

На правах рукописи

Каюкова Светлана Ивановна

**ВЛИЯНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И
ХИМИОТЕРАПИИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ
ЖЕНЩИН В ДЕТСКОМ, ПОДРОСТКОВОМ И ФЕРТИЛЬНОМ
ВОЗРАСТАХ**

(клинико – экспериментальное исследование)

14.01.16 – Фтизиатрия
14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва, 2019

Работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Научном Учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Научные консультанты:

д.м.н., профессор Демихова Ольга Владимировна

д.м.н., профессор Уварова Елена Витальевна

Официальные оппоненты:

Клевно Надежда Ивановна, д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр Фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, детско-подростковый отдел, ведущий научный сотрудник

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

Кузьмин Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета последипломного образования, профессор

Ведущая организация:

ФГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт Фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Защита состоится «12» ноября 2019 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г.Москва, ул.Яузская аллея, дом 2.

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 20 ____ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Около трети населения мира инфицировано микобактерией туберкулёза. Ежегодно заболевает более 10 миллионов человек, из них более 1 миллиона – дети; умирает около 1,8 миллиона человек, в том числе более 200 тыс. детей. Туберкулёз провозглашён ВОЗ как «глобальная проблема общественного здравоохранения» [Glaziou P. et al. 2013; Информационный бюллетень ВОЗ, 2018].

В результате мер, принятых Правительством и органами здравоохранения РФ, в XXI веке эпидемическая ситуация по туберкулезу в нашей стране заметно улучшилась [Васильева И.А. и соавт., 2017; Эргешов А.Э. и соавт, 2018]. По данным Министерства здравоохранения РФ за последние 8 лет заболеваемость туберкулёзом сократилась более чем на 38% (с 85,1 на 100 000 в 2009г. до 48,3 на 100 000 в 2017г), а смертность – более, чем на 67% (с 20 на 100 000 в 2009г. до 6,4 на 100 000 в 2017г). Важнейшими факторами, осложняющими эпидемическую ситуацию по туберкулезу, являются распространение резистентных штаммов микобактерий [Губкина М.Ф., 2016; Комиссарова О.Г. и соавт., 2019], и ВИЧ-инфекция [Мишин В.Ю. и соавт., 2018].

В 2017 году по сравнению с 2016 годом наблюдается снижение заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0-14 лет на 14,2 % (с 11,3 до 9,7 на 100 000); заболеваемости детей в возрасте 15-17 лет - на 9,6% (с 23,9 до 21,6 на 100 000). Тем не менее, заболеваемость туберкулёзом детей требует особого внимания и разработки новых подходов к его профилактике и лечению [Мамедова Т.У., 2016; Овсянкина Е.С. и соавт, 2017]. В Российской Федерации за период 2016-2017 гг. заболеваемость туберкулезом среди женского населения составляет - 32,2% и 32,1%, из них 61,9%-61,3% составляют женщины фертильного возраста (25–44 года) [Нечаева О.Б.,2017].

Здоровье нации является не только медицинской, но и социально-экономической категорией. Поэтому изучение влияния особенностей туберкулеза органов дыхания (ТОД) на развитие нарушений в репродуктивной системе, воздействия противотуберкулезной терапии на функцию репродуктивных органов

у девочек детского, подросткового возраста и женщин фертильного возраста, а также исследование патогенетических механизмов этих явлений на моделях экспериментального туберкулеза представляют несомненную научную актуальность и практическую значимость.

Степень разработанности темы исследования. Проведенные ранее научные исследования по изучению состояния репродуктивного здоровья у женщин, больных ТОД, носят несистемный характер и до настоящего времени не привели к ощутимому улучшению ситуации. Выполненные ранее научно-исследовательские работы связаны в основном с анализом случаев генитального туберкулеза у женщин репродуктивного возраста, а также изучению беременности и родов у пациенток с туберкулезом органов дыхания. В Российской Федерации, а также за ее пределами, исследований, направленных на оценку влияния ТОД и химиотерапии на репродуктивную систему женщин в детском, подростковом и фертильном возрастах, крайне мало. Поэтому в настоящее время актуальна разработка научно-обоснованного подхода к проблеме охраны репродуктивного здоровья женщин, больных туберкулезом органов дыхания с учетом особенностей современной эпидемической ситуации, сложившейся в Российской Федерации.

Цель исследования. Изучить влияние туберкулеза органов дыхания и химиотерапии на репродуктивную систему женщин в различные возрастные периоды для усовершенствования системы диагностических, лечебных и профилактических мероприятий по сохранению репродуктивного здоровья.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения туберкулеза органов дыхания в сопоставлении с частотой воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин в детском, подростковом и фертильном возрастах.
2. Изучить структуру и характер заболеваний репродуктивной системы у женщин, больных туберкулезом органов дыхания в детском, подростковом и фертильном возрастах до начала химиотерапии.

3. Оценить влияние туберкулеза органов дыхания на риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза у пациенток в детском, подростковом и репродуктивном возрастах.
4. Определить влияние противотуберкулезного лечения на риск развития воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у пациенток детского, подросткового и фертильного возраста в зависимости от применяемых режимов химиотерапии.
5. Установить риск развития нарушений менструального цикла на фоне противотуберкулезного лечения у пациенток подросткового и репродуктивного возраста в зависимости от применяемых режимов химиотерапии.
6. Изучить в эксперименте патогенетические особенности диссеминации туберкулезной инфекции в органы репродуктивной системы самок мышей генетической линии C57BL/6 в зависимости от способа инфицирования *M. tuberculosis (Mtb)* H37RV.
7. Изучить в эксперименте характер воспаления репродуктивных органов у самок мышей генетической линии C57BL/6. в зависимости от способа инфицирования *Mtb*.
8. Оценить состояние вагинальной микробиоты у самок мышей генетической линии C57BL/6 в зависимости от способа инфицирования *Mtb*.
9. Разработать клиничко – экспериментальную концепцию функциональных нарушений репродуктивной системы у женщин при туберкулезе органов дыхания.
10. Разработать программу и алгоритмы диагностических, лечебных и профилактических мероприятий по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья у женщин, больных туберкулезом органов дыхания в детском, подростковом и репродуктивном периодах жизни.

Научная новизна исследования. Впервые ТОД и противотуберкулезная химиотерапия определены как факторы риска развития заболеваний репродуктивных органов у женщин в детском, подростковом и репродуктивном возрастах. Впервые установлены частота и структура нарушений репродуктивной системы у женщин, больных ТОД в зависимости от возраста (детского,

подросткового и фертильного). Впервые рассчитан риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин различных возрастных категорий в зависимости от наличия ТОД: тяжести его течения, клинической формы, деструкции легочной ткани, бактериовыделения и устойчивости возбудителя к ПТП.

Впервые установлено двойственное влияние химиотерапии ТОД на состояние репродуктивного здоровья женщин в различные возрастные периоды: положительный эффект в лечении ВЗОМТ и отрицательное действие в виде нежелательных явлений (воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, нарушений менструального цикла). Впервые рассчитан риск развития воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, нарушений менструального цикла у женщин с ТОД в зависимости от возраста и применяемых режимов химиотерапии.

Впервые изучены: вероятность диссеминации туберкулезной инфекции из легких в брюшную полость, характер воспаления в репродуктивных органах и состояние вагинальной микробиоты у самок мышей C57BL/6 на моделях экспериментального туберкулеза в зависимости от способа, дозы и сроков инфицирования. Впервые разработана клиничко – экспериментальная концепция, рассматривающая развитие нарушений в репродуктивной системе женщин с ТОД как следствие параспецифических проявлений туберкулеза органов дыхания в детском, подростковом и фертильном возрастах. На основании проведенных клиничко-экспериментальных исследований предложена комплексная патогенетически обоснованная, дифференцированная в алгоритмах тактика ведения пациенток с ТОД и нарушениями в репродуктивной системе в зависимости от возрастного периода.

Теоретическая и практическая значимость работы. Научно обоснованная оценка риска развития нарушений в репродуктивной системе детей, подростков и фертильных женщин, больных ТОД и получающих длительный курс химиотерапии, позволит предотвратить тяжелое течение и переход в хроническую форму выявленной гинекологической патологии. Разработанные

дифференцированные алгоритмы своевременного выявления и диагностики нарушений репродуктивной системы у женщин, больных ТОД в различные возрастные периоды, и комплексная научно-обоснованная программа по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья пациенток данной категории позволит поэтапно и эффективно осуществлять лечебно – профилактические мероприятия для улучшения их фертильного потенциала и возможности безопасного материнства.

