prevotella+Porphyromonas, Sneathia spp.+Leptotrichia spp. +Fusobacterium spp., Candida spp.* через 60 дней ХТ и *Enterobacteriaceae, Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Gardnerella vaginalis+Prevotella+Porphyromonas, Sneathia spp.+Leptotrichia spp. +Fusobacterium spp., Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp., Atopobium vaginae, Candida spp.*

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.

Исследование микроскопической характеристики вагинального биотопа в 1-ой группе выявило до начала ХТ нормоценоз и промежуточный тип мазка у 47 (87%) и 7 (13%) пациенток с ТОД. Через 60 дней ХТ нормоценоз не регистрировали – 0 (0%) ( $p \leq 0,0001$ ), промежуточный тип составил – 13 (24%) ( $p=0,02$ ), дисбиотический тип – 29 (54%) ( $p \leq 0,0001$ ), воспалительный тип – 12 (22%) ( $p=0,02$ ). Через 150 дней ХТ нормоценоз, по-прежнему, не выявляли – 0 (0%) ( $p \leq 0,0001$ ), отсутствовал промежуточный тип – 0 (0%) ( $p \leq 0,0001$ ), дисбиотический и воспалительный типы составили – 25 (46%) и 29 (54%) ( $p \leq 0,0001$ ).

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%) (рисунок 7).



**Рисунок 7 - Микроскопическая характеристика вагинального биотопа у пациенток с ТОД в процессе мониторинга противотуберкулезной терапии (%) (1-ая группа)**

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 фертильных женщин, больных ТОД и получающих противотуберкулезную терапию рассчитано 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) (таблицы 26,27).

**Таблица 26 - Расчет отношения шансов развития вагинального дисбиоза в зависимости от клинической формы ТОД, наличия деструкции легочной ткани, бактериовыделения и устойчивости МБТ у пациенток 1-ой группы**

Фактор риска	Статистический показатель							
	a	b	c	d	OR	Lower	upper	P
Инфильтративная	7	20	3	24	2,8	0,64	12,26	0,29
Кавернозная	1	10	9	34	0,38	0,04	3,35	0,66
Очаговая	2	3	8	41	3,42	0,49	23,8	0,22
Диссеминированная	0	5	10	39	0	0	0	0,5
Туберкулема	0	4	10	40	0	0	0	1,0
Цирротическая	0	2	10	42	0	0	0	1,0
Деструкция легочной ткани	2	21	8	23	0,27	0,05	1,44	0,16
Бактериовыделение	6	30	4	14	0,7	0,17	2,88	0,71
ЛУ	8	40	2	4	0,4	0,06	2,57	0,3
МЛУ	1	3	2	3	0,5	0,03	8,95	1,0
ШЛУ	0	0	1	1	0	0	0	0

**Таблица 27 - Расчет отношения шансов развития вагинального дисбиоза в зависимости от режима ХТ и вида НЯ у пациенток 1-ой группы**

Фактор риска	Статистический показатель							
	a	b	c	d	OR	Lower	upper	P
I режим	0	10	0	44	0	0	0	0
II режим	9	1	10	43	0	0	0	1,0
III режим	0	10	0	44	0	0	0	0
IV режим	1	5	9	39	0,87	0,09	8,36	1,0
V режим	1	5	9	39	0,87	0,09	8,36	1,0
Индивидуальный режим	0	6	10	38	0	0	0	0,58
Аллергические реакции	0	2	10	42	0	0	0	1,0
Реакции со стороны ЖКТ	0	1	9	41	0	0	0	0
Неврологические реакции	0	7	10	37	0	0	0	0,32

Таким образом, 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.

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.*

#### **4.3. Динамика экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета (IL1 $\beta$ , IL10, IL18, TNF $\alpha$ , TLR4, GATA3, CD68, B2M) и индекса воспаления в слизистой генитального тракта у женщин, больных туберкулезом органов дыхания до, через 60 и 150 дней химиотерапии**

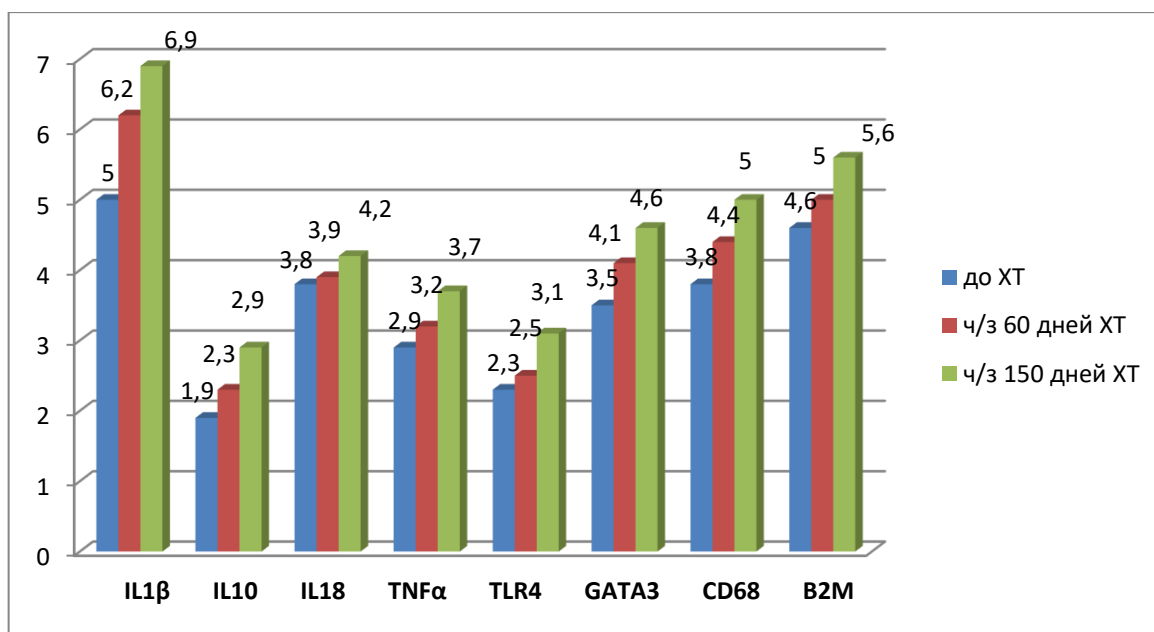
Изучена динамика экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета в соскобе эпителиальных клеток нижних отделов репродуктивного тракта у фертильных пациенток с ТОД. Через 60 дней ХТ обнаружено статистически значимое повышение экспрессии IL1 $\beta$  - 5,1 [4,9;5,6] и 6,3 [6;7] ( $p \leq 0,0001$ ); IL10 - 2 [1,1;2,4] и 3,4 [1,9;3,6] ( $p \leq 0,0001$ ); TNF $\alpha$  - 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 IL1 $\beta$  - 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 (таблица 28, рисунок 8).

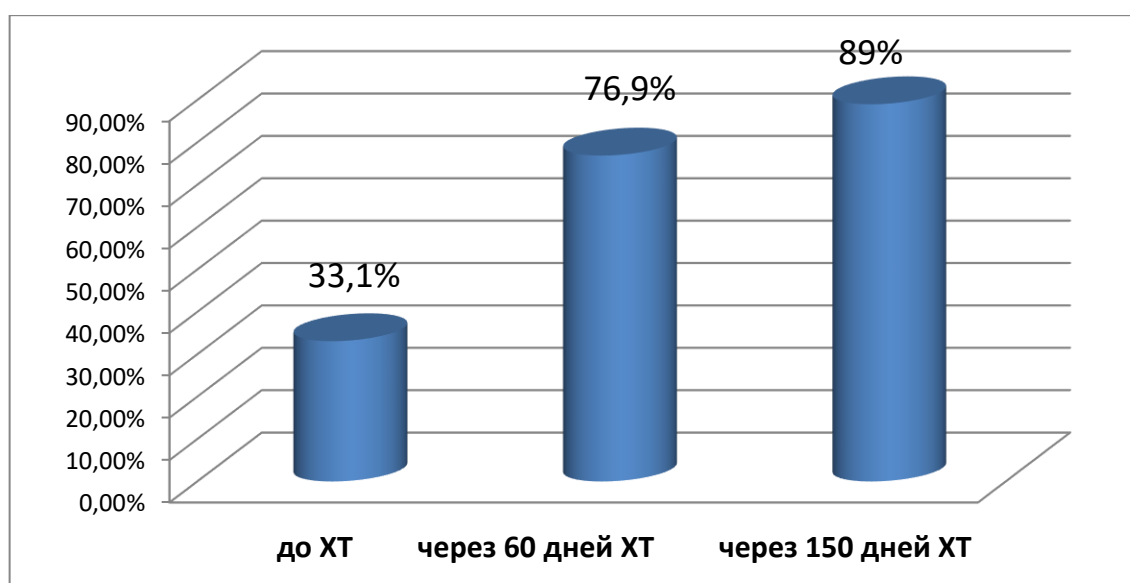
**Таблица 28 - Динамика экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета в соскобе эпителиальных клеток нижних отделов репродуктивного тракта у пациенток 1-ой группы в процессе мониторинга химиотерапии (г/э)**

Провоспалительный цитокин (Lg), отн.ед.	1 группа (n=54) Дни химиотерапии					p 1-60-150
	до ХТ	60	p 1-60	150	p 1-150	
IL1B	5,1 [4,9;5,6]	6,3 [6;7]	0,000	7 [6,2;7,5]	0,000	0,000
IL10	2 [1,1;2,4]	3,4 [1,9;3,6]	0,000	4 [2,5;4,2]	0,000	0,000
IL 18	4 [3,1;4,4]	4 [3,4;4,4]	-	5,5 [4;5,8]	0,000	0,000
TNF $\alpha$	2,9 [2,6;3,2]	4,3 [3;4,7]	0,004	5,7 [3,2;6]	0,000	0,000
TLR4	2,3 [2;2,6]	2,8 [2;3,2]	-	4,2 [2,5;4,1]	0,000	0,000
GATA3	3,9 [3;4,2]	5 [4;5,6]	0,000	5,7 [4,1;6,3]	0,000	0,000
CD68	3,9 [3,6;4,4]	5,5 [4;6]	0,000	6,2 [4,8;7]	0,000	0,000
B2M	4,6 [4,1;4,9]	6 [4,6;6,4]	0,000	6,6 [5,3;7]	0,000	0,000
TLR4/GATA3	0 [0;0,1]	0,1 [0;0,5]	-	0,2 [0,1;0,8]	-	0,000
TNFA/IL18	0,1 [0;0,8]	0,5 [0,1;0,9]	-	0,9 [0,4;1,6]	-	0,000
IL10/IL18	9,5 [1,3;10]	9,4 [4;16,5]	-	12 [4,5;16]	-	0,001
IL1B/CD68	10,9 [5,8;14]	11,6 [2,3;28,5]	-	11 [3,5;14,3]	-	0,000
Индекс воспаления (%)	33,1[3,4;44,]	76,9[61,5;100]	0,000	89 [45,5;100]	0,000	0,000



**Рисунок 8 - Динамика экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета в соскобе эпителиальных клеток в нижних отделах репродуктивного тракта у пациенток с ТОД (1-ая группа)**

Заключение о наличии локальной воспалительной реакции проводили на основании расчета значения индекса воспаления (ИВ). 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 9).



**Рисунок 9 - Динамика индекса воспаления в соскобе эпителиальных клеток нижних отделов репродуктивного тракта у пациенток с ТОД до, через 60 и 150 дней ХТ (1-ая группа)**

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 $\beta$  - 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

#### **4.4. Сопоставление между частотой нежелательных явлений и вагинальных дисбиозов; корреляция между количеством лактобацилл, ОБМ; долей лактобацилл, УПМ (%) и индексом воспаления в слизистой генитального тракта у пациенток с туберкулезом органов дыхания до, через 60 и 150 дней химиотерапии**

У пациенток 1-ой группы изучена частота нежелательных явлений (НЯ) и вагинальных дисбиозов (ВД) при применении различных режимов ХТ. Установлена наиболее высокая частота сочетания НЯ и ВД у пациенток, получающих противотуберкулезное лечение по индивидуальному режиму химиотерапии – 32% и 38%. При использовании I, II, IV, V режимов ХТ подобного сочетанного взаимодействия между этими явлениями мы не наблюдали (рисунок 10 а,б).

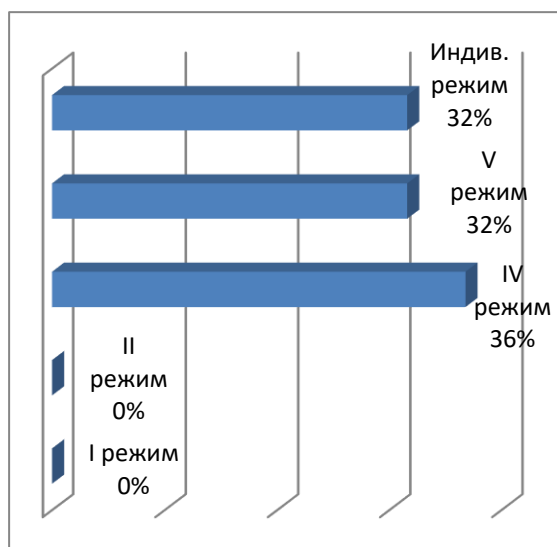


Рис. 10 – а

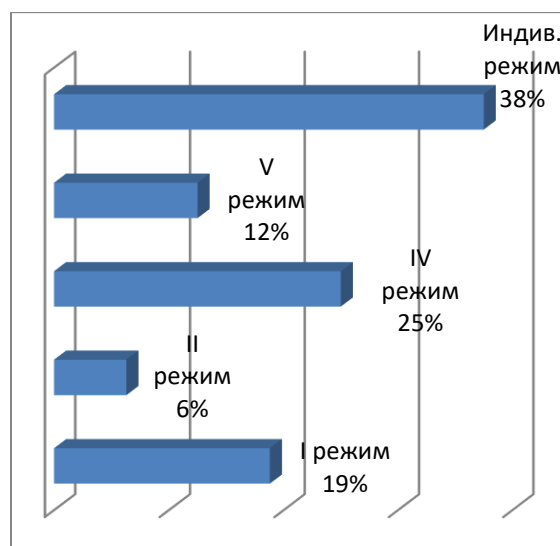


Рис. 10 - б.

а) Распределение частот развития нежелательных явлений при различных режимах ХТ – доля от всех нежелательных явлений (1-ая группа);

б) Распределение частот развития вагинальных дисбиозов при различных режимах ХТ (%) – доля от всех дисбиозов (1-ая группа).

Известно, что противотуберкулезные препараты, подавляя жизнедеятельность микобактерий туберкулеза, оказывают неблагоприятное действие, как на макроорганизм в целом, так и на отдельные микросистемы [Вольф С.Б.,2016]. Одновременное развитие нежелательных реакций в различных органах и системах, в том числе репродуктивной, указывает на то, что существует регуляция индивидуальными механизмами генетической и иммунологической защиты при агрессивном воздействии фармакотерапии.

У фертильных пациенток с ТОД проведен корреляционный анализ для установления взаимосвязи между содержанием *Lactobacillus spp.*, условно патогенной микрофлоры и индексом воспаления. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между УПМ и индексом воспаления через 60 дней химиотерапии ( $r=0,2$ ;  $p\leq 0,01$ ) и через 150 дней химиотерапии ( $r=0,3$ ;  $p\leq 0,02$ ), а также обратная корреляционная зависимость между *Lactobacillus spp.* и индексом воспаления через 60 дней ХТ ( $r=-0,2$ ,  $p\leq 0,01$ ) и через 150 дней ХТ ( $r=-0,3$ ,  $p\leq 0,03$ ).

Таким образом, гинекологический статус женщин фертильного возраста, больных ТОД, характеризовался физиологичными показателями менструальной функции, наличием безопасной половой жизни с применением современных методов контрацепции. Исследуемые пациентки имели высокий паритет беременностей – 31 (57,4%) с исходом чаще в роды - 27 (87,1%) и отягощенный гинекологический анамнез – 35 (64,8%).

Состояние вагинальной микробиоты у пациенток с ТОД до ХТ характеризовалось превалированием основного показателя нормоценоза - *Lactobacillus spp.* – 6 [5,7;6,6] г/э, доля которого составила – 90%, при показателе общей бактериальной массы (ОБМ) - 6 [5,6;6,4] г/э. и низкими количественными значениями большинства ассоциантов УПМ. С увеличением длительности химиотерапии (через 60 и 150 дней) установлено прогрессивное снижение *Lactobacillus spp.* - 0 [0;4] г/э и 0 [0;3] г/э ( $p \leq 0,0001$ ), с уменьшением доли до 34,5 [29;43]% (0,0001) и 25 [20;32,8]% (0,0001) соответственно. В то же время регистрировали статистически значимое повышение доли условно – патогенной микрофлоры (УПМ) - 10 [4;17]%, 66 [57;72]% ( $p \leq 0,0001$ ) и 75 [70;78]% ( $p \leq 0,0001$ ). При этом маркерами дисбиоза выступили: *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella*+*Porphyromonas*, *Sneathia spp.*+*Leptotrichia spp.*+*Fusobacterium spp.*, *Candida spp.* через 60 дней ХТ и *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*+*Prevotella*+*Porphyromonas*, *Sneathia spp.*+*Leptotrichia spp.*+*Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*+*Corynebacterium spp.*, *Atopobium vaginae*, *Candida spp.* У пациенток 2-ой (контрольной групп) 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;1,7] 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.

Развитие аэробно – анаэробного дисбиоза слизистой генитального тракта сопровождалось соответствующей динамикой в микроскопической характеристике вагинального биотопа. У фертильных женщин с ТОД до начала ХТ превалировали нормоценоз и промежуточный тип мазка - 47 (87%) и 7 (13%). Через 60 дней ХТ отмечали исчезновение нормоценоза – 0 (0%) и формирование промежуточного – 13 (24%) ( $p=0,02$ ), дисбиотического – 29 (54%) ( $p\leq 0,0001$ ) и воспалительного типа вагинального мазка – 12 (22%) ( $p=0,02$ ). Через 150 дней ХТ у пациенток 1-ой группы обнаруживали только дисбиотический и воспалительный типы мазка – 25 (46%) ( $p\leq 0,0001$ ) и 29 (54%). У женщин 2-ой (контрольной) группы имели место нормоценоз и промежуточный тип вагинального мазка - 60 (91%) и 6 (9%) соответственно.

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. Через 60 и 150 дней ХТ у пациенток 1-ой группы регистрировали повышение: IL1B - 5,1 [4,9;5,6], 6,3 [6;7] ( $p\leq 0,0001$ ) и 7 [6,2;7,5] ( $p\leq 0,0001$ ); IL10 - 2 [1,1;2,4], 3,4 [1,9;3,6] ( $p\leq 0,0001$ ), и 4 [2,5;4,2] ( $p\leq 0,0001$ ); IL 18 - 4 [3,1;4,4], 4 [3,4;4,4] и 5,5 [4;5,8] ( $p\leq 0,0001$ ); TNF $\alpha$  - 2,9 [2,6;3,2], 4,3 [3;4,7] ( $p\leq 0,004$ ) и 5,7 [3,2;6] ( $p\leq 0,0001$ ); TLR4 - 2,3 [2;2,6], 2,8 [2;3,2] и 4,2 [2,5;4,1] ( $p\leq 0,0001$ ); GATA3 - 3,9 [3;4,2], 5 [4;5,6] ( $p\leq 0,0001$ ) и 5,7 [4,1;6,3] ( $p\leq 0,0001$ ); CD68 - 3,9 [3,6;4,4], 5,5 [4;6] ( $p\leq 0,0001$ ) и 6,2 [4,8;7] ( $p\leq 0,0001$ ); B2M - 4,6 [4,1;4,9], 6 [4,6;6,4] ( $p\leq 0,0001$ ) и 6,6 [5,3;7] ( $p\leq 0,0001$ ).

Влияние клинической формы, наличия или отсутствия деструкции легочной ткани, бактериовыделения, устойчивости возбудителя к ПТП и применяемого режима ХТ на частоту развития вагинального дисбиоза у фертильных женщин, больных ТОД, не обнаружено.

У пациенток 1-ой группы выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между условно патогенной микрофлорой и индексом воспаления через 60 дней ХТ - при увеличении доли УПМ индекс воспаления увеличивался ( $r=0,2$ ;  $p\leq 0,01$ ); через 150 дней ХТ - при увеличении доли УПМ индекс воспаления также увеличивался ( $r=0,3$ ;  $p\leq 0,02$ ). Установлена обратная корреляционная взаимосвязь между *Lactobacillus spp.* и индексом воспаления через 60 дней ХТ - при уменьшении содержания *Lactobacillus spp.* индекс воспаления увеличивался ( $r=-0,2$ ,  $p\leq 0,01$ ); через 150 дней ХТ. - при уменьшении содержания *Lactobacillus spp.* индекс воспаления также увеличивался ( $r=-0,3$ ,  $p\leq 0,03$ ).

## ГЛАВА 5

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

#### **5.1. Концепция развития вагинальных дисбиозов в слизистой генитального тракта у фертильных женщин, больных туберкулезом органов дыхания на фоне химиотерапии**

В ходе проведенного исследования установлена высокая эффективность противотуберкулезной терапии у пациенток репродуктивного возраста, которая подтверждалась положительной клинической, рентгено – томографической и микробиологической динамикой. Данный факт имеет особенную ценность в связи с большими сложностями лечения у данной категории пациентов, связанными с распространенными деструктивными процессами, массивным бактериовыделением, высоким уровнем лекарственной устойчивости возбудителя и социальным неблагополучием [Игембаева К.С.,2014; Нестеренко А.В. и соавт.,2017]. Кроме того, определенные трудности вызваны различной комплаентностью поведения по отношению к принимаемой химиотерапии, которая у фертильных женщин может быть, как высокой [Хомова Н.А.,2017], так и низкой [Амирова З.Р., Малосиева В.М., Сатуева Э.Я.,2017].

Одновременно с положительным эффектом среди пациенток основной группы нами установлено негативное влияние химиотерапии в виде развития нежелательных явлений уже в первый месяц противотуберкулезного лечения - 19 (35,2%). Эти результаты не превышают данные разных авторов, 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].

Помимо общеизвестных побочных реакций химиотерапия туберкулеза является серьезным фактором воздействия не только на МБТ, но и на микробиоту всех слизистых организма. Чаще всего указывается на нарушение кишечного

микробиома в виде резкого истощения множества иммунологически значимых комменсальных бактерий и снижения микробного разнообразия. Это может негативно сказываться на иммунных механизмах противотуберкулезной защиты на уровне альвеолярных макрофагов и заставляет задуматься о физиологических последствиях [Matthew F. Wiperman,2017; Sivaranjani Namasivayam, 2017; Khan N., Mendonca L.,2019].

Несмотря на большое количество работ, посвященных нарушению биоценоза при химиотерапии туберкулеза, крайне мало исследований по нарушениям микрофлоры урогенитального тракта. Этот вопрос является актуальным, о чем свидетельствует выявленная нами 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 ( $p\leq 0,0001$ ).