Методология и методы исследования. Проведено клинико - экспериментальное проспективное исследование, включающее длительное многовыборочное, когортное и случай-контроль исследования по общепринятым стандартным методам выполнения диссертационной работы. Предмет исследования: совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний репродуктивной системы у женщин, больных ТОД в различные возрастные периоды. Объект клинического исследования: девочки детского и подросткового возраста, женщины фертильного возраста, больные туберкулезом органов дыхания. Объект экспериментального исследования: самки инбредных мышей линии C57BL/6. Тема и актуальность исследования научно обоснованы, поставлена цель и определены задачи работы, для решения которых был использован комплекс методов: клинический, экспериментальный, аналитический, экспертный, статистический. Статистический анализ данных проводили с помощью скриптов на языке программирования R версии 3.5 в среде R Studio. Сравнение количественных параметров в независимых выборках проводили с помощью критерия Манна-Уитни; сравнение качественных признаков - с помощью точного критерия Фишера. Для сравнения значения параметров в связанных выборках (при поступлении в стационар и при выписке) использовали критерий Вилкоксона. В связанных выборках (до и после лечения) сравнение по качественным параметрам проводили с помощью критерия Мак-Немара. Для оценки влияния ТОД и химиотерапии на развитие нарушений в репродуктивных органах детей, подростков и фертильных женщин с ТОД рассчитывали относительный риск.

Положения, выносимые на защиту

1. Туберкулез органов дыхания способствует формированию параспецифических реакций в женских репродуктивных органах в виде неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза с наличием экссудативного компонента и пахового лимфаденита. Степень выраженности данных реакций зависит от возраста пациенток и тяжести туберкулезного процесса.
2. Противотуберкулезная терапия оказывает двойственное влияние на состояние репродуктивной системы женщин, больных ТОД: положительный эффект в лечении неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза и отрицательное действие в виде нежелательных явлений (воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, нарушения менструального цикла), частота и выраженность которых не зависят от возраста и применяемых режимов химиотерапии.
3. Заражение *M. tuberculosis* самок мышей линии C57BL/6 в экспериментальных исследованиях показали последовательное развитие острого и хронического неспецифического воспаления в репродуктивных органах (влагалище, матке, маточных рогах), с формированием вагинального аэробно - анаэробного дисбиоза, независимо от способа инфицирования.
4. Научно обоснованная тактика ведения пациенток с ТОД, основанная на своевременной, адекватной и эффективной противотуберкулезной терапии, предотвращает развитие воспалительных параспецифических реакций в репродуктивных органах, минимизирует их переход в хронические формы и повышает репродуктивные возможности женщин, перенесших туберкулез органов дыхания.

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 3-х международных и 19-ти

отечественных конференциях и конгрессах, в том числе: Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы», г. Москва, 1-2 июня, 2017г.; XVIII Всероссийском научно – образовательном форуме «Мать и дитя», г. Москва, 27-29 сентября, 2017.; VI конгрессе Национальной Ассоциации фтизиатров, г. Санкт-Петербург, 23-25 октября, 2017.; Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом», г. Москва, 31 мая-1 июня, 2018г.; Научно - практической конференции «Будущее без туберкулёза: достижения и перспективы», г. Екатеринбург, 27-28 сентября, 2018г.; III Научно – практической конференция с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи», Москва, 16-18 апреля 2019г.; XI съезде фтизиатров России, Владикавказ, 30 мая-1 июня, 2019г.; PCS Global Obstetrics and Gynaecology Congress-2016, June 18-19, 2016; Prague, Czech Republic; First Arctic Meeting on Clinical Tuberculosis, Norrlands universitetssjukhus, Värnstensalen, Sweden, 25-26 января, 2018.; Евро – Азиатском конгрессе международной респираторной группы первичной медицинской помощи (IPCRG), Бишкек, 18-20 октября 2018г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Представленная работа соответствует шифру и формуле специальности «14.01.16. Фтизиатрия» – области медицинской науки о туберкулезе как инфекционном заболевании человека, области исследования согласно паспорту научной специальности:

п.1. Патогенез туберкулеза, изучение свойств возбудителя микобактерий туберкулеза, взаимодействие возбудителя туберкулеза и организма больного, методы выявления микобактерий туберкулеза, иммунологические, генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме больных в процессе болезни и лечения.

п.2. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у детей, подростков и взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулезе, туберкулез с сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулеза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования, дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания и других заболеваний легких.

п.3. Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий.

Также представленная работа соответствует шифру и формуле специальности «14.01.01. Акушерство и гинекология» – науке о женском здоровье, области исследования согласно паспорту научной специальности:

п.1. Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний.

п.2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний.

п.3. Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику.

Внедрение результатов исследования в практику. Материалы диссертационного исследования используются в практической деятельности и лекционном материале Учебных Центров ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» и ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано – 30 работ, в том числе в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК – 18.

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 самостоятельно набран клинический материал, проведены диагностика и лечение заболеваний репродуктивной системы у 412 пациенток детского, подросткового и фертильного возраста, созданы лечебно – диагностические алгоритмы ведения пациенток данной категории и разработана программа по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья у женщин, больных ТОД в различные возрастные периоды. Автором самостоятельно проведены два экспериментальных исследования 78 самок мышей C57BL/6 с внутривенным и аэрозольным заражением *Mtb*, включая участие в микробиологическом, молекулярно – генетическом и морфологическом изучении полученного биологического материала. Автором проведена статистическая обработка и анализ полученных данных клинического и экспериментального исследований.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, 5-ти глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, содержащего 102 отечественных и 137 зарубежных источников. Работа выполнена на 221 странице машинописного текста, иллюстрирована 34 таблицами, 18 рисунками, 26 фотографиями, 4 приложениями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования. Настоящая работа основана на наблюдении за 412 пациентками, находившимися на обследовании и лечении в ФГБНУ «Центральный научно – исследовательский институт туберкулеза» и ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. Исследуемые пациентки были представлены 144 девочками детского и подросткового возраста и 268 женщинами репродуктивного возраста. При этом

выделено четыре группы: 1-ая группа (основная) – 74 девочки детского и подросткового возраста с ТОД; 2-ая группа (контрольная) – 70 девочек детского и подросткового возраста без ТОД. 3-я группа (основная) - 142 пациентки репродуктивного возраста с ТОД; 4-ая группа (контрольная) - 126 женщин фертильного возраста без ТОД. В зависимости от наличия или отсутствия менархе 1-ая и 2-ая группы были поделены на подгруппы: подгруппу 1а составили 30 девочек с ТОД в возрасте от 4 лет до менархе и подгруппу 1б – 44 девочки – подростка с ТОД в возрасте от менархе до 17 лет. По этому принципу дети 2-ой группы были поделены на подгруппы: подгруппу 2а составили 30 девочек без ТОД в возрасте от 4 лет до менархе и подгруппу 2б – 40 девочек - подростков без ТОД в возрасте от менархе до 17 лет.

В исследуемых группах оценивали следующие данные: возраст, социальный статус, частоту и структуру сопутствующей соматической и инфекционной патологии, особенности полового развития, менструальной функции, половой жизни, применяемые методы контрацепции, отягощенность гинекологического анамнеза, паритет беременностей. Анализировали особенности выявления, течения, диагностики и лечения ТОД. Изучали нежелательные явления при применении ПТП, как системного, так и локального характера. Изучали возможность диссеминации туберкулезной инфекции в полость малого таза и причины развития ВЗОМТ.

Пациенткам исследуемых групп было проведено общее и специализированное обследование. Использовали рентгено – томографическое исследование органов дыхания, клинический и биохимический анализ крови, исследование системы гемостаза, микробиологическое и молекулярно – генетическое исследование мокроты и менструальной крови, ультразвуковое исследование органов малого таза, цитологическое и молекулярно – генетическое исследование вагинального отделяемого для выявления урогенитальных инфекций, кольпоскопию, при необходимости – прицельную биопсию шейки матки.

Для оценки влияния туберкулезной инфекции на органы репродуктивной системы нами были проведены два экспериментальных исследования с использованием самок инбредных мышей линии C57BL/6, весом – 22-25 грамм, в возрасте 8 недель. Модель экспериментального туберкулеза воспроизводили с помощью *Mtb* вирулентного штамма H37Rv, который был любезно предоставлен Gilles Marchal (Институт Пастера, Париж) и сохранен в отделе иммунологии ФГБНУ «ЦНИИТ». Общее количество особей составило 78, из которых 60 мышей использовали в экспериментальном исследовании с внутривенным инфицированием *Mtb* и 18 мышей – с аэрозольным. В 1-ом эксперименте мышей (n=60) разделили на три группы: 1-ая группа – интактные мыши (n=10); 2-ая группа – мыши, инфицированные *Mtb* (n=30), которых последовательно выводили из эксперимента через 14 (n=10), 35 (n=10), 90 (n=10) дней от момента инфицирования; 3-я группа – мыши, инфицированные *Mtb* и получавшие курс противотуберкулезной терапии (ПТТ) (n=20), которых последовательно выводили из эксперимента через 30 (n=10) и 60 (n=10) дней лечения. Во 2-ом эксперименте мышей (n=18) разделили на две группы: 1-ая группа – интактные мыши (n=3); 2-ая группа – мыши, инфицированные *Mtb* (n=15), которых последовательно выводили из эксперимента через 3 (n=3), 7 (n=3), 15 (n=3), 32 (n=3), 62 (n=3) дня.