Анализируя характер и степень выраженности вагинальных дисбиозов, нами определена главенствующая роль *Lactobacillus spp.* Так, одним из основополагающих механизмов развития дисбиоза явилось статистически значимое, количественное снижение *Lactobacillus spp.*, которое становилось более выраженным с увеличением длительности ХТ: - 6 [5,7;6,6]г/э, 0 [0;4]г/э ( $p\leq 0,0001$ ) и 0 [0;3]г/э ( $p\leq 0,0001$ ). Аналогичную тенденцию мы наблюдали при расчете доли *Lactobacillus spp.* в структуре факультативно-анаэробных и аэробных микроорганизмов - 90 [83;96]%, 34,5 [29;43]% (0,0001) и 25 [20;32,8]% (0,0001). Этот механизм является общеизвестным в акушерстве и гинекологии. При изучении вагинальных дисбиозов в сочетании с другими инфекциями чаще всего угнетение выработки *Lactobacillus spp.* связывают с ВИЧ – инфекцией [Eastment McKenna, 2018]; инфекциями передающимися половым путем [Janneke H.H.M., van de Wijgert, Vicky Jaspersb,2017; Ziklo N., Vidgen M.E., Taing K., Huston W.M., Timms P.,2018]; ВПЧ – инфекцией и канцерогенезом [Brusselaers N., Shrestha S., Van de Wijgert J., Verstraelen H., 2019]; *Herpes Simplex Virus 2* (HSV2) [Torcia M.G.,2019]. Как следствие агрессивного действия антибактериальной терапии развитие вагинального дисбиоза, сопровождающегося снижением *Lactobacillus spp.* чаще всего отмечают при применении антибиотиков широкого спектра действия [Van de

Wijert, 2017; Watson E., Reid G., 2018; Amabebe E., Anumba D.O.C.,2018]. Развитие ВД, подтвержденное статистически значимым падением количества и доли *Lactobacillus spp.* как результат агрессивного воздействия химиотерапии туберкулеза органов дыхания, нами было подтверждено впервые.

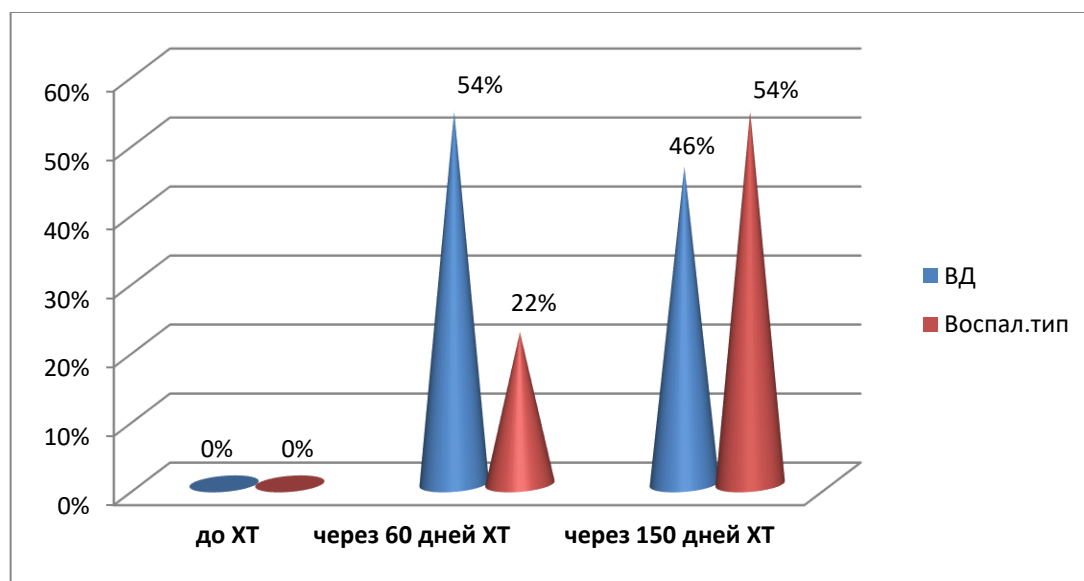
Одновременно со снижением уровня *Lactobacillus spp.* нами было зарегистрировано повышение доли условно патогенной микрофлоры (УПМ) - 10 [4;17]%, 66 [57;72]% ( $p \leq 0,0001$ ) и 75 [70;78]% ( $p \leq 0,0001$ ). По данным разных авторов клинически значимыми в развитии вагинальных дисбиозов являются ассоциации: *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma spp.*, [Campisciano G., Zanotta N., Licastro D., De Seta F., Comar M.,2018]; *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* [Hardy L., Jaspers V., De Baetselier I., Buyze J., Mwambarangwe L.,2017]; *Prevotella bivia* and *Gardnerella spp.* [Masson L., Barnabas S., Deese J., Lennard K., Dabee S., Gamielien H.,2019]; *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella bivia* [Jaspers V., Kyongo J., Joseph S., Hardy L., Cools P., Crucitti T., Mwaura M.,2017]; *Megasphaera elsdenii*, *Prevotella timonensis* [Van Teijlingena N.H., Helgersa L.C., Zijlstra – Willemsa E.M.,2020]; *Sneathia spp.* [Brown, R.G., Marchesi, J.R., Lee, Y.S.,2018]. У фертильных пациенток с ТОД и получающих, ХТ, нами подтверждены установленные ранее маркеры ВД, а также добавлены «новые»: *Gardnerella vaginalis+Prevotella+Porphyromonas*, *Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.*, *Atopobium vaginae*, *Candida spp.*

Нами проведена оценка факторов риска развития ВД с помощью методики расчета отношения шансов (ОШ). Установлено отсутствие статистически значимой зависимости между частотой развития ВД и клинической формой, наличием деструкции легочной ткани, бактериовыделения, устойчивостью возбудителя к ПТП и режимом ХТ. Полученные результаты указывают на то, что имеет значение только сама химиотерапия туберкулеза и ее длительность.

У женщин, больных ТОД и получающих ХТ были изучены последовательность развития дисбиоза слизистой генитального тракта и локальной воспалительной реакции. Для определения последовательности и частоты

клинической манифестации ВД у пациенток данной категории была проведена оценка микроскопической характеристики вагинального мазка, экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета (IL1 $\beta$ , IL10, IL18, TNF $\alpha$ , TLR4, GATA3, CD68, B2M) и индекса воспаления.

Установлено, что с увеличением длительности ХТ менялось соотношение типов вагинального мазка. До, через 60 и 150 дней ХТ 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%). Нами проведено сопоставление частоты вагинальных дисбиозов, подтвержденных молекулярно – генетическим методом исследования и воспалительным типом мазка до ХТ, через 60 и 150 дней химиотерапии у пациенток 1-ой группы (рисунок 11).



**Рисунок 11 - Сопоставление частоты вагинальных дисбиозов и воспалительного типа вагинального мазка у пациенток с ТОД до, через 60 и 150 дней ХТ (1-ая группа)**

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 – 29 (54%) без клинической картины воспаления - 17 (32%); через 150 дней

химиотерапии регистрировали также у половины исследуемых женщин развитие ВД с воспалительным типом вагинального мазка– 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. Воспаление слизистой оболочки приводит к системному распространению медиаторов воспаления, бактерий и бактериальных продуктов [Larsen J.M.,2017]. Поэтому для оценки клинической значимости вагинальных дисбиозов нами изучен локальный воспалительный ответ в обозначенные временные периоды.

Оценка динамики экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета (IL1 $\beta$ , IL10, IL18, TNF $\alpha$ , TLR4, GATA3, CD68, B2M) показала прогрессивное увеличение их значений с увеличением длительности химиотерапии. Эти результаты согласуются с данными многочисленных исследований, где была выявлена высокая экспрессия различных провоспалительных цитокинов у пациенток с клиническим и лабораторным подтверждением вагинальных дисбиозов [Masson L., Barnabas S., Deese J., Lennard K., Dabee S., Gamiieldien H.,2019; Van Teijlingena N.H., Helgersa L.C., Zijlstra – Willemsa E.M.,2020; Amabebe E., Anumba D.O.C.]. Ценность проведенного исследования состояла в том, что с помощью суммарного показателя – индекса воспаления были определены не только само воспаление, но и степень его выраженности. Полученные результаты показали, что у пациенток 1-ой группы индекс воспаления до, через 60 и 150 дней ХТ, в отличие от микроскопической характеристики вагинального биотопа, оказался более чувствительным - 33,1 [3,4;44,8]%, 76,9 [61,5;100]% ( $p \leq 0,0001$ ) и 89 [45,5;100]% ( $p \leq 0,0001$ ).

Оценка состава вагинальной микробиоты, выявление маркеров дисбиоза и определение локальной воспалительной реакции в слизистой генитального тракта закономерно была подтверждена применением корреляционного анализа между исследуемыми показателями. У пациенток 1-ой группы корреляционный анализ 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 - ( $r = -0,2$ ,  $p \leq 0,01$ ), ( $r = -0,3$ ,  $p \leq 0,03$ ).

Таким образом, нами была изучена проблема одного из нежелательных явлений химиотерапии туберкулеза у фертильных женщин с ТОД – развитие вагинальных дисбиозов. В процессе мониторинга ХТ, по сравнению с другими видами НЯ, установлен более поздний дебют ВД, который сопровождался клинической манифестацией воспаления (вагинит) более, чем в половине случаев к 150-му дню противотуберкулезного лечения. Оценка микробиоты слизистой генитального тракта показала высокую диагностическую значимость молекулярно – генетических методов исследования в раннем выявлении ВД с помощью инновационной тест системы «Фемофлор» и высокую чувствительность в определении локальной воспалительной реакции с использованием инновационной тест системы «ИммуноКвантэкс С/У».

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 у пациенток фертильного возраста. 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 повышает шансы безопасного материнства в будущем.

## **5.2. Разработка лечебно - диагностического алгоритма выявления и коррекции вагинальных дисбиозов у фертильных женщин, больных туберкулезом органов дыхания в процессе мониторинга химиотерапии**

На основании полученных результатов проведенного исследования нами разработан научно - обоснованные алгоритмы выявления и коррекции вагинальных дисбиозов у фертильных женщин, больных ТОД до и в процессе мониторинга химиотерапии (приложения 1,2).

### **1. На стационарном этапе, до назначения режима химиотерапии врачу – фтизиатру необходимо:**

- а) оценить соматический анамнез (наличие аллергических заболеваний, патологии ЖКТ, болезней репродуктивной системы) для выявления факторов риска развития НЯ (ВД)
- б) направить на консультацию к врачу акушеру - гинекологу пациенток репродуктивного возраста
- в) совместно с врачом акушером – гинекологом назначить пробиотические и антимикотические препараты в профилактических дозах с условием последующего мониторинга клинических жалоб и общесоматического статуса.

### **2. На этапе консультативно – диагностической помощи до назначения режима химиотерапии врачу акушеру - гинекологу необходимо:**

- а) оценить данные гинекологического анамнеза и риск развития вагинального дисбиоза (наличие в анамнезе воспалительных заболеваний репродуктивных органов, урогенитальных инфекций, рецидивирующего вагинального кандидоза и бактериального вагиноза).
- б) провести гинекологический осмотр, установить наличие или отсутствие заболеваний репродуктивной системы в настоящее время
- в) исключить заболевания, передающиеся половым путем
- г) совместно с врачом фтизиатром назначить пробиотические и антимикотические препараты в профилактических дозах с последующим мониторингом гинекологического статуса.

**3. На стационарном этапе, в процессе мониторинга химиотерапии врачу фтизиатру необходимо:**

- а) пациенток фертильного возраста при появлении жалоб на зуд, жжение, дискомфорт в области наружных половых органов, наличие выделений из половых путей своевременно направлять на консультацию к врачу акушеру – гинекологу.
- б) при выявлении вагинального дисбиоза (БВ или ВВК) после назначения лечения врачом акушером – гинекологом осуществлять последующий мониторинг клинических жалоб и общесоматического статуса.

**4. При подозрении на наличие вагинального дисбиоза врачу акушеру - гинекологу необходимо провести специализированное обследование:**

- а) микроскопия вагинального отделяемого
- б) ПЦР – исследование вагинального отделяемого на состав флоры («Фемофлор») и экспрессию провоспалительных цитокинов («ИммуноКвантэкс С/У»)»
- в) исследование гормонального статуса
- г) кольпоскопия (для пациенток, живущих половой жизнью)

**5. При выявлении бактериального вагиноза (БВ) врачу акушеру – гинекологу необходимо:**

- а) провести двухэтапную терапию (таблица 4)
- б) выполнить контроль эффективности проведенного лечения (микроскопия, ПЦР-исследование вагинального отделяемого)
- в) осуществить профилактику рецидива БВ - метронидазол 0,75% гель (5 г) интравагинально 2 раза в неделю в течение 4—6 мес (В) или клиндамицин.