В 1-ом эксперименте мышей заражали введением суспензии *Mtb* в латеральную хвостовую вену в дозе 5×10^6 КОЕ *Mtb*/мышь. Через 14, 35 и 90 дней после инфицирования животных 2-ой группы исследовали с помощью микробиологических и гистологических методов. Проводили молекулярно – генетическое исследование вагинальных мазков, срезов маточных рогов с помощью качественной ПЦР для выявления ДНК *Mtb* и количественной ПЦР для выявления ДНК неспецифической микрофлоры. Аналогичные исследования проводили у мышей 3-ей группы через 60 и 90 дней после начала ПТТ. Комбинированную терапию проводили с помощью внутрижелудочного введения ПТП 1-го ряда: изониазида (25 мг/кг), рифампицина (10 мг/кг) и пиразинамида (150 мг/кг) через неделю после инфицирования. Препараты вводили ежедневно кроме выходных, в течение 3-х месяцев.

Во 2-ом эксперименте мышей заражали в аэрозольной камере Glas Col (США). При выбранном режиме мыши получали порядка 100 КОЕ/легкое. Через 3,7,15,32,62 дня после заражения у мышей забирали вагинальные мазки, образцы помещали в пробирки с раствором тризола, хранили при температуре - 80° С и далее исследовали вагинальную микробиоту.

В обоих экспериментах мышей гуманно умерщвляли CO₂, органы (легкие, селезенку, маточные рога) извлекали в стерильных условиях. Серийные разведения гомогенатов органов наносили на агар Дюбо для определения КОЕ МБТ. Один маточный рог помещали в 10% раствор формальдегида в фосфатном буфере и транспортировали для гистологического исследования. Другой маточный рог разделяли для посева на содержание *Mtb* и тестирования на содержание ДНК *Mtb*. Исследования вагинальной неспецифической флоры проводили с использованием тест – системы «Фемофлор» (ООО «ДНК-технология»), в лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова». Количественные показатели вагинальной микробиоты выражали в геном/эквивалентных единицах (г/э). Различия между группами рассчитывали, как разницу десятичных логарифмов значений г/э.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст девочек в подгруппе 1а составил 8,0 [6,0;11,75] лет, в подгруппе 2а – 8,3 [7,0;11,2] года, в подгруппе 1б – 16,0 [15,0;16,0] лет, в подгруппе 2б – 15,5 [14,8;16,0] лет. Активный репродуктивный возраст женщин с наличием и отсутствием ТОД составил - 25 [23;29] лет и 26 [22,5;31] лет; поздний репродуктивный возраст (37 лет и старше) составил 42 [41;43] года и 42 [41;43] года соответственно.

Изучение социально - средовых характеристик показало наличие социального неблагополучия (неблагоприятный психологический климат) в семьях девочек детского и подросткового возраста, больных ТОД. В семьях детей и подростков, больных ТОД, достоверно чаще регистрировали грубые отношения и вредные привычки в отличие от семей пациенток без ТОД - 1а и 2а подгруппы –

8 (26,7%) и 0 (0%) ($p \leq 0,005$); 1б и 2б подгруппы - 19 (43,2%) и 2 (5%) ($p \leq 0,0001$). Напротив, в семьях детей и подростков с ТОД достоверно реже отмечали дружные отношения, отсутствие вредных привычек по сравнению с аналогичными пациентками без ТОД – 1а и 1б подгруппы – 22 (73,3%) и 30 (100%) ($p \leq 0,005$). В семьях подростков, больных ТОД, отмечали достоверно значимое отсутствие благоустроенных условий и заработок ниже прожиточного минимума по сравнению с семьями подростков без ТОД - 12 (27,3%) и 3 (7,5%) ($p \leq 0,023$). Различий по составу семей (полная, неполная) и уровню образования у детей и подростков с наличием и отсутствием ТОД не обнаружено.

В группе пациенток фертильного возраста с ТОД (3-я группа) количество социально – адаптированных лиц (с наличием постоянной работы, стабильного дохода, отдельной жилой площади) было достоверно меньшим по сравнению с женщинами без ТОД (4-ая группа) – 44 (31%) и 115 (91,3% соответственно) ($p \leq 0,001$). Напротив, социально дезадаптированных лиц (без постоянной работы и не обеспеченных финансовыми и жилищными условиями) в 3-ей группе оказалось достоверно больше по сравнению с женщинами 4-ой группы – 98 (69%) и 11 (8,7%) ($p \leq 0,001$).

Особенности течения и лечения туберкулеза органов дыхания у женщин в различные возрастные периоды

Туберкулез органов дыхания у девочек детского и подросткового возраста (1-ая группа) по сравнению с пациентками репродуктивного возраста достоверно чаще выявляли при исследовании контактов с больным туберкулезом – 14 (46,7%), 23 (52,3%) и 14 (9,9%) ($p \leq 0,0001$). У девочек детского возраста (1а подгруппа) по сравнению с подростками (1б подгруппа) ТОД достоверно чаще выявляли при массовой туберкулинодиагностике – 10 (33,3%) и 5 (11,4%) ($p \leq 0,037$) и не выявляли у женщин фертильного возраста – 0 (0%) ($p \leq 0,0001$) ($p \leq 0,0006$). Напротив, у девочек-подростков и взрослых женщин ТОД достоверно чаще обнаруживали при профилактических осмотрах – 9 (20,5%) и 41 (28,9%) в отличие от детей младшего возраста - 1 (3,3%) ($p \leq 0,04$), ($p \leq 0,02$). У фертильных женщин ТОД достоверно чаще выявляли при обращении за медицинской

помощью – 87 (61,3%) по сравнению с детьми и подростками – 4 (13,3%) и 8 (18,2%) ($p \leq 0,0001$), ($p \leq 0,0001$).

В подавляющем большинстве среди пациенток 1а,1б подгрупп и 3-ей группы имел место впервые выявленный туберкулез органов дыхания, достоверно чаще – у девочек подросткового возраста – 26 (86,7%), 42 (95,5%) ($p \leq 0,006$) и 110 (77,5%). Ранее неэффективно леченный ТОД отмечали реже, достоверно меньше у подростков 1б подгруппы по сравнению с детьми и фертильными женщинами – 4 (13,3%), 2 (4,5%) ($p \leq 0,006$) и 32 (22,5%).

У 32 (22,5%) женщин фертильного возраста были зарегистрированы рецидивы ТОД, которые выявляли в среднем через 5,5 [3;19] лет. Примечательно то, что в подавляющем большинстве случаев – 24 (75%) рецидивы происходили на фоне состояний, связанных с беременностью, лактацией, программами ЭКО, длительным приемом комбинированных оральных контрацептивов (КОК), что указывает на гормональную зависимость туберкулезного процесса.

У пациенток исследуемых групп в подавляющем большинстве наблюдали наличие клинической симптоматики, характерной для ТОД, достоверно чаще среди подростков и женщин репродуктивного возраста – 21 (70%), 40 (90,9%) ($p \leq 0,029$) и 128 (90,1%) ($p \leq 0,007$). В структуре клинических симптомов преобладали симптомы интоксикации (слабость, потливость, гипертермия), достоверно чаще у подростков и взрослых женщин по сравнению с детьми – 35 (79,5%) ($p \leq 0,022$), 125 (88%) ($p \leq 0,0001$) и 16 (53,3%). С высокой частотой среди пациенток исследуемых групп регистрировали снижение аппетита, потерю массы тела, достоверно чаще у подростков и фертильных женщин – 17 (56,7%), 36 (81,8%) ($p \leq 0,034$) и 112 (78,9%) ($p \leq 0,019$). Наличие кашля с мокротой достоверно чаще отмечали у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста, больных ТОД – 32 (72,7%) ($p \leq 0,004$) и 92 (64,8%) ($p \leq 0,007$) по сравнению с девочками детского возраста – 11 (36,7%). Пациенток без клинической симптоматики достоверно чаще регистрировали среди детей – 9 (30%) в отличие от подростков – 4 (9,1%) ($p \leq 0,029$) и фертильных женщин – 14 (9,9%) ($p \leq 0,007$).

Изучение структуры клинических форм ТОД среди пациенток детского, подросткового и репродуктивного возраста позволило установить достоверное превалирование малых форм ТОД (туберкулез внутригрудных лимфатических узлов) среди девочек детского возраста – 20 (66,7%) в отличие от подростков – 5 (11,4%) ($p \leq 0,0001$) и фертильных женщин – 0 (0%) ($p \leq 0,0001$). Очаговую форму ТОД устанавливали чаще среди пациенток подросткового и репродуктивного возраста – 9 (20,5%) и 20 (14,1%) по сравнению с девочками детского возраста, но без достоверной разницы – 3 (10%). Туберкулемы регистрировали чаще среди фертильных женщин – 28 (19,7%) по сравнению с детьми и подростками – 2 (6,7%) и 4 (9,1%), без достоверной разницы. Более тяжелые формы ТОД достоверно чаще выявляли у девочек подросткового и женщин репродуктивного возраста. Так, инфильтративную форму ТОД регистрировали среди 19 (43,2%) ($p \leq 0,0006$) девочек - подростков и 55 (38,7%) ($p \leq 0,0005$) женщин фертильного возраста в отличие от пациенток детского возраста – 2 (6,7%). Кавернозную форму ТОД достоверно чаще наблюдали среди взрослых женщин – 33 (23,2%) по сравнению с детьми и подростками – 1 (3,3%) ($p \leq 0,011$) и 4 (9,1%) ($p \leq 0,051$). Деструкцию легочной ткани также достоверно чаще регистрировали у пациенток фертильного возраста – 75 (52,8%) по сравнению с девочками детского и подросткового возраста – 1 (3,3%) ($p \leq 0,0001$) и 10 (22,7%) ($p \leq 0,0005$).

Тяжесть ТОД также определяли с помощью частоты бактериовыделения. Установлена достоверно высокая частота бактериовыделения среди девочек подросткового и женщин фертильного возраста – 23 (52,3%) ($p \leq 0,0001$) и 72 (50,7%) ($p \leq 0,0001$), в то время как у девочек детского возраста бактериовыделение не отмечали – 0 (0%). При этом среди подростков и женщин репродуктивного возраста бактериовыделение выявляли преимущественно в мокроте – 21 (91,3%) ($p \leq 0,0001$) и 68 (94,4%) ($p \leq 0,0001$); в единичных случаях в менструальной крови – 2 (8,7%) и 4 (5,6%). Чувствительность возбудителя к ПТП была сохранена у большинства девочек – подростков и женщин репродуктивного возраста – 18 (78,3%) ($p \leq 0,0001$) и 42 (58,3%) ($p \leq 0,0001$). Лекарственную устойчивость *Mtb* к применяемым противотуберкулезным препаратам достоверно чаще

регистрировали у фертильных женщин по сравнению с девочками подросткового возраста – 30 (41,7%) ($p \leq 0,005$) и 5 (21,7%). При анализе лекарственной устойчивости *Mtb* к применяемым ПТП чаще выявляли множественную лекарственную устойчивость (МЛУ), как среди пациенток подросткового, так и репродуктивного возраста – 5 (100%) и 19 (63,3%) ($p \leq 0,046$). Широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ) *Mtb* к ПТП отмечали лишь у взрослых женщин в то время, как среди девочек – подростков таковых не наблюдали – 11 (36,7%) и 0 (0%).

После установления диагноза пациенткам детского, подросткового и репродуктивного возраста, больным ТОД, назначали лечение с применением различных режимов химиотерапии (ХТ). I режим ХТ назначали пациенткам с сохраненной чувствительностью *Mtb* к ПТП, при впервые выявленном ТОД примерно с одинаковой частотой в 1а, 1б подгруппах и 3-ей группе – 7 (23,3%), 16 (36,4%) и 53 (37,3%). II режим ХТ исследуемым пациенткам не применяли. III режим ХТ назначали только девочкам детского и подросткового возраста с малыми, ограниченными и неосложненными формами ТОД, без бактериовыделения и высокого риска МЛУ *Mtb* в то время как у фертильных женщин не применяли - 14 (46,7%) ($p \leq 0,0001$), 6 (13,6%) ($p \leq 0,0006$) и 0 (0%). IV режим ХТ применяли девочкам подросткового и женщинам репродуктивного возраста с установленной МЛУ возбудителя к изониазиду и рифампицину – 5 (11,4%) и 19 (13,4%) ($p \leq 0,046$). V режим ХТ назначали только взрослым женщинам с установленной ШЛУ *Mtb* к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам – 11 (7,7%). При развитии нежелательных явлений (НЯ) на фоне ПТТ в исследуемых группах применяли индивидуальный режим ХТ – 9 (30%), 17 (38,6%) и 59 (41,5%) без достоверной разницы.

На фоне проводимой ПТТ у пациенток исследуемых групп имели место НЯ, достоверно чаще среди девочек – подростков и фертильных женщин по сравнению с девочками детского возраста - 25 (56,8%) ($p \leq 0,033$) и 72 (50,7%) ($p \leq 0,045$) и 9 (30%). В структуре НЯ у пациенток детского, подросткового и репродуктивного возраста примерно с одинаковой частотой регистрировали

побочные реакции со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диспепсия, снижение аппетита, боли в эпигастральной области) – 9 (30%), 17 (38,6%) и 59 (41,5%) соответственно. Эти явления достоверно чаще сопровождалось негативными изменениями биохимических показателей (повышение билирубина и трансаминаз) у фертильных женщин в отличие от девочек детского и подросткового возраста – 50 (35,2%) ($p \leq 0,05$), 12 (27,3%) и 5 (16,7%). Аллергические реакции (сыпь, зуд, эозинофилия в клиническом анализе крови) у пациенток подросткового и репродуктивного возраста по сравнению с девочками детского возраста также отмечали чаще – 13 (29,5%), 35 (24,6%) и 4 (13,3%), но без достоверной разницы. Аналогичную тенденцию обнаружили при изучении частоты появления неврологической симптоматики (головокружение, дискоординация, боль в суставах), чаще среди девочек – подростков и фертильных женщин - 9 (20,5%) и 30 (21,2%) в отличие от пациенток детского возраста – 2 (6,7%), но без достоверной разницы.

Изучение частоты развития НЯ среди пациенток детского, подросткового и репродуктивного возраста в зависимости от применяемого режима ХТ показало, что при использовании I режима ХТ НЯ чаще регистрировали у девочек – подростков и фертильных женщин – 10 (22,7%) и 30 (21,1%) в отличие от девочек детского возраста – 2 (6,7%), но без достоверной разницы. При применении III режима ХТ НЯ наблюдали чаще у пациенток детского возраста по сравнению с подростками – 5 (16,7%) и 2 (4,5%). При использовании IV режима ХТ НЯ отмечали реже и примерно с одинаковой частотой, как среди подростков, так и у взрослых женщин – 4 (9,1%) и 11 (7,7%). Нежелательные явления, развивающиеся на фоне V режима ХТ, регистрировали лишь у 6 (4,2%) пациенток репродуктивного возраста. Применение индивидуального режима ХТ чаще сопровождало развитие НЯ у пациенток подросткового и репродуктивного возраста – 9 (20,5%) и 25 (17,6%) в отличие от девочек детского возраста – 2 (6,7%), но без достоверной разницы.

Проведена оценка эффективности ПТТ среди пациенток детского, подросткового и репродуктивного возраста. Независимо от возраста, к моменту

выписки из стационара у пациенток исследуемых групп наблюдали полное исчезновение симптомов интоксикации - с 16 (53,3%) до 0 (0%) ($p \leq 0,05$); с 35 (79,5%) до 0 (0%) ($p \leq 0,05$) и с 125 (88%) до 0 (0%) ($p \leq 0,05$) и достоверное уменьшение количества пациенток со сниженным аппетитом и дефицитом массы тела – с 17 (56,7%) до 2 (6,7%) ($p \leq 0,0003$), с 36 (81,8%) до 3 (6,8%) ($p \leq 0,0001$) и с 112 (78,9%) до 7 (4,9%) ($p \leq 0,0001$). У пациенток исследуемых групп отмечали положительную динамику в купировании респираторной симптоматики (исчезновения кашля, в том числе с мокротой) у девочек детского возраста – с 11 (36,7%) до 0 (0%) ($p \leq 0,05$) и достоверно значимого снижения пациенток с наличием кашля – среди подростков и женщин репродуктивного возраста – с 32 (72,7%) до 2 (4,5%) ($p \leq 0,0001$) и с 92 (64,8%) до 5 (3,5%) ($p \leq 0,0001$) соответственно.

Эффективность проведенной ПТТ доказана положительной рентгено – томографической динамикой среди пациенток детского, подросткового и репродуктивного возраста в виде достоверного исчезновения инфильтрации, уплотнения очагов, формирования кальцинатов – с 30 (100%) до 1 (3,3%) ($p \leq 0,05$), с 44 (100%) до 2 (4,5%) ($p \leq 0,05$) и с 142 (100%) до 33 (23,2%) ($p \leq 0,05$). У пациенток исследуемых групп регистрировали закрытие полостей распада – 1 из 1 (100%), 4 из 4 (100%) и 27 из 33 (81,8%) соответственно. Изучение результатов микробиологического исследования мокроты показало достоверно значимое уменьшение бактериовыделения среди девочек – подростков и фертильных женщин – с 23 (52,3%) до 1 (2,3%) ($p \leq 0,0001$) и с 72 (50,7%) до 10 (7%) ($p \leq 0,0001$). Абациллирование достоверно раньше происходило у пациенток подросткового возраста в отличие от женщин репродуктивного возраста – через 1,6 [1,3; 1,8] месяца и 2,8 [2,5; 3,1] месяцев ($p \leq 0,001$) соответственно.