**6. При выявлении вульвовагинального кандидоза (ВВК) врачу акушеру – гинекологу необходимо:**

- а) провести терапию в зависимости от вида ВВК: не осложненный (острый), осложненный (тяжелый) и рецидивирующий (таблицы 5,6,7)
- б) выполнить контроль эффективности проведенного лечения (микроскопия, ПЦР-исследование вагинального отделяемого)
- в) осуществить профилактику рецидива ВВК - курс терапии, предотвращающий избыточный рост *Candida spp.* в течение 6 месяцев.

**7. После окончания курса противотуберкулезной терапии в условиях стационара врачу – акушеру – гинекологу необходимо:**

а) дать рекомендации по профилактике развития вагинального дисбиоза, в том числе консультацию по контрацепции; при необходимости – своевременная коррекция контрацептивного выбора; рекомендации по использованию методов защиты от ЗППП; регулярный мониторинг состояния репродуктивных органов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 оказывать 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; Efaled B., Sidibé I.S., Erregad F., Hammam 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.B., 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.

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.

Данное исследование было проведено с использованием дизайна «случай-контроль» согласно международным рекомендациям STROBE, где за «случай» (событие) принимали наличие ТОД и проводимой ХТ; контроль – отсутствие ТОД и ХТ (рис. 1). Исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБНУ «ЦНИИТ» (протокол №11 от 21.05.2017).

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 Ворошиловой 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 стандартную 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 ( $\geq 4$  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.

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. Для оценки взаимосвязи параметров использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для оценки связи частоты развития вагинального дисбиоза с особенностями течения и лечения ТОД применяли расчет отношения шансов. Отношение шансов рассчитывали по формуле:  $ОШ=(a/c)/(b/d)$  (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

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.

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 туберкулеза органов дыхания 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%).

Установлены особенности лечения туберкулеза органов дыхания у женщин фертильного возраста. Пациенткам 1-ой группы 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 пациенток 1-ой группы переводили на индивидуальный режим ХТ –

14 (25,9%). Эти результаты согласуются с данными разных авторов, 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%) ( $p \leq 0,0001$ ), исчезновение 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 микробиологической динамики** явились: исчезновения 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, рентгенологическую и микробиологическую динамику наблюдали на фоне референсных значений лабораторных (клинических, биохимических и гемостазиологических) показателей.

Высокая эффективность проведенной противотуберкулезной терапии имеет особенную ценность в связи с большими сложностями лечения у данной категории пациентов, связанными с распространенными деструктивными процессами, массивным бактериовыделением, высоким уровнем лекарственной устойчивости возбудителя и социальным неблагополучием [Игембаева К.С., 2014; Нестеренко

А.В. и соавт.,2017]. Кроме того, определенные трудности были вызваны различной комплаентностью поведения по отношению к принимаемой химиотерапии, которая у фертильных женщин может быть, как высокой [Хомова Н.А.,2017], так и низкой [Амирова З.Р., Малосиева В.М., Сатуева Э.Я.,2017].

Гинекологический статус женщин фертильного возраста с наличием и отсутствием ТОД, характеризовался физиологическими показателями менструальной функции. Возраст менархе составил - 13 [12;14] и 13 [12;13] лет, длительность менструального цикла - 28 [22,3; 28] и 29 [28; 30] дней, продолжительность менструального кровотечения - 5 [5; 5,75] и 5 [5; 6] дней, регулярный цикл – 46 (85,2%) и 4 (88,9%) 37 (84,1%). Женщины обеих групп имели безопасную половую жизнь с применением современных методов контрацепции. У пациенток с ТОД отмечали высокий паритет беременностей – 31 (57,4%) с исходом чаще в роды – 27 (87,1%) и отягощенный гинекологический анамнез – 35 (64,8%).

В результате проведенного 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) у пациенток 1-ой группы 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 нами 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] г/э ( $p \leq 0,0001$ ); *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] г/э ( $p \leq 0,0001$ ).

Также через 60 и 150 дней ХТ у пациенток 1-ой группы 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., Зорникова Д.Л., Плотко Е.Э. (2017); 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. Изучение вагинальной микробиоты у женщин 2-ой (контрольной) группы показало наличие абсолютного нормоценоза – 54 (100%), содержание *Lactobacillus spp.* составило – 6 [5,2; 6,9].

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]% ( $p \leq 0,0001$ ).

Через 60 дней ХТ у женщин 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 пациенток 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 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].

У фертильных женщин, больных ТОД и получающих противотуберкулезную терапию рассчитано 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). У пациенток с ТОД, получающих

противотуберкулезную терапию, частота развития вагинальных дисбиозов не зависела от клинической формы (инфильтративной, очаговой, кавернозной, туберкулемы), наличия или отсутствия деструкции легочной ткани, наличия или отсутствия бактериовыделения, наличия или отсутствия устойчивости возбудителя к ПТП и режима ХТ.

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. У пациенток 1-ой группы 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.*

Изучена микроскопическая характеристика вагинального биотопа среди пациенток обеих групп. Установлено, что с увеличением длительности ХТ менялось соотношение типов вагинального мазка. У пациенток 1-ой группы до, через 60 и 150 дней ХТ 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%). 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 у пациенток 1-ой группы наблюдали развитие дисбиоза у половины исследуемых пациенток – 29 (54%) без клинической картины воспаления - 17

(32%); через 150 дней химиотерапии регистрировали также у половины исследуемых женщин развитие ВД с воспалительным типом вагинального мазка— 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. Воспаление слизистой оболочки приводит к системному распространению медиаторов воспаления, бактерий и бактериальных продуктов [Larsen J.M.,2017]. Поэтому для оценки клинической значимости вагинальных дисбиозов нами изучен локальный воспалительный ответ в обозначенные временные периоды.

Исследована динамика экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета в соскобе эпителиальных клеток нижних отделов репродуктивного тракта у пациенток с ТОД. Через 60 дней ХТ у пациенток 1-ой группы 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 $\alpha$  - 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, где была выявлена высокая экспрессия различных провоспалительных цитокинов у

пациенток с клиническим и лабораторным подтверждением вагинальных дисбиозов [Masson L., Barnabas S., Deese J., Lennard K., Dabee S., Gamiieldien H., 2019; Van Teijlingena N.H., Helgersa L.C., Zijlstra – Willemsa E.M., 2020; Amabebe E., Anumba D.O.C.]. Ценность проведенного исследования состояла в том, что с помощью суммарного показателя – индекса воспаления были определены не только само воспаление, но и степень его выраженности.

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% ( $p \leq 0,0001$ )].

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 $\beta$  - 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 нижних отделах репродуктивного 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 слизистой генитального 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 - ( $r=-0,2$ ,  $p \leq 0,01$ ), ( $r=-0,3$ ,  $p \leq 0,03$ ).

Таким образом, нами была изучена проблема одного из нежелательных явлений химиотерапии туберкулеза у фертильных женщин с ТОД – развитие вагинальных дисбиозов. В процессе мониторинга ХТ, по сравнению с другими видами НЯ, установлен более поздний дебют ВД, который сопровождался клинической манифестацией воспаления (вагинит) более, чем в половине случаев

к 150-му дню противотуберкулезного лечения. Оценка микробиоты слизистой генитального тракта показала высокую диагностическую значимость молекулярно – генетических методов исследования в раннем выявлении ВД с помощью инновационной тест системы «Фемофлор» и высокую чувствительность в определении локальной воспалительной реакции с использованием инновационной тест системы «ИммуноКвантэкс С/V».

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 повышает шансы безопасного материнства 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.

## 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.

**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

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абакарова П.Р., Межеветинова Е.А., Донников А.Е. ВПЧ – ассоциированные заболевания. Возможности иммунотерапии. // Медицинский оппонент. – 2019. - №3 (7). – С.80-83.
2. Алексеева, Л.К. Влияние противомикробных комплексных систем на течение кандидозных вульвовагинитов в сочетании с бактериальным вагинозом / Л.К. Алексеева, К.А. Хадарцева // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. - №1. – С.193-199. DOI: 12737/25230.
3. Амирова, З.Р. Туберкулез органов дыхания у женщин: социальные и клинические особенности / З.Р. Амирова, В.М. Малосиева, Э.Я. Сатуева // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). - 2017. – Т.7, № 6. - С.1327-1328.
4. Балан, В.Е., Рецидивирующий бактериальный вагиноз – возможность увеличения продолжительности ремиссии / В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, В.В. Овчинникова // Акушерство и гинекология. – 2017. - №1. - С.83-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.1.83-8>.
5. Борисова, М.И. Туберкулез и беременность: обоснование актуальности проблемы / М.И. Борисова, Т.Р. Сулейманова // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. - №5. – С.26-29. УДК: 616-002.5: 618.2.
6. Будиловская О.В., Шипицына Е.В., Переверзева Н.А., Воробьева Н.Е., Спасибова Е.В., Григорьев А.Н., Савичева А.М. Сравнение методов оценки воспалительной реакции нижних отделов женского репродуктивного тракта // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – т.67. - №5. – С.13-29. doi: 10.17816/JOWD67513-20.
7. Великая, О.В. Медико – социальные аспекты туберкулеза женского населения Воронежской области / О.В. Великая, А.В. Акулова, С.И. Каюкова С.И. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т.95. - №7. – С.24-28.
8. Влияние пробиотиков на продукцию цитокинов в системах *in vitro* и *in vivo* // О.В. Аверина, Е.И. Ермоленко, А.Ю. Ратушный [и др.] // Медицинская

иммунология. – 2015. – Т.17, №5. – С.443-454. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-443-454>.

9. Влияние генитального туберкулеза на результаты вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием / Л.Б. Чупракова, Т.Н. Охотина, С.С. Жамлиханова [и др.] // *Здравоохранение Чувашии*. – 2018. - №3. – С.58-61. doi: 10.25589/GIDUV.2018.56.16631.

10. Возможности и перспективы расширенного алгоритма диагностики генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием / В.Н. Диомидова, О.В. Захарова, Т.Р. Возякова [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2017. - №4. –С.17-20. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-4-17-20.

11. Ворошилина, Е.С. Нормальное состояние микробиоценоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения / Е.С. Ворошилина, Д.Л. Зорников, Е.Э. Плотко // *Вестник Российского Государственного медицинского университета*. – 2017. - №2. – С.42-46. [Voroshilina E.S., Zornikov D.L., Plotko E.E. Normal condition of vaginal microbiocenosis: assessment from a subjective, expert and laboratory point of view. *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2017; 2: 42-46. (in Russian)]

12. Вольф, С.Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза / С.Б. Вольф // *Журнал Гродненского Государственного медицинского университета*. – 2016. - №3. – С.141-146. [Wolf S.B. Undesirable adverse reactions to chemotherapy of tuberculosis. *Journal of Grodno State Medical University*. 2016; 3: 141-146. (in Russian)].

13. Генерализованный туберкулез и многоплодная беременность / П.О. Соцкий, Л.Г. Геворкян, О.Л. Соцкая, М.Д. Сафарян // *Туберкулез и болезни легких*. – 2020. - №98(2). – С.41-45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-41-45>.

14. Глазкина, Е.И. Генитальный туберкулез в Тульской области / Е.И. Глазкина // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2018. - №3. - С.71-76. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16053

15. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. – Всемирная организация здравоохранения. - 2015г. – с. 1-6.