Состояние репродуктивной системы у женщин, больных туберкулезом органов дыхания в различные возрастные периоды

При изучении состояния репродуктивной системы исследуемых пациенток обращали внимание на половое развитие детей и подростков. У подавляющего большинства пациенток детского и подросткового возраста до начала ХТ половое

развитие соответствовало возрасту, как среди больных ТОД – 30 (100%) и 38 (86,4%), так и среди детей и подростков без ТОД – 30 (100%) и 39 (97,5%) соответственно. Преждевременное половое созревание в исследуемых группах не регистрировали – 0 (0%). У 6 (13,6%) девочек подросткового возраста, больных ТОД до госпитализации в стационар выявлена задержка полового развития, больше по сравнению со здоровыми сверстницами - 1 (2,5%), но без достоверной разницы.

При анализе показателей, характеризующих особенности менструальной функции статистически значимых различий между девочками подросткового возраста с ТОД и пациентками аналогичного возраста без ТОД не выявлено. Возраст менархе составил - 13,0 [12,0; 13,0] лет и 12,9 [11,8; 13,4] лет, длительность менструального цикла - 28 [27; 30] дней и 27 [26,8; 30] дней, продолжительность менструального кровотечения - 5 [5; 6] дней и 5,2 [5; 6,1] дня. У подавляющего большинства подростков с наличием и отсутствием ТОД до лечения имели место регулярные менструации – 37 (84,1%) и 37 (92,5%), значительно реже регистрировали нерегулярные менструации – 7 (15,9%) и 3 (7,5%), без достоверной разницы.

При анализе показателей, характеризующих особенности менструальной функции у фертильных женщин, больных ТОД по сравнению со здоровыми пациентками, статистически значимых различий между ними не выявлено. Возраст менархе составил – 14,0 [13,0; 14,0] лет и 13,2 [12,8; 14,0] года, длительность менструального цикла - 28 [26; 30] дней и 27,2 [26,6; 30] дня, продолжительность менструального кровотечения - 5 [4; 6] дней и 4,9 [4,5; 6,0] дня. У подавляющего большинства взрослых женщин, больных ТОД в отличие от таковых без ТОД до лечения достоверно чаще имели место регулярные менструации – 133 (93,7%) и 106 (84,1%) ($p \leq 0,02$); достоверно реже регистрировали нарушение менструального цикла – 9 (6,3%) и 20 (15,9%) ($p \leq 0,02$).

Проведен сравнительный анализ особенностей менструального цикла среди пациенток подросткового и фертильного возраста, больных ТОД (16 подгруппа и

3-я группа) до и на фоне ПТТ. При анализе показателей, характеризующих особенности менструаций с периода ее становления и до заболевания ТОД, статистически значимых различий между девочками – подростками и женщинами репродуктивного возраста, больными ТОД не замечено. У подавляющего большинства пациенток подросткового и фертильного возраста, больных ТОД, до лечения имели место регулярные менструации – 37 (84,1%) и 133 (93,7%). Однако на фоне приема ПТТ регистрировали достоверное увеличение количества пациенток с нарушением менструального цикла, как среди девочек – подростков – с 7 (15,9%) до 22 (50%) ($p \leq 0,0003$), так и среди женщин репродуктивного возраста – с 9 (6,3%) до 55 (38,7%) ($p \leq 0,0001$). В структуре нарушений менструального цикла среди пациенток обеих групп достоверно чаще отмечали вторичную аменорею – с 0 (0%) до 6 (13,6%) ($p \leq 0,05$) и с 2 (1,4%) до 27 (19%) ($p \leq 0,0001$) и олигоменорею – с 5 (11,4%) до 15 (34,1%) ($p \leq 0,004$) и с 1 (0,7%) до 22 (15,5%) ($p \leq 0,0001$). Этот факт свидетельствует о развитии гипофункции яичников за счет токсического действия противотуберкулезных препаратов.

Рассчитан относительный риск (ОР) развития нарушения менструального цикла на фоне химиотерапии у подростков и фертильных женщин с ТОД. Статистически значимый ОР развития нарушений менструального цикла у подростков и фертильных женщин, больных ТОД нами не обнаружен - 0,91 [0,44;2,02] и 1,16 [0,73;1,86], в том числе при применении различных режимов ХТ.

Выявление и коррекцию нарушений менструального цикла у пациенток подросткового и фертильного возраста, больных ТОД, осуществляли согласно разработанной программе диагностических, лечебных и профилактических мероприятий по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья у женщин, больных ТОД и соответствующему лечебно – диагностическому алгоритму (рисунок 5, приложение 1) в течение 3-6 месяцев на фоне проводимой ПТТ. Оказалось, как негормональное, так и гормональное лечение было эффективным у всех пациенток. Витамины – минеральный комплекс «Цикловита» назначали только девочкам – подросткам, больным ТОД - 7 (35%), с эффективностью равной 100%. Фитогормональную терапию получили 14 (25,5%)

женщин репродуктивного возраста, больных ТОД с клинической эффективностью равной 10 (71,4%). КОК у 6 (27,3%) подростков и 17 (30,9%) взрослых женщин с ТОД также применяли со 100% эффективностью.

Внутриматочное средство с левоноргестрелом (ЛНГ) «Мирена» была введена 2 (3,6%) женщинам репродуктивного возраста, больным ТОД; отмечена 100% эффективность. Гестагены назначали 9 (45%) пациенткам подросткового и 22 (40%) фертильного возраста с эффективностью - 8 (88,9%) и 20 (90,9%).

При изучении частоты и этиологии воспалительных заболеваний вульвы и влагалища среди пациенток детского и подросткового возраста с наличием и отсутствием ТОД до ХТ установлено, что вульвиты, вагиниты в обеих группах регистрировали редко и примерно с одинаковой частотой – 6 (20%), 10 (22,7%), 5 (16,7%) и 6 (15%). При этом, как среди детей и подростков с ТОД, так и у пациенток без ТОД превалировал бактериальный вагиноз – 5 (16,7%), 4 (9,1%), 5 (16,7%) и 2 (5%). Кандидозный вульвит выявляли редко и только у подростков с наличием и отсутствием ТОД - 1 (2,3%) и 2 (5%). Заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП) – только у детей и подростков с ТОД - 1 (3,3%) и 5 (11,4%).

У женщин, больных ТОД, вагиниты до лечения регистрировали достоверно реже по сравнению с пациентками без ТОД – 30 (21,1%) и 42 (33,3%) ($p \leq 0,028$). Как среди женщин с ТОД, так и у пациенток без ТОД выявляли бактериальный вагиноз – 14 (9,9%) и 16 (12,7%), 5 (16,7%), кандидозный вагинит - 4 (2,8%) и 10 (7,9%); заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП) - 12 (8,5%) и 16 (12,7%).

Изучение частоты и этиологии воспалительных заболеваний вульвы и влагалища среди пациенток, больных ТОД до и на фоне ХТ показало достоверное повышение частоты вульвита и вагинита на фоне проводимой ПТТ по сравнению с данными перед началом лечения, как среди пациенток детского возраста – с 6 (20%) до 25 (83,3%) ($p \leq 0,0002$), так среди девочек - подростков – с 10 (22,7%) до 30 (68,2%) ($p \leq 0,0001$) и фертильных женщин – с 30 (21,1%) до 100 (70,4%) ($p \leq 0,0001$). При этом среди пациенток детского, подросткового и фертильного

возраста отмечали достоверное повышение частоты бактериального вагиноза – с 5 (16,7%) до 19 (63,3%) ($p \leq 0,0005$); с 4 (9,1%) до 18 (40,9%) ($p \leq 0,0005$) и с 14 (9,9%) до 49 (34,5%) ($p \leq 0,0001$) и кандидозного вульвита и вагинита среди девочек детского возраста – с 0 (0%) до 6 (20%) ($p \leq 0,05$), подростков – с 1 (2,3%) до 10 (22,7%) ($p \leq 0,016$), и женщин репродуктивного возраста – с 4 (2,8%) до 51 (35,9%) ($p \leq 0,001$). При обнаружении кандидозного вульвита и вагинита назначали системные и местные антимикотические препараты в сочетании с вагинальными антисептиками согласно разработанной программе диагностических, лечебных и профилактических мероприятий по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья у женщин, больных ТОД и соответствующим лечебно – диагностическим алгоритмам (рисунок 4,5; приложение 1).

Среди девочек – подростков, больных ТОД, подавляющее большинство на момент проводимого исследования не имели опыта половой жизни – 29 (65,9%), в то время как женщины фертильного возраста в 142 (100%) случаях имели регулярную половую жизнь. Этот факт необходимо учитывать при анализе воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, инициированных заболеваниями, передающимися не только половым путем (ЗППП), но и бытовым. У 1 (3,3%) девочки детского возраста, больной ТОД, были выявлены аногенитальные бородавки (девочка – *virgo*).

Среди девочек – подростков, больных ТОД и имеющих в анамнезе половые контакты, ЗППП выявляли редко - уреоплазмоз – 1 (2,3%), микоплазмоз – 1 (2,3%), аногенитальные бородавки – 2 (4,5%), герпес вирусные поражения – 1 (2,3%). Выявление и коррекцию воспалительных заболеваний вульвы и влагалища осуществляли согласно разработанным лечебно – диагностическим алгоритмам (рисунки 17,18). После проведенного курса антибактериальной, противовирусной и иммуномодулирующей терапии, а также местной санации и удалении кондилом отмечали снижение частоты ЗППП с 5 (11,4%) до 2 (4,5%).

У женщин фертильного возраста также обнаружили низкую частоту ЗППП: уреоплазмоза – 3 (2,1%), микоплазмоза – 2 (1,4%), хламидиоза – 2 (1,4%), герпесвирусных поражений – 5 (3,5%). После проведенного курса

антибактериальной, противовирусной и иммуномодулирующей терапии, местной санации отмечали достоверное снижение частоты ЗППП с 12 (8,5%) до 0 (0%) ($p \leq 0,05$). При контрольном ПЦР исследовании вагинального отделяемого *Ureaplasma urealiticum*, *Chlamidia trachomatis*, *Herpes simplex virus II* не были обнаружены.

Рассчитан ОР развития воспалительных заболеваний вульвы и влагалища на фоне проводимой ХТ во всех исследуемых группах. При этом ОР развития воспалительных заболеваний вульвы и влагалища отмечали только у девочек – подростков, больных ТОД - 1,25 [1,01;1,53]; среди детей и фертильных женщин данный показатель был не достоверным - 0,96 [0,68;1,42] и 0,9 [0,66;1,2]. Риск развития воспалительных заболеваний вульвы и влагалища в зависимости от применяемых режимов ХТ не обнаружен.

Изучены воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) у детей и подростков с наличием и отсутствием ТОД. Лишь у 1 (3,3%) девочки с ТОД младшей возрастной группы был обнаружен сальпингоофорит – 1 (3,3%), сопровождающийся экссудатом в полости малого таза и паховым лимфаденитом. У детей без ТОД воспалительных заболеваний органов малого таза не регистрировали. Среди подростков, больных ТОД, сальпингоофорит выявляли чаще по сравнению с подростками без ТОД, но без достоверной разницы – 6 (13,6%) и 1 (2,5%). При этом в 1б подгруппе в отличие от 2б подгруппы достоверно чаще ВЗОМТ характеризовались наличием экссудата в полости малого таза и пахового лимфаденита – 6 (100%) и 0 (0%) ($p \leq 0,026$); в одном случае – формированием спаечного процесса – 1 (16,7%) и 0 (0%). Для исключения туберкулезной этиологии всем подросткам с ТОД и ВЗОМТ проводили микробиологическое и молекулярно – генетическое исследование менструальной крови на наличие *Mtb*, ДНК *Mtb*. Лишь у 2 (8,7%) подростков с ТОД были обнаружены ДНК *Mtb*. На фоне проводимой ПТТ у детей и подростков симптомы и клинические признаки сальпингофорита исчезали в 100% наблюдений.

У пациенток репродуктивного возраста с ТОД, сальпингоофорит выявляли достоверно чаще, чем у женщин без ТОД – 78 (54,9%) и 32 (25,4%) ($p \leq 0,0001$). При этом в 3-ей группе в отличие от 4-ой группы ВЗОМТ достоверно чаще сопровождались наличием экссудата в полости малого таза - 15 (10,6%) и 0 (0%) ($p \leq 0,0001$) и пахового лимфаденита – 35 (24,6%) и 0 (0%) ($p \leq 0,0001$). Напротив, формирование спаечного процесса чаще отмечали у фертильных женщин без ТОД по сравнению с пациентками с ТОД – 27 (84,4%) и 22 (15,5%), но без достоверной разницы. Для исключения туберкулезной этиологии всем пациенткам фертильного возраста с ТОД и ВЗОМТ проводили микробиологическое и молекулярно – генетическое исследование менструальной крови на наличие *Mtb*, ДНК *Mtb*. У 4 (5,6%) женщин с ТОД и ВЗОМТ обнаруживали ДНК МБТ. На фоне проводимой ПТТ у фертильных женщин с ТОД симптомы и клинические признаки ВЗОМТ исчезали в 100% наблюдений.

Сравнение частоты и особенностей ВЗОМТ среди пациенток, больных туберкулезом органов дыхания до и на фоне ХТ выявило достоверно высокую частоту ВЗОМТ среди женщин репродуктивного возраста – 78 (54,9%) по сравнению с девочками детского и подросткового возраста – 1 (3,3%) и 6 (13,6%) ($p \leq 0,0001$) ($p \leq 0,0001$) до лечения и по сравнению с подростками на фоне ХТ ($p \leq 0,04$). При этом ВЗОМТ у детей и подростков были впервые выявлены при госпитализации, в то время как у 42 (53,8%) женщин фертильного возраста ранее в анамнезе имел место хронический сальпингоофорит с длительностью течения 1,2 [0,6; 1,8] года. Клиническими особенностями течения ВЗОМТ среди пациенток детского, подросткового и фертильного возраста явились: наличие экссудата в полости малого таза - 1 (3,3%), 6 (13,6%) и 15 (10,6%) и пахового лимфаденита - 1 (3,3%), 6 (13,6%) и 35 (24,6%) ($p \leq 0,006$). На фоне ПТТ отмечали полное купирование ВЗОМТ с рассасыванием и исчезновением экссудативного компонента в полости малого таза и пахового лимфаденита у всех пациенток, независимо от возраста – 0 (0%). Вместе с тем, у пациенток подросткового и репродуктивного возраста на фоне ХТ в полости малого таза наблюдали нарастание спаечного процесса – с 1 (2,3%) до 6 (13,6%) и с 22 (15,5%) до 65

(45,8%). Формирование спаечного процесса в полости малого таза достоверно чаще отмечали у фертильных женщин по сравнению с детьми и подростками, как до лечения ($p \leq 0,015$), ($p \leq 0,018$), так и на фоне ПТТ ($p \leq 0,0001$).

Рассчитан ОР развития воспалительных заболеваний органов малого таза у детей, подростков и фертильных женщин в зависимости от наличия или отсутствия ТОД. У подростков с ТОД обнаружен высокий риск развития ВЗОМТ - 6,3 [1,6;24,4] по сравнению с их ровесницами без ТОД. У фертильных женщин с ТОД по сравнению с таковыми без ТОД также установлен достоверно высокий риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза - 2,2 [1,5;3] (рисунок 1).

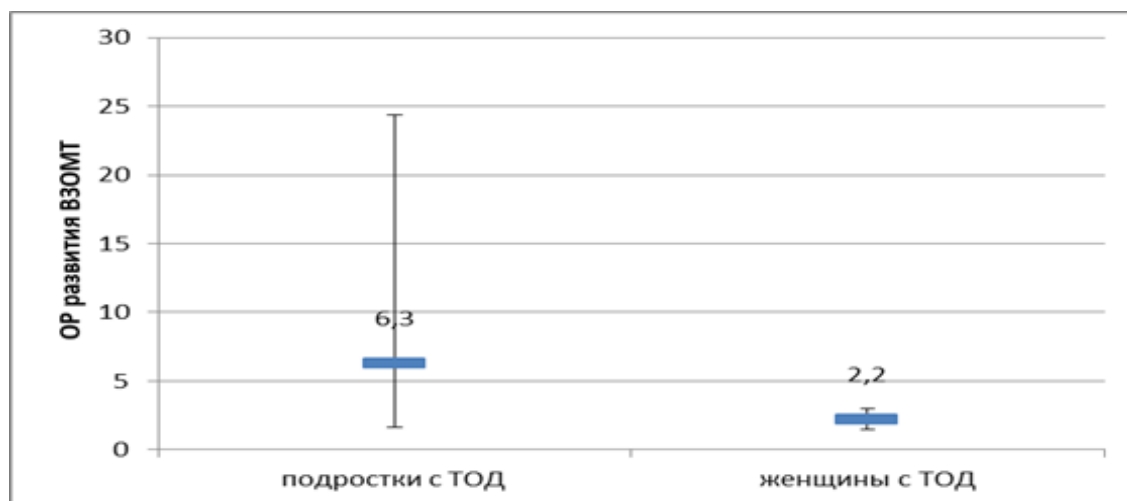


Рис. 1 - Относительный риск развития ВЗОМТ среди подростков и фертильных женщин, больных ТОД

ВЗОМТ у подростков и фертильных женщин с ТОД сопровождался наличием экссудата в полости малого таза (ЭПМТ) и пахового лимфаденита (ПЛА); эти признаки также оценивали как факторы высокого риска, сопутствующие ВЗОМТ - 6,3 [1,6;14,4], 6,3 [1,7;9,9] и 1,5 [1,1;2], 1,4 [1,1;1,9] (рисунок 2,3).