16. Донников, А.Е. Бактериальный вагиноз и вагинит. Новый взгляд на старую проблему / А.Е. Донников // Фарматека. – 2016. - №12. - С.6-14.
17. Захарова, О.В., Гениальный туберкулез у женщин репродуктивного возраста как фактор, способствующий вторичному бесплодию / О.В. Захарова, В.Н. Диомидова // Медицинский альманах. – 2016. - № 5 (45). - С.80-83.
18. Захарова, Т.В. Опыт лечения бактериального вагиноза, ассоциированного с кандидозным вульвовагинитом / Т.В. Захарова, В.Г. Волков // Акушерство и гинекология. – 2016. - №11. - С. 131-135. DOI:<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.131-5>.
19. Игембаева, К.С. Туберкулез легких у женщин репродуктивного возраста / К.С. Игембаева // Наука и здравоохранение. - 2014. - № 3. - С.74–75.
20. Изменения микробиоты и развитие неспецифического воспаления в половых органах самок мышей инбредной линии C57BL/6 при аэрозольном инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* / С.И. Каюкова, А.Е. Донников, И.В. Бочарова И.В. [и др.] // Бюллетень экспериментальной медицины. – 2019. – Т.167. - № 5. - С.586-590. [HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2020-98-2-52-56](http://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2020-98-2-52-56).
21. Каюкова, С.И. Влияние туберкулезной инфекции и химиотерапии на репродуктивное здоровье женщины / С.И. Каюкова // Терапевтический архив. – 2016. – Т.88. - № 11. – С. 168-171. DOI: 10.17116/terarkh20168811168-171.
22. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Российское общество акушеров – гинекологов. - М. - 2019. – 57 с. <https://minzdrav.midural.ru>.
23. Клинышкова, Т.В. Женское бесплодие, ассоциированное с генитальным туберкулезом / Т.В. Клинышкова, А.А.Яковлева // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2018. – Т.12. - №1. – С.74-85. Doi: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.074-085.
24. Корниенко, Е.А. Пробиотики: механизмы действия и показания в соответствии с международными рекомендациями в педиатрии / Е.А. Корниенко, О.К. Нетребенко // Педиатрия. - 2016. - Т.95, №1. - С.108–121.

25. Красиков, Н.В. Микробиоценоз влагалища: клинические аспекты, пути коррекции и профилактика нарушений / Н.В. Красиков, Ю.А. Филяева, Г.Ф. Тотчиев // *Акушерство и гинекология*. – 2016. - №11. – С.57-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.57-63>
26. Лещенко, О.Я. Нарушения репродуктивного здоровья, ассоциированные с туберкулезом половых органов / О.Я. Лещенко, А.Б. Маланова, А.В. Аталян // *Акушерство и гинекология*. – 2018. - №6. - С.107-112. DOI: 10.18565/aig.2018.6.107-112.
27. Лещенко, О.Я. Этнические особенности сочетания инфекций, передающихся половым путем у женщин с бесплодием и генитальным туберкулезом / О.Я. Лещенко, А.Б. Маланова // *ВИЧ – инфекция и иммуносупрессии*. – 2019. – Т.11. - №3. – С.30-36. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-30-36.
28. Липова, Е.В. Бактериальный вагиноз как дисбиотический синдром: пути решения проблемы / Е.В. Липова, А.Б. Яковлев, А.И. Пахомова // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2016. - №1. - С.59-67.
29. Малова, И.О. Эффективность азоловых препаратов при остром вульвовагинальном кандидозе / И.О. Малова // *Акушерство и гинекология*. – 2016. - №10. - С.109-114. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.10.109-14>.
30. Микробиоценоз влагалища с точки зрения ПЦР в реальном времени. Возможности коррекции дисбиотических нарушений влагалища / Е. С. Ворошилина, Е.Э. Плотко, Д.К. Исламиди [и др.] // *Учебное пособие*. Екатеринбург. – 2018. – 71 с. [Voroshilina E.S., Plotko E. E. Islamidi D. K. Lavrentiev I.V., Zornikov D.L. Vaginal microbiocenosis from the point of view of real-time PCR. Possibilities for correcting dysbiotic disorders of the vagina. Tutorial. Yekaterinburg. 2018. 71 p. (in Russian)].
31. Насиридинова, Ж.М. Некоторые аспекты акушерских и перинатальных исходов у беременных женщин с туберкулезом / Ж.М. Насиридинова, М.С. Мусуралиев // *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. – 2016. - №6. - С.86-90.

32. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по инфекционным социально значимым заболеваниям у женщин России / О.Б. Нечаева, Ю.В. Михайлова, Е.А. Самарина // Медицинский алфавит. - 2016. – Т.3. - № 30(293). – С.54-60.
33. Особенности воспалительного процесса репродуктивных органов самок мышей линии C57Bl/6 при экспериментальном туберкулезе / Г.Т. Сухих, С.И. Каюкова, И.В. Бочарова [и др.] // Бюллетень экспериментальной медицины. – 2015. – Т.160, № 12. - С.754-758. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3310-9>.
34. Особенности течения беременности, перинатальные исходы и результаты лечения туберкулеза у женщин без ВИЧ – инфекции / А.В. Нестеренко, В.Н. Зимина, Е.Н. Белобородова, И.С. Брехова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т.95. - №10. – С.55-60. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-55-60>.
35. Перспективы применения комбинации пребиотика и молочной кислоты для коррекции влагалищного биотопа / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, Е.В. Зыков, Н.В. Буянова // Акушерство и гинекология. – 2017. - № 4. – С. 132– 136.
36. Принципы лечения различных клинических форм кандидозного вульвовагинита / Т.Н. Савченко, Л.А. Носова, Ю.О. Шаповалова // Акушерство и гинекология. – 2017. - №3. – С.147-153. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.3.147-53>.
37. Подгорная, А.В. Бактериальное и антимикробное звенья неспецифического иммунитета влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе у беременных женщин / А.В. Подгорная, А.Ш. Махмутходжаев // Акушерство и гинекология. – 2016. - №12. – С.66-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.12.66-9>.
38. Профиль экспрессии генов иммунного ответа во влагалище женщин при комплексной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза / Ш.М. Погосян, Е.А. Межевитинова, П.Р. Абакарова [и др.] // Гинекология. – 2017. – Т.19. - №3. – С.49-54.
39. Пути решения проблемы бактериального вагиноза в практике врача акушера-гинеколога / М.В. Духанина, М.В. Мазуркевич, Т.А. Фирсова, И.Ю. [и др.] //

Акушерство и гинекология. – 2016. - №1. - С. 101-108. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.1.101-108>.

40. Радзинский, В.Е. Комбинация пробиотика и метабиотика в комплексной терапии дисбиозов / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, М.Б. Абдурахманова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т.6. - №3. – С.127-133.

41. Разина, А.Ю. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у женщин с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания / А.Ю. Разина // Сб трудов VII межрегиональной научно – практической и учебно – методической конференции с междун. участием «Актуальные проблемы туберкулеза». – Тверь. – 2018. - 79-81 с. УДК: 616.233/.24 - 002.5 - 021.3: 579.873.21 : 615.015.8] - 055.2(043.2).

42. Рахматуллаева, М.М. Уровень провоспалительных цитокинов в диагностике бактериального вагиноза / М.М. Рахматуллаева // Сборник научных статей участников Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии». – Уфа. – 2018. - 3-7 с.

43. Рахматулина, М.Р. Урогенитальный кандидоз: проблемы терапии и возможности их решения / М.Р. Рахматулина, Е.Г. Цой // Акушерство и гинекология. – 2016. - №5. – С.121-125. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.5.121-125>.

44. Русановская, Г.Ф. Анализ заболеваемости туберкулезом органов дыхания женщин репродуктивного возраста на территории Нижегородской области / Г.Ф. Русановская // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2018. - 26(3). - С.141-143. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-866X-2018-26-3-141-143>.

45. Сгибнев, А.В. Потенцирование активности антибиотиков метаболитами нормальной вагинальной микрофлоры / А.В. Сгибнев, Е.А. Кремлева // Акушерство и гинекология. – 2017. - №3. – С.108-114. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.3.108-14>.

46. Сгибнев, А.В. Медиаторы воспаления как регуляторы устойчивости микробиоты к действию повреждающих факторов / А.В. Сгибнев, Е.А. Кремлева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т.170, №7. – С.61-65.
47. Скрыгина, Е.М. Клиническая характеристика и методы выявления туберкулеза у женщин / Е.М. Скрыгина, И.И. Солонко // Современные аспекты здоровье сбережения: сб. материалов юбил. науч. - практ. конф. с междунар. участием. Минск, 23-24 мая 2019 г. - с. 504-507.
48. Соловей, Н.В. Современная роль пробиотиков, содержащих лактобактерии, в терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей / Н.В. Соловей // Медицинские новости. – 2018. - №9. – С.41-44.
49. Соловьева, А.В. Нарушения биоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста / А.В. Соловьева, В.А. Гаче // Акушерство и гинекология. – 2017. - №4. – С.126-131. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.126-31>.
50. Соцкий, П.О. Роль генитального туберкулеза в неблагоприятных исходах экстракорпорального оплодотворения / П.О. Соцкий, М.Д. Сафарян, О.Л. Соцкая // Туберкулез и болезни легких. – 2018. - № 96(3). – С.44-48. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-44-48>.
51. Тлепсерукова, С.А. Особенности социального статуса и клинических проявлений туберкулеза у женщин с хроническими заболеваниями печени / С.А. Тлепсерукова // Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224 6150). – 2018. - vol.8, Issue 4. - P.158.
52. Тодорико, Л.Д. Микробиоценоз кишечника у больных туберкулезом легких в зависимости от варианта фармакорезистентности до начала лечения / Л.Д. Тодорико, Е.В. Подвербецкая // Актуальная инфектология. – 2015. - №4 (9). – С.9-15.
53. Хомова, Н.А. Изучение приверженности к лечению больных туберкулезом легких в зависимости от гендерно-возрастного статуса / Н.А. Хомова // Материалы

межвузовской научно-практической конференции молодых учёных. - Тверь. – 2017. - 457-461 с.

54. Хрянин, А.А. Бактериальный вагиноз. Новая парадигма / А.А. Хрянин, О.В. Решетников // *Акушерство и гинекология*. – 2016. - №4. – С.133-139. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.133-139>.

55. Цубанова, Н.А. Нормализация микробиоты в гинекологической практике. Критерии выбора пробиотика / Н.А. Цубанова, Т.В. Севастьянова, Э.С. Цубанова // *Здоровье женщины*. – 2017. (124). - С.21-26.

56. Эффективность лечения туберкулеза у беременных в сравнении с больными туберкулезом без беременности / А.В. Нестеренко, В.Н. Зимина, Е.Н. Белобородова [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. - №96(11). – С.52-59. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-52-59>

57. A Novel Heterozygous Mutation in the STAT1 SH2 Domain Causes Chronic Mucocutaneous Candidiasis, Atypically Diverse Infections, Autoimmunity, and Impaired Cytokine Regulation / K. Meesilpavikkai, W.A. Dik, B.Schrijver [et al.] // *Front. Immunol.* - 2017. - Vol.8. – P.1-8. [<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00274>].

58. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies / N. Alipanah, L. Jarlsberg, C. Miller [et al.] // *Ploze Medicine*. - 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002595>.

59. Adverse Events Associated With the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis / Z. Shanshan, Y. Sun, C. Mingting [et al.] // *American Journal of Therapeutics*. – 2016. – Vol.23, Issue 2. – P.521-530. doi: 10.1097/01.mjt.0000433951.09030.5a.

60. Acute miliary tuberculosis and pelvic tuberculosis after In vitro fertilization / L.-J. Fan, T.-T. Ma, S. Liu, Y. Qi // *Reproductive and Developmental Medicine*. – 2020. – Vol.4(2). – P.123-127. DOI: 10.4103/2096-2924.288020.

61. Al-Asmakh, M. Use of germ-free animal models in microbiota-related research / M. Al-Asmakh, F. Zadjali // *J. Microbiology and Biotechnology*. – 2015. - Vol.25. – P.1583–1588. DOI: 10.4014/jmb.1501.01039.