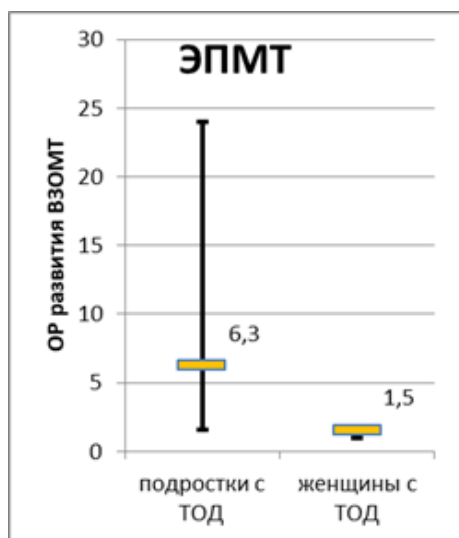


Рис. 2 - Относительный риск развития ВЗОМТ с наличием ЭПМТ среди подростков и фертильных женщин, больных ТОД

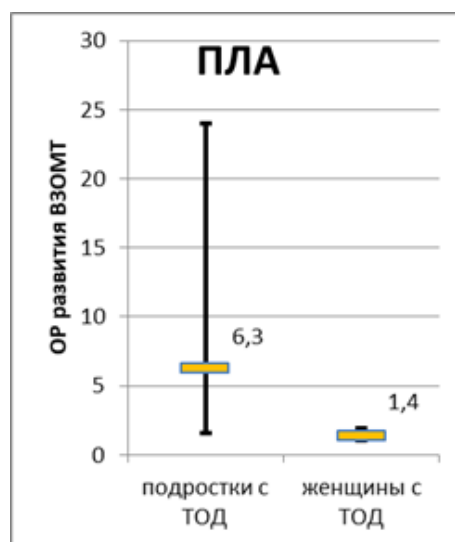


Рис. 3 - Относительный риск развития ВЗОМТ с наличием ПЛА среди подростков и фертильных женщин, больных ТОД

У подростков и фертильных женщин, больных ТОД риск развития ВЗОМТ не зависел от клинической формы, наличия деструкции легочной ткани, бактериовыделения, устойчивости возбудителя к ПТП. Статистически значимым фактором риска развития ВЗОМТ, сопровождающимся экссудативным компонентом в полости малого таза и паховым лимфаденитом, является только факт наличия ТОД.

Выявление и коррекцию ВЗОМТ осуществляли согласно разработанной программе диагностических, лечебных и профилактических мероприятий по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья у женщин, больных ТОД и соответствующим лечебно – диагностическим алгоритмам (рисунок 4,5; приложение 1). При обнаружении ВЗОМТ применяли клиническое и ультразвуковое наблюдение в динамике, при необходимости – совместное обсуждение с фтизиатром режимов ХТ и своевременное назначение курсов патогенетической терапии (антиоксидантных, кортикостероидных, противоспаечных препаратов, физиотерапии). Снижение частоты ВЗОМТ на фоне проводимой ХТ расценивали как этиотропное воздействие ПТП в случаях диссеминации и генерализации туберкулезной инфекции, а также как

купирование неспецифического воспаления при развитии параспецифических реакций.

Изменения в органах репродуктивной системы у самок мышей C57BL/6 на моделях экспериментального туберкулеза

Для понимания патогенетических механизмов влияния активной туберкулезной инфекции и длительной химиотерапии на репродуктивную систему нами проведено два экспериментальных исследования на самках мышей C57BL/6.

Оба эксперимента начинали с изучения состояния репродуктивной системы интактных мышей. При исследовании животных контрольной группы было показано, что неспецифическая вагинальная флора характеризуется общей бактериальной массой (ОБМ) - 10^4 г/э, отсутствием *Lactobacillus spp.*, *Megasphaera spp./Veilonella spp./Fusobacterium spp.*, *Enterococcus spp.*; отсутствием или скудным количеством *Staphylococcus spp.* ($\leq 10^2$), *Gardnerella vaginalis* ($\leq 10^2$); *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* ($\leq 10^2$), а также скудным количеством *Candida spp.* (10^2); *Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* ($\leq 10^2$), *Eubacterium spp.* ($\leq 10^2$), *Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.* ($\leq 10^2$), *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.* ($\leq 10^2$), *Peptostreptococcus spp.* ($\leq 10^2$). Микробиологическое и молекулярно – генетическое исследование вагинальных мазков и маточных рогов выявило отсутствие *Mtb*, ДНК *Mtb*.

В модели внутривенного инфицирования *Mtb* через 14, 35 и 90 дней после заражения и через 60 и 90 дней лечения ПТП в мазках-соскобах со стенок влагалища *Mtb* и ДНК *Mtb* не были обнаружены, что свидетельствует об отсутствии вагинального туберкулеза. При молекулярно – генетическом исследовании через 14, 35 и 90 дней после внутривенного инфицирования и через 60 и 90 дней ПТП в маточных рогах обнаружены ДНК *Mtb*. При микробиологическом исследовании маточных рогов мышей *Mtb* были обнаружены лишь через 90 дней после инфицирования в количестве $\log_{10} 1,6 \pm 1,48$ КОЕ с последующим абациллированием на фоне 60 и 90 дней ПТП. Полученные

данные могут свидетельствовать о гематогенном распространении туберкулезной инфекции в органы малого таза.

При воздушно – капельном инфицировании *Mtb* через 3, 7, 15, 32 и 62 дня после инфицирования в мазках-соскобах со стенок влагалища и маточных рогах *Mtb* и ДНК *Mtb* обнаружены не были, что свидетельствует об отсутствии диссеминации туберкулезной инфекции в полость малого таза.

В обоих экспериментах была изучена роль неспецифической флоры в развитии воспалительного процесса половых органов у самок мышей. Через 14 и 35 дней после гематогенного инфицирования *Mtb* регистрировали прогрессивное повышение количественных показателей, как ОБМ, так и отдельных микроорганизмов по сравнению с исходными данными. ОБМ составила \log_{10} г/э $3,9 \pm 0,4$; $4,5 \pm 1,3$ и $5,5 \pm 1,9$ соответственно. Наблюдали повышение количественных значений таких микроорганизмов, как: *Enterobacterium spp.* \log_{10} г/э ($2,9 \pm 0,5$; $2,5 \pm 0,4$ и $5,0 \pm 1,7$), *Staphylococcus spp.* \log_{10} г/э ($1,1 \pm 0,2$; $1,0 \pm 0,3$ и $2,0 \pm 0,9$), *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* \log_{10} г/э ($1,7 \pm 0,4$; $2,6 \pm 0,9$ и $4,2 \pm 1,6$), *Eubacterium* \log_{10} г/э ($1,6 \pm 0,3$; $3,5 \pm 1,7$ и $3,3 \pm 0,8$), *Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.* \log_{10} г/э ($0,3 \pm 0,1$; $0,5 \pm 0,1$ и $3,5 \pm 1,4$), *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.* \log_{10} г/э ($0,7 \pm 0,1$; $2,2 \pm 0,5$ и $2,5 \pm 1,1$), *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* \log_{10} г/э ($1,3 \pm 0,2$; $2,0 \pm 0,4$ и $2,3 \pm 0,9$), *Peptostreptococcus spp.* \log_{10} г/э ($0,7 \pm 0,1$; $2,6 \pm 1,2$ и $3,4 \pm 1,3$), *Candida spp.* \log_{10} г/э ($2,2 \pm 0,4$; $2,0 \pm 0,6$ и $2,9 \pm 1,3$), *Streptococcus spp.* \log_{10} г/э ($1,3 \pm 0,4$; $2,1 \pm 0,5$ и $3,5 \pm 1,2$), *Gardnerella vaginalis* \log_{10} г/э ($0,6 \pm 0,1$; $2,6 \pm 1,3$ и $4,2 \pm 1,5$).

Через 90 дней после гематогенного инфицирования *Mtb* количественные значения основных представителей вагинальной микробиоты имели тенденцию к снижению. Однако, уровень микроорганизмов продолжал оставаться высоким по сравнению с исходными значениями.

Через 60 и 90 дней ПТТ изменения неспецифической вагинальной флоры по сравнению с исходными показателями проявлялись в виде прогрессивного увеличения ОБМ - \log_{10} г/э ($3,9 \pm 0,4$; $4,9 \pm 0,8$ и $5,0 \pm 1,4$); снижения уровня аэробов - *Staphylococcus spp.* \log_{10} г/э ($1,1 \pm 0,2$ и $0,7 \pm 0,2$) и анаэробов - *Prevotella bivia* /

Porphyromonas log₁₀ г/э (1,7±0,4 и 1,1±0,6), *Eubacterium spp.* log₁₀ г/э (1,6±0,4 и 1,4±0,3), *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* log₁₀ г/э (1,3±0,2 и 0,3±0,1), вплоть до полного подавления - *Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.* log₁₀ г/э (0,3±0,1 и 0). Количественные показатели других микроорганизмов, напротив, имели тенденцию к повышению, как среди аэробов - *Enterobacterium spp.* log₁₀ г/э (2,9±0,5 и 4,2±1,3), *Streptococcus spp.* log₁₀ г/э (1,3±0,4 и 1,5±0,3), так и среди анаэробов - *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.* log₁₀ г/э (0 и 0,7±0,1), *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.* log₁₀ г/э (0,7±0,1 и 1,6±0,8), *Peptostreptococcus spp.* log₁₀ г/э (0,7±0,1 и 1,7±0,6), *Candida spp.* log₁₀ г/э (2,2±0,4 и 2,3±0,5), *Streptococcus spp.* log₁₀ г/э (1,3±0,4 и 1,5±0,6), *Gardnerella vaginalis* log₁₀ г/э (0,6±0,1 и 1,1±0,2). Полученные данные свидетельствуют о снижении выраженности дисбиоза вагинальной микрофлоры под воздействием химиотерапии.