62. Alternation of Gut Microbiota in Patients with Pulmonary Tuberculosis / M. Luo, Y. Liu, P. Wu [et al.] // *Front. Physiol.* – 2017. – Vol.8. – P.1-10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00822>.
63. Anand, S. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection / S. Anand, S.S. Mande // *Front. Microbiol.* – 2018. –Vol.9, Issue 214. – P. 1-12 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02147>.
64. Amabebe, E. Female Gut and Genital Tract Microbiota-Induced Crosstalk and Differential Effects of Short-Chain Fatty Acids on Immune Sequelae / E. Amabebe, D.O.C. Anumba // *Front Immunol.* – 2020. – Vol.11. – P.2184. doi: 10.3389/fimmu.2020.02184
65. Amabebe, E. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli / E. Amabebe, D.O.C. Anumba // *Frontiers in Medicine.* – 2018, June 13. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00181>. Cervantes, G. The gut–lung axis in tuberculosis / G. Cervantes, B. Hong // *Pathogens and Disease.* – 2017. – Vol. 75, Issue 8, ftx097, <https://doi.org/10.10>.
66. An Exaggerated Monocyte-Derived Cytokine Response to Candida Hyphae in Patients With Recurrent Vulvovaginal Candidiasis / D. Rosati, M. Bruno, M. Jaeger [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2020. – P.1-11. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa444>.
67. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals // C.M. Bassis, J.R. Erb-Downward, R.P. Dickson [et al.] // *mBio.* – 2015. – Vol.6 (2). – P.1-10 doi:10.1128/mBio.00037-15.
68. Antibiotic treatment for Tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed / Matthew F. Wipperman, Daniel W. Fitzgerald, Marc Antoine Jean Juste [et al.] // *Scientific Reports.* – 2017. 07 September. – Vol.7. – P.1-11
69. Antibiotic treatment for Tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed / Wipperman M., Daniel W. Fitzgerald, Marc Antoine Jean Juste [et al.] // *Scscientific Reports.* – 2017. – Vol.7. – P.1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10346-6>.

70. Baikееv, R.F. Criteria for Monitoring the Treatment Efficacy of Female Genital Tuberculosis / R.F. Baikееv, L.N. Nefedova // *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. – 2019. - Vol.21, issue 3. – P.15909-15916. DOI: 10.26717/BJSTR.2019.21.003607.
71. Barfod, K.K. The murine lung microbiome in relation to the intestinal and vaginal bacterial communities / K.K. Barfod, M. Roggenbuck, L.H. Hansen // *BMC Microbiology*. – 2013. - Vol.13:303. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-303>.
72. Bradshaw, C.S. Current Treatment of Bacterial Vaginosis—Limitations and Need for Innovation / C.S. Bradshaw, J.D. Sobel // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2016. - Vol. 214. - P.14–20. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw159>.
73. Budden, K.F. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis / K.F. Budden, S.L. Gellatly, D.L. Wood // *Nature Reviews Microbiology*. – 2017. - Vol.15. – P.55–63. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>.
74. Candidiasis - Australian STI Management Guidelines, 2018. [www.sti.guidelines.org.au](http://www.sti.guidelines.org.au).
75. Characterisation of the gastrointestinal mucosa-associated microbiota: a novel technique to prevent cross-contamination during endoscopic procedures / E.R. Shanahan, L. Zhong, N. J. Talley [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. - Vol.43. – P.1186–1196. DOI: 10.1111/apt.13622.
76. Chersich, V.F. Contraception coverage and methods used among women in South Africa: a national household survey / V.F. Chersich [et al.] // *Afr. Med. J.*, 2017. – 107 (4). – P. 307-14.
77. Chung, K.F. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: a target for prevention and treatment? / K.F. Chung // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 139. – P.1071–1081. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.004.
78. Colonization with *Helicobacter* is concomitant with modified gut microbiota and drastic failure of the immune control of *Mycobacterium tuberculosis* / L. Majlessi, F. Sayes, J.F. Bureau [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2017. - Vol.10. – P.1178–1189. DOI: 10.1038/mi.2016.140.

79. Comparison of diagnostic accuracy of PCR and BACTEC with Lowenstein–Jensen culture and histopathology in the diagnosis of female genital tuberculosis in three subsets of gynaecological conditions / A.G. Radhika, S. Bhaskaran, N. Saran [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2016. – Vol.36, Issue 7. – P.940-945. Doi: 10.1080/01443615.2016.1174829.
80. Comparative Study of Laparoscopic Abdominopelvic and Fallopian Tube Findings Before and After Antitubercular Therapy in Female Genital Tuberculosis With Infertility / J.B. Sharma, G. Sneha, U.B. Singh [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2016. – Vol.23, Issue 2. – P.215-222. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.09.023>.
81. Congenital tuberculosis after in vitro fertilization presenting with endobronchial granuloma / E. Venturini, C. Montagnani, A. Boldrini [et al.] // *Pediatric and neonatology*. – 2019. – Vol.60, Issue 1. – P.105-107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.02.001>.
82. Dang, A.T. Microbes, metabolites, and the gut–lung axis / A.T. Dang, B.J. Marsland // *Mucosal Immunol.* - 2019. - Vol.12. – P.843–850. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0160-6>.
83. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer / R. Bingula, M. Filaire, N. Radosevic-Robin [et al.] // *J. of Oncology*. – 2017. - Vol.6. – P.1-15 <https://doi.org/10.1155/2017/5035371>.
84. Dickson, R.P. Gut microbiota and protection from pneumococcal pneumonia / R.P. Dickson, Cox M.J. // *BMJ*. – 2016. – P. 384 <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311823>.
85. Different Host Immunological Response to *C. albicans* by Human Oral and Vaginal Epithelial Cells / Y. Gao, G. Liang, Q. Wang [et al.] // *Mycopathologia*. – 2019. - Vol.184. – P.1–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11046-018-0301-6>.
86. Distinct Immune Responses Elicited From Cervicovaginal Epithelial Cells by Lactic Acid and Short Chain Fatty Acids Associated With Optimal and Non-optimal Vaginal Microbiota / D.G. Delgado-Diaz, D.Tyssen, J.A.Hayward [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. - Vol.9. – P.1-13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00446>.

87. Dore, J. Factors affecting the microbiota / J. Dore // I International Summit dedicated to the problems of microbiota. – Paris. – 2017, March 10. – p.1.
88. Dudek-Wicher, R.K. The influence of antibiotics and dietary components on gut microbiota / R.K. Dudek-Wicher, A. M. Junka, Bartoszewicz // *Przegląd Gastroenterologiczny*. – 2018. – Vol.13, N2. – P.85–92.
89. Dysbiosis and Prematurity: Is There a Role for Probiotics? / M.E. Baldassarre, A. Di Mauro, M. Capozza [et al.] // *Nutrients*. – 2019. - Vol.11(1273). - P.1-12 <https://doi.org/10.3390/nu11061273>.
90. Dysbiosis of the Vaginal Microbiota and Higher Vaginal Kynurenine/Tryptophan Ratio Reveals an Association with Chlamydia trachomatis Genital Infections / N. Ziklo, M.E. Vidgen, K. Taing, Huston W.M., Timms P. // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2018, 18 January | <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00001>.
91. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma // M.C. Arrieta, L.T. Stiemsma, P.A. Dimitriu [et al.] // *Biology, Medicine. Science Translational Medicine*. – 2015. - Vol.7. – P.1-14. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2271.
92. Effect of antitubercular therapy on endometrial function in infertile women with female genital tuberculosis / S.J. Bhagwan, J. Sneha, U.B. Singh // *Medicine Infectious disorders drug targets*. – 2016. - Vol.16 (2). – P.100-107.
93. Effect of Oral Probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 on the Vaginal Microbiota, Cytokines and Chemokines in Pregnant Women / S. Yang, G. Reid, J. Challis [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol.12(2), Issue 368. – P.1-19. <https://doi.org/10.3390/nu12020368>.
94. Efficacy and safety of oral administration of a product based on hydroxytyrosol as preventive therapy for recurrent vulvo-vaginal candidosis: a prospective observational pilot study / M.A. Zullo, M.C. Schiavi, A.D. Pinto [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2020. – Vol.24. – P.7427-7432. DOI: 10.26355/eurrev\_202007\_21911.
95. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis / K.F. Budden, L.S. Gellatly, D. L.A. Wood [et al.] // *Nature Reviews Microbiology*. – 2017. - Vol.15. –P.55–63. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>.

96. Female genital tuberculosis: a clinicopathological report of 13 cases / E. Boubacar, I.S. Sidibé, F. Erregad [et al.] // *Journal of Surgical Case Reports*. – 2019. - Vol.3. – P.1-4. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjz083>.
97. Female genital tuberculosis and infertility: serial cases report in Bandung, Indonesia and literature Efareed B., Sidibé I.S., Erregad F., Hammas N., Chbani L., Fatemi H. E. Female genital tuberculosis: a clinicopathological report of 13 cases / T. Djuwantono, W. Permadi, L.Septiani, A. Faried // *J. Surg. Case Rep*. – 2019. - Vol. 3. – P.1–4. doi: 10.1093/jscr/rjz083.
98. Fowler, M.L. Case report of pelvic tuberculosis resulting in Asherman’s syndrome and infertility / M.L. Fowler, S. Mahalingaiah // *BMC*. – 2019. - Vol. 5(8). –P.1-3. <https://doi.org/10.1186/s40738-019-0061-0>.
99. Genital tuberculosis and infertility / J.B. Sharma, S. Dharmendra, S. Agarwal, E. Sharma // *Fertility Science and Research*. – 2016. – Vol.3, Issue 1. – P.6-18. DOI: 10.4103/fsr.fsr\_2\_17.
100. Gopinath, S. Cervicovaginal Microbiota: Simple Is Better / S. Gopinath, A. Iwasaki // *Immunity*. – 2015. - Vol. 42 (5). – P.790-791.
101. Grace, G.A. Genital tuberculosis in females / G.A. Grace, D.B. Devaleenal, M. Natrajan // *Indian J Med Res*. – 2017. - Vol.145(4). – P.425–436. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1550\_15
102. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC / Sterling T.R. Njie G., Zenner D. [et al.] // *American J. of Transplantation*. – 2020. – Vol.20. – P.1196–1206. <https://doi.org/10.1111/ajt.15841>
103. Gut-lung axis: The microbial contributions and clinical implications / Y. He, Q. Wen, F. Yao et al. // *Crit. Rev. Microbiol*. – 2017. - Vol.43. – P.81–95. DOI: 10.1080/1040841X.2016.1176988.
104. Gut–lung axis: The microbial contributions and clinical implications / Y. He, Q. Wen, F. Yao [et al.] // *Critical Reviews in Microbiology*. – 2017. – Vol.43, Issue 1. – P. 81-95.

105. Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs / H. Yongfeng, Y. Qianting, L. Bo [et al.] // *Journal of Infection*. – 2019. – Vol.78, Issue 4. – P.317-322. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.08.006>.
106. Hardy L., Jaspers V., De Baetselier I., Buyze J., Mwambarangwe L., Musengamana V., Van de Wijgert J., Crucitti T. Association of vaginal dysbiosis and biofilm with contraceptive vaginal ring biomass in African women. // *Ploce One*. - 2017. - Vol.12(6). – P.1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178324>.
107. Hauptmann, M. Linking microbiota and respiratory disease / M. Hauptmann, U.E. Schaible // *FEBS Lett*. – 2016. - Vol.590. – P.3721–3738. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12421>.
108. H.H.M. van de Wijgert, J. The global health impact of vaginal dysbiosis / J. H.H.M. van de Wijgert, V. Jaspersb // *Research in Microbiology*. – 2017. - Vol.168, Issues 9–10. - P.859-864. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.003>.
109. H.H.M. van de Wijgert, J. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs / J. H.H.M. van de Wijgert, M.C. Verwijs // *BJOG*. - 2019. - Vol.127 (2). – P.287-299. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15870>.
110. Host-Vaginal Microbiota Interactions in the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis / C.A. Muzny, P. Łaniewski, J.R. Schwebke, M.M. Herbst-Kralovetz // *Curr Opin Infect Dis*. – 2020. - Vol.33(1). – P.59-65. doi: 10.1097/QCO.0000000000000620.
111. Huffnagle, G.B. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street / G.B. Huffnagle, R.P. Dickson, N.W. Lukacs // *Mucosal Immunol*. – 2017. - Vol.10. – P.299–306. DOI: 10.1038/mi.2016.108.
112. Kaur, M. A review of emerging trends in the treatment of tuberculosis / M. Kaur, T. Garg, R.K. Narang // *Journal Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. An International Journal*. – 2016. – Vol.44, Issue 2. – P.478-484. <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.962745>.
113. Impaired Th17 cell proliferation and decreased pro-inflammatory cytokine production in CXCR3/CXCR4 double-deficient mice of vulvovaginal candidiasis / Y.M.

- Jin, S.S. Liu, T.M. Xu [et al.] // *J. of Cellular Physiology*. - 2019. - Vol.234(8). – P.13894-13905. <https://doi.org/10.1002/jcp.28071>.
114. Impact of a lactobacilli-containing gel on vulvovaginal candidosis and the vaginal microbiome / E.F.M. Oerlemans, G. Bellen, I. Claes, [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. - Vol.10, Issue 7976, - P.1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64705-x>.
115. In vitro fertilization outcome in women with endometrial tuberculosis and tubal tuberculosis / Wenrong Dai, Linna Ma, Yurong Cao, [et al.] // *J. Gynecological Endocrinology*. – 2019. – Vol.36(9). – P.1-5. [Doi.org/10.1080/09513590.2019.1702639](https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1702639).
116. In vivo microbiome and associated immune markers: New insights into the pathogenesis of vaginal dysbiosis / G. Campisciano, N. Zanotta, D. Licastro [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. - Vol. 8. – P.1-10. DOI:10.1038/s41598-018-20649-x.
117. Inflammatory cytokine biomarkers of asymptomatic sexually transmitted infections and vaginal dysbiosis: a multicentre validation study / L. Masson, S. Barnabas, J. Deese [et al.] // *BMJ*. - 2019. – P.1-8. <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2017-053506>.
118. WHO Recommends Rapid Test, Shorter Drug Regimen for MDR-TB. – 2016, May 12. <https://www.theguardian.com/society/2016/may/12/shorter-treatment-multi-drug-resistant-tb-raises-hopes-who>.
119. Intermittent Lactobacilli-containing Vaginal Probiotic or Metronidazole Use to Prevent Bacterial Vaginosis Recurrence: A Pilot Study Incorporating Microscopy and Sequencing / J. H.H.M. van de Wijgert, M.C. Verwijs, S.K. Agaba [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. - Vol.10. – P.1-15. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60671-6>.
120. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis* / N. Khan, L. Mendonca, A. Dhariwal [et al.] // *Mucosal Immunology*. – 2019. - Vol.12. - P.772–783. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0147-3>.
121. Knockout of autophagy gene, ATG5 in mice vaginal cells abrogates cytokine response and pathogen clearance during vaginal infection of *Candida albicans* / A. Shroff, R. Sequeira, V. Pat, K.V. Reddy // *Cellular Immunology*. – 2018. - Vol. 324. - P.59-73. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.12.012>.

122. *Lactobacillus crispatus* Modulates Vaginal Epithelial Cell Innate Response to *Candida albicans* / X.X. Niu, T. Li, X. Zhang [et al.] // *Chin Med J (Engl)*. – 2017, Feb 5. - Vol.130(3). – P.273–279. doi: 10.4103/0366-6999.198927.
123. *Lactobacillus plantarum* and Its Probiotic and Food Potentialities / Seddik H.A., F. Bendali, F. Gancel [et al.] // *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. – 2017. - Vol.9, №2. - P.111–122.
124. Larsen, J.M. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease / J.M. Larsen // *Immunology*. – 2017. - Vol.151. - P.363–374. <https://doi.org/10.1111/imm.12760>.
125. Latent genital tuberculosis adversely affects the ovarian reserve in infertile women / P.R. Jirge, S.M. Chougule, A. Keni [et al.] // *Human Reproduction*. – 2018, Issue 7. – Vol.33. – P.1262–1269. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey117>.
126. Longitudinal analysis of the vaginal microbiota and vaginal immune mediators in women from sub-Saharan Africa / V. Jespers, J. Kyongo, S. Joseph [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. - Vol.7. – P.1-13. DOI:10.1038/s41598-017-12198-6.
127. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy / S. Namasivayam, M. Maiga, W. Yuan [et al.] // *Microbiome*. – 2017. – Vol.5(71). – P.1-17. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0286-2>.
128. Long-Term Effects of Multi-Drug-Resistant Tuberculosis Treatment on Gut Microbiota and Its Health Consequences / J. Wang, K. Xiong, S. Zhao [et al.] // *Microbiol*. – 2020. – Vol.11. – P.1-10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00053>.
129. López-Moreno, A. Probiotics Dietary Supplementation for Modulating Endocrine and Fertility Microbiota Dysbiosis / A. López-Moreno, M. Aguilera M // *Nutrients*. – 2020. - Vol.12. – P.757; doi:10.3390/nu12030757.
130. Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior / F.M. Mian, A.M. Stanisz, L.B. Bindels [et al.] // *Nature Communications*. – 2017. – Vol.8. – P.150-62. DOI: 10.1038/ncomms15062.
131. McKenna, E. Vaginal Microbiota and Susceptibility to HIV / E. McKenna, R.S. McClelland // *AIDS*. – 2018, Mar 27. - Vol.32(6). – P.687–698. doi: 10.1097/QAD.0000000000001768

132. Mehta, P.K. Recent trends in diagnosis of urogenital tuberculosis / P.K. Mehta, E. Kamra // *Future Microbiology*. – 2020. - Vol. 15. - №3. – P.159-162 <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0323>.
133. Microbiome Changes during Tuberculosis and Antituberculous Therapy / B.Y. Hong, N.P. Maulén, A.J. Adami [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2016. - Vol.29(4). – P. 914–925. doi: 10.1128/CMR.00096-15.
134. Molecular Epidemiology of Female Genital Tuberculosis leading to infertility / B. Usharani, M. Muthuraj, B. Radhakrishnan [et al.] // *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* ISSN: 2319-7706. – 2016. – Vol.5. – P.731-740. Doi: 10.20546/ijcmas.2016.508.082.
135. Multicenter study establishing the clinical validity of a nucleic-acid amplification-based assay for the diagnosis of bacterial vaginosis / C.P. Cartwright, A.J. Pherson, A.B. Harris [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2018. - Vol.92(3). – P.173-178. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.05.022.
136. NMR-based metabonomics for understanding the influence of dormant female genital tuberculosis on metabolism of the human endometrium / E. Subramani, M. Jothiramajayam, M. Dutta [et al.] // *Human Reproduction*. – 2016. –Vol.31, Issue 4. – P. 854–865, doi: 10.1093/humrep/dew003.
137. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations / R. Amsel, P.A. Totten, C.A. Spiegel [et al.] // *Amer. J. Med.* – 1983. - Vol.74(1). – P.14-22.
138. Nugent, R.P. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation / R.P. Nugent, M.A. Krohn, S.L. Hillier // *J. Clin. Microbiol.* – 1991. - Vol.29. – P.297-301.
139. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis / P. Nahid, S.E. Dorman, N. Alipanah [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – Vol.63, Issue 7. – P.147–195. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>.

140. Orally administered multispecies probiotic formulations to prevent uro-genital infections: a randomized placebo-controlled pilot study / V. Mezzasalma, E. Manfrini, E. Ferri [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2017. - Vol.295. – P.163–172. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4235-2>.
141. Perinatal antibiotic-induced shifts in gut microbiota have differential effects on inflammatory lung diseases / S.L. Russell, M.J. Gold, L.A. Reynolds [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. - Vol.135. – P.100–109. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.027.
142. Peritoneal and upper genital tract tuberculosis / A. Wagner, R. Arsenić, M. David [et al.] // *Med. Glas (Zenica)*. – 2020. – Vol.17(1). – P.86-91. doi: 10.17392/1023-20.
143. Perumal, R. TB epidemiology: where are the young women? Know your tuberculosis epidemic, know your response / R. Perumal, K Naidoo, N Padayatchi // *BMC Public Health*. - 2018. – Vol.18, Issue 417. – P.1-6 / doi:10.1186/s12889-018-5362-4.
144. Prevalence of genital tuberculosis among infertile women: A systematic review and meta-analysis / C.-A. Kefayat, A.M. Bahrami, E. Bahrami [et al.] // *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. - 2016 – Vol.5, Issue 4. – P.208-215. ISSN No: 2319-5886.
145. Prevalence of female genital tuberculosis, its risk factors and associated clinical features among the women of Andaman Islands, India: a community-based study / R. Parvez, A.P. Sugunan, P. Vijayachari [et al.] // *Public Health*. – 2017. – Vol.148. – P.56-62. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.03.001>.
146. Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: systematic review based on randomized clinical trials / G.V. De Araujo, M.H. de Oliveira Junior, D.M. Peixoto, E.S. Sarinho // *Journal de Pediatria (Rio J)*. – 2015. - Vol.91(5). –P.413-427. pii: S0021-7557(15)00068-6. doi: 10.1016/j.jped.2015.03.002.
147. Probiotics for vaginal health in South Africa: what is on retailers' shelves? / A.U. Happel, S.Z. Jaumdally, T. Pidwell [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2017. - Vol.17. – P.1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-017-0362-6>.
148. Probiotic and synbiotic safety in infants under two years of age / M. Van den Nieuwboer, L. Morelli, F. Guarner [et al.] // *Beneficial Microbes*. – 2015. - Vol.5, №1, p.45–60.

149. Probiotics or antibiotics: future challenges in medicine / Y. Nami, B. Haghshenas, N. Abdullah [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2015. - Vol.64, pt 2. – P.137–146. doi: 10.1099/jmm.0.078923-0. Epub 2014 Dec 18.
150. Raznatovska, O.M. Особенности течения беременности у женщин, больных химиорезистентным туберкулезом (обзор литературы) / O.M. Raznatovska, O.S. Shalmin // *Запорожский медицинский журнал.* – 2019. - Vol.21. - №5. – P.691-696 DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179473>.
151. Re: Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs / S. Ali, U. Ashraf, F. Shah [et al.] // *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2019. - Vol.127(2). – P.304-305. DOI: 10.1111/1471-0528.15961 PMID: 31631492.
152. Role of laparoscopy in diagnosing genital tuberculosis in suspected women: A cross-sectional study from a tertiary care hospital in Northern India / Y.M. Malaa, R. Prasad, N. Singhc [et al.] // *Indian Journal of Tuberculosis.* – 2018. – Vol.65, Issue 1. – P.23-29. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2017.08.010>.
153. Role of endometrial cytokines of the female genital tract tuberculosis in the context of infertility / A. Datta, A.R. Chaudhuri, S. Chatterjee [et al.] // *BLDE University Journal of Health Sciences.* – 2018. - Vol.3, Issue 1. - P.24-30. DOI: 10.4103/bjhs.bjhs.118.
154. Russo, R. Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota / R. Russo, A. Edu, F. De Seta // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2018. - Vol.298. – P.139-145. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4771-z>.
155. Saramba, M.I. A Perspective of the Diagnosis and Management of Congenital Tuberculosis / M.I. Saramba, D. Zhao // *J. of Pathogens.* – 2016. - Vol.6. – P. 1-8. <https://doi.org/10.1155/2016/8623825>.
156. Sarkar, A. Case of endometrial tuberculosis leading to infertility in a young woman / A. Sarkar // *Himalayan J. of Health Sciences.* – 2019. – Vol.4, Issue 3. DOI <https://doi.org/10.22270/hjhs.v4i3.40>.

157. Segal L.N., The Lung Microbiome in HIV Getting to the HAART of the Host–Microbe Interface / L.N. Segal, R.P. Dickso // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2016. – Vol.194, №2. – P.136-137. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0280ED>.
158. Segal L. N. et al. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a TH17 phenotype. // *Nat. Microbiol.*, 2016, 1:16031. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.31.
159. Segmented Filamentous Bacteria Provoke Lung Autoimmunity by Inducing Gut–Lung Axis Th17 Cells Expressing Dual TCRs. / C.P. Bradley, F. Teng, K.M. Felix [et al.] // *Cell Host & Microbe*. – 2017. – Vol.22, №5. – P.697-704. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.007>.
160. Sex differences in tuberculosis burden and notifications in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis / K.C. Horton [et al.] // *PLoS Med*, 2016. – Vol.13(9). – P.1-23. doi: 10.1371/journal.pmed.1002119.
161. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2021, [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).
162. Sharma, J.B. Sharma's dried tree branch fallopian tubes sign: A new laparoscopic sign in female genital tuberculosis with infertility / J.B. Sharma // *J. of Minimal Stimulation IVF*. – 2016. – Vol.3, Issue 3, - P.98-103. DOI: 10.4103/2348-2907.204665.
163. Sharma, J.B. Sharma's ascending colonic adhesion: A new sign in abdomino pelvic tuberculosis with infertility / J.B. Sharma // *J. of Minimal Stimulation IVF*. – 2016. – Vol.3, Issue 1. – P.18-22. DOI: 10.4103/2348-2907.183441.
164. Sharma, J.B. Sharma's sigmoid colonic adhesive band – A new laparoscopic sign in female genital tuberculosis / J.B. Sharma // *Indian Journal of Tuberculosis*. - 2019. doi: 10.1016/j.ijtb.2019.06.003.
165. Shoaib, A. Determining the role of a probiotic in the restoration of intestinal microbial balance by molecular and cultural techniques / A. Shoaib, W. Dachang, Y. Xin // *Genet. Mol. Res.* – 2015. – Vol.14, №1. – P.1526–1537. doi: 10.4238/2015.February.20.8.

166. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea / T.W. Yang, H.O. Park, H.N. Jang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol.96(28): e7482. 10.1097/MD.00000000000007482.
167. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea / T.W. Yang, H.O. Park, H.N. Jang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol.96(28): e7482. doi: 10.1097/MD.00000000000007482
168. Smith, S.B. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology / S.B. Smith, J. Ravel // *The Journal of Physiology*. - 2016, – Vol.595 (2). – P.451-463. DOI: 10.1113/JP271694.
169. Thompson, A. Emerging IL-12 family cytokines in the fight against fungal infections / A. Thompson, S.J. Orr // *Cytokine*. – 2018. – Vol.111. – P.398-407. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.05.019>.
170. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies / S. Tiberi, N. Plessis, G. Walzl [et al.] // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2018. – Vol.18, Issue 7. – P.183-198. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30110-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30110-5).
171. The altered Schaedler flora: continued applications of a defined murine microbial community / B.M. Wymore, M.J. Wannemuehler, G. Phillips [et al.] // *ILAR J*. – 2015. – Vol.56. – P.169–178. doi: 10.1093/ilar/ilv012.
172. The role of *Candida* in intestinal dysbacteriosis formation / Z.E. Lineva, N.A. Gulyaeva, M.V. Romanova, P.S. Dyachkovskaya // *Wiad. Lek.* – 2015. – Vol.68(4). – P.543-545.
173. Torcia, M.G. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections / M.G. Torcia // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol.20(2). – P.266; <https://doi.org/10.3390/ijms20020266>.
174. Tweedle, J.L. Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonism Reveals a Gut/Lung Axis That Amplifies Regulatory T Cells in a Pulmonary Fungal Infection / J.L. Tweedle, G.S. Deepe // *Infection and Immunity*. – 2018. – Vol.86, Issue 6. e00109-18 DOI: 10.1128/IAI.00109-18.

175. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks / R. Enaud, R. Prevel, E. Ciarlo [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol.10. – P.1-10 <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00009>.
176. The Lung Microbiota of Healthy Mice Are Highly Variable, Cluster by Environment, and Reflect Variation in Baseline Lung Innate Immunity / R.P. Dickson, J.R. Erb-Downward, N.R. Falkowski [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2018. - Vol.198(4). – P.497-508. doi: 10.1164/rccm.201711-2180OC.
177. The role of the lung microbiota and the gut–lung axis in respiratory infectious diseases / A. Dumas, L. Bernard, Y. Poquet [et al.] // *Cellular Microbiology.* – 2018. - Vol.20. – P.1-9. <https://doi.org/10.1111/cmi.12966>.
178. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health / G. Tachedjian, M. Aldunat, C.S. Bradshaw, R.C. Coneg // *Research in Microbiology.* – 2017. –Vol.168, Issues 9–10. – P.782-792. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.001>.
179. Uterine and vaginal bacterial community diversity prior to artificial insemination between pregnant and nonpregnant postpartum cows / T.B. Ault, B.A. Clemmons, S.T. Reese [et al.] // *Journal of Animal Science.* – 2019. – Vol.97, Issue 10. - P.4298–4304. <https://doi.org/10.1093/jas/skz210>.
180. Use of Interferon- $\gamma$  release assay for the diagnosis of female genital tuberculosis in Northwest China / X.L. Chunmeng, L. Wangping, L.X. Long [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2019. – Vol. 33:e22621. <https://doi.org/10.1002/jcla.22621>.
181. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin / R.G. Brown, J.R. Marchesi, Y.S. Lee [et al.] // *BMC Medicine.* – 2018. - Vol.16, № 9. – P.1-15 <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0999-x>
182. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis / N. Brusselaers, S. Shrestha, J. Van de Wijgert, H. Verstraelen // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2019. - Vol.221(1). – P.9-18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.011>.

183. Vaginal pH and microbiota during fluconazole maintenance treatment for recurrent vulvovaginal candidosis (RVVC) / G. G.G. Donders, S. Grinceviciene, K. Ruban, G. Bellen // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*.- 2020. – Vol.97, Issue 2. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115024>.
184. Vaginal Microbiota and In Vitro Fertilization Outcomes: Development of a Simple Diagnostic Tool to Predict Patients at Risk of a Poor Reproductive Outcome / T. Haahr, P. Humaidan, H.O. Elbaek [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2019. – Vol.219, Issue 11. – P.1809–1817. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy744>.
185. Vaginal dysbiosis associated-bacteria *Megasphaera elsdenii* and *Prevotella timonensis* induce immune activation via dendritic cells / N.H. van Teijlingena, L.C. Helgersa, E.M. Zijlstra – Willems [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2020. – Vol.138. – P.1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103085>.
186. Vaginal Epithelial Cells Discriminate Between Yeast and Hyphae of *Candida albicans* in Women Who Are Colonized or Have Vaginal Candidiasis / E. Roselletti, S. Perito, S. Sabbatini [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2019. - Vol.220, Issue 10. – P.1645–1654, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz365>.
187. Vaginal colonization by microbes during early pregnancy and their association with adverse pregnancy outcomes / C. Tellapragada, E.V. Kalwaje, P.Bhat [et al.] // *17th International Congress on Infectious Diseases / International Journal of Infectious Diseases* 45S. – 2016. – Vol.1, Issue 477. – P.342-343. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.738>.
188. Vandenplas Y., Huys G., Daube G. // *Jornal De Pediatria*, 2015, vol.91, №1, p.6–21.
189. Vaginal dysbiosis associated-bacteria *Megasphaera elsdenii* and *Prevotella timonensis* induce immune activation via dendritic cells / N.H. van Teijlingena, L.C. Helgersa, E.M. Zijlstra – Willemsa [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. -2020. – Vol.138. – P.1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103085>.
190. Van de Wijgert, H.H.M.J. The vaginal microbiome and sexually transmitted infections are interlinked: Consequences for treatment and prevention / J.H.H.M. van de

Wijgert // PLoS Med. 2017. – Vol.14(12). – P.1-4  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002478>

191. Varun, N. Female Genital Tuberculosis: Diagnosis to Treatment / N. Varun, S. Baliyan // Pan. Asian J. Obs. Gyn. – 2018. – Vol.1(2). – P.66-72.

192. Vulvovaginal Candidiasis – 2015. - STD Treatment Guidelines // [www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.htm](http://www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.htm).

193. Watson, E. Metabolomics as a clinical testing method for the diagnosis of vaginal dysbiosis / E. Watson, G. Reid // American J. of Reproductive Immunology. - 2018. – Vol.80(3):e12979 <https://doi.org/10.1111/aji.12979>.

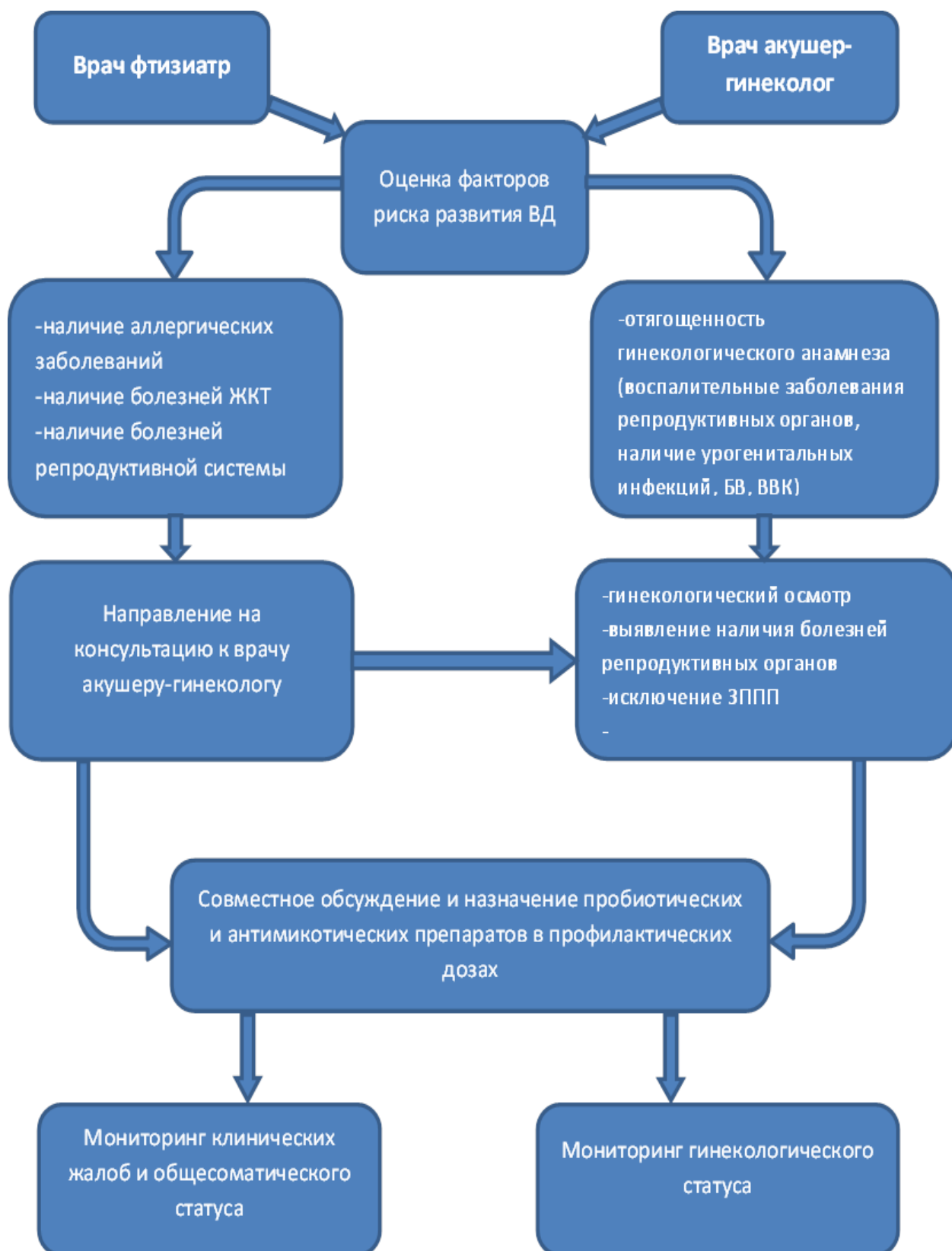
194. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. – 2019 - [apps.who.int](http://apps.who.int).

195. WHO treatment guidelines for isoniazidresistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. – 2018. - [apps.who.int](http://apps.who.int).

196. Witkin, S.S. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? / S.S. Witkin, I.M. Linhares // Int. J. of Obstetrics and Gynecology. – 2019. – Vol.7. – P.1-13. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14390>.

197. Young, R.P. The gut-liver-lung axis. Modulation of the innate immune response and its possible role in chronic obstructive pulmonary disease / R.P. Young, R.J. Hopkins, B.Marsland // Am. J. Resp. Cell. Mol. – 2016. – Vol.54. – P.161-169. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0250PS.

198. Zhang, X. Congenital tuberculosis after in vitro fertilization: suggestion for tuberculosis tests in infertile women in developing countries / X. Zhang, R. Zhuxiao, F. Xu // Journal of International Medical Research. – 2018. – P.1-6. [Doi.org/10.1177/0300060518808179](https://doi.org/10.1177/0300060518808179).



**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**