Этот эффект длился непродолжительное время, поскольку через 90 дней ПТТ количественные показатели вагинальной микробиоты начали прогрессивно повышаться и не имели тенденции к снижению. Наблюдали повышение *Staphylococcus spp.* log₁₀ г/э (1,1±0,2 и 1,4±0,3), *Prevotella bivia/Porphyromonas* log₁₀ г/э (1,7±0,4 и 1,9±0,5), *Eubacterium spp.* log₁₀ г/э (1,6±0,4 и 3,4±1,2), *Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.* log₁₀ г/э (0,3±0,1 и 0,6±0,1), *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.* log₁₀ г/э (0 и 0,8±0,1), *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.* log₁₀ г/э (0,7±0,1 и 1,8±0,6), *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* log₁₀ г/э (1,3±0,2 и 2,3±1,4), *Peptostreptococcus spp.* log₁₀ г/э (0,7±0,1 и 3,1±0,3), *Candida spp.* log₁₀ г/э (2,2±0,4 и 3,6±0,5), *Streptococcus spp.* log₁₀ г/э (1,3±0,4 и 4,4±1,5), *Gardnerella vaginalis* log₁₀ г/э (0,6±0,1 и 1,9±0,4).

В модели воздушно – капельного инфицирования *Mtb* замечено угнетение разнообразия и прогрессивное снижение количественных показателей вагинальной микробиоты через 3 и 7 дней после инфицирования *Mtb*. ОБМ снизилась до 10³ - log₁₀ г/э (4,7±1,3; 3,0±1,2; 3,5±0,9). Наиболее показательные изменения по сравнению с исходными значениями наблюдали при идентификации *Enterobacterium spp.* log₁₀ г/э (4,1±0,3; 2,4±0,2; 2,1±0,1), *Prevotella*

bivia/Porphyromonas spp. \log_{10} г/э (2,1±0,1; 0,6±0,1; 0,7±0,1), *Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.* \log_{10} г/э (4,1±1,1; 0; 0), *Streptococcus spp.* \log_{10} г/э (2,8±0,9; 0,6±0,1; 0,8±0,1). *Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.* исчезали полностью.

Через 15 и 32 дня после воздушно – капельного инфицирования *Mtb* ОБМ составила $\geq 10^3$, но была ниже по сравнению с исходными данными - \log_{10} г/э (4,7±1,3; 3,0±0,8; 3,8±1,7). По сравнению с исходными данными отмечали сначала исчезновение, а затем повышение *Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* - \log_{10} г/э (2,1±0,3; 0; 3,4±1,4); *Eubacterium spp.* - \log_{10} г/э (2,2±0,8; 1,8±0,5; 2,6±1,2); *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.* \log_{10} г/э (0,7±0,1; 0,6±0,1; 3,3±1,7); постепенное увеличение *Peptostreptococcus spp.* - \log_{10} г/э (0,8±0,1; 1,2±0,3; 2±1,2). Полученные данные свидетельствовали о тенденции к развитию анаэробного дисбиоза генитального тракта.

К 62 дню воздушно – капельного инфицирования *Mtb* ОБМ в вагинальной микрофлоре составила $\geq 10^3$ и была ниже по сравнению с исходным значением - \log_{10} г/э (4,7±1,3 и 3,7±1,62). Регистрировали повторное угнетение количественных показателей микробиоты в виде исчезновения *Lactobacillus spp* и *Gardnerella vaginalis*, снижения *Enterobacterium spp.* \log_{10} г/э (2,0±0,6), *Staphylococcus spp.* \log_{10} г/э (0,6±0,1), *Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* \log_{10} г/э (1,7±0,3), *Eubacterium spp.* \log_{10} г/э (2,0±0,3), *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.* \log_{10} г/э (0,5±0,1), *Peptostreptococcus spp.* \log_{10} г/э (1,1±0,2) и повышения *Candida spp.* \log_{10} г/э (2,1±0,3). Эти данные свидетельствуют о формировании умеренного вагинального дисбиоза.

В обоих экспериментах проводили морфологическое исследование половых органов. В модели гематогенного инфицирования *Mtb* через 14 дней после заражения наблюдали развитие отека, инфильтрации в эндометрии; васкулитов, диффузных инфильтратов в жировой клетчатке; диффузной воспалительной инфильтрации с проникновением в эпителиальные пласты влагалища, а также большое количество лимфоцитов с примесью лейкоцитов. Эти данные указывают на развитие острого неспецифического воспаления с преобладанием

пролиферации клеточных элементов над экссудацией и альтерацией. Через 35 дней после гематогенного инфицирования регистрировали прогрессирование воспалительного процесса в эндометрии в виде формирования массивных инфильтратов, грануляционной ткани; проникновения воспалительной инфильтрации в железы, отдельных макрофагальных скоплений; во влагалище - диффузную воспалительную инфильтрацию, с преобладанием лейкоцитов. Через 90 дней после гематогенного инфицирования наблюдали развитие хронического воспаления, что подтверждалось своеобразием морфологических изменений тканей в области воспаления (заполнение зоны воспаления грануляционной тканью, продуктивные васкулиты, умеренное количество нейтрофильных лейкоцитов). Гистологическое исследование половых органов через 60 дней ПТТ показало купирование воспалительного процесса как в матке (единичные лейкоциты, единичные макрофаги), так и во влагалище (незначительная инфильтрация). Через 90 дней ХТ наблюдали гистологические признаки формирования хронического воспаления в виде фибротизации стромы эндометрия, наличия очаговых лимфоидных инфильтратов, в стенке влагалища – остаточные воспалительные изменения.

В модели воздушно – капельного инфицирования *Mtb* через 3 и 7 дней после заражения по сравнению с интактными животными не было обнаружено значимых морфологических изменений ни в рогах матки, ни во влагалище. Через 15 и 32 дня после воздушно – капельного инфицирования в маточных рогах самок мышей наблюдали инфильтрацию эозинофилами собственной пластинки слизистой и мышечной оболочки незначительной и умеренной степени выраженности. Во влагалище регистрировали субтотально слущенный эпителий, слабую инфильтрацию собственной пластинки лимфоцитами и очаговые интраэпителиальные кровоизлияния. Через 62 дня после воздушно – капельного инфицирования отмечали умеренное количество мелких базофильных структур (ядерный детрит), незначительную инфильтрацию собственной пластинки и мышечного слоя в маточных рогах; диффузную вакуолизацию многослойного плоского эпителия, а также умеренную лимфоцитарную инфильтрацию с

формированием пустул с нейтрофилами и эозинофильным детритом во влагалище.

Таким образом, внутривенное введение *Mtb* самкам инбредных мышей линии C57BL/6 приводит к распространению туберкулезной инфекции в органы малого таза (наличие МБТ в маточных рогах через 90 дней после инфицирования). При этом последовательно развивается экссудативно – некротический туберкулез легких (через 35 дней после заражения), туберкулезное поражение селезенки (через 35 дней после инфицирования), острое и хроническое неспецифическое воспаление в репродуктивных органах (через 14-35 дней после инфицирования). Воспалительный процесс во влагалище самок мышей сопровождается развитием анаэробного дисбиоза, наиболее выраженного через 35 дней после инфицирования *Mtb*. При этом наиболее показательными маркерами дисбиоза выступили *Enterobacterium spp.*, *Prevotella bivia/porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.*, *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*. Напротив, воздушно – капельное введение *Mtb* не приводит к распространению туберкулезной инфекции в органы малого таза (отсутствие *Mtb* в маточных рогах на всех сроках после инфицирования). Последовательно развивается туберкулез легких (через 32 дня после заражения), туберкулезное поражение селезенки (через 62 дня после инфицирования), острое и хроническое неспецифическое воспаление в репродуктивных органах (через 15 и 32 дня после инфицирования). Воспалительный процесс во влагалище самок мышей сопровождается угнетением видового разнообразия и снижением количества большинства представителей вагинальной микробиоты в ранние сроки инфицирования (3,7 сутки), некоторое увеличение исследуемых показателей в поздние сроки инфицирования (14,32 сутки) и формирование умеренного дисбиоза в наиболее поздние сроки инфицирования (62 сутки). Наиболее показательными маркерами дисбиоза выступили *Enterobacterium spp.*, *Prevotella bivia/porphyromonas spp.*, *Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.*, *Streptococcus spp.* Химиотерапия приводит к купированию неспецифического воспаления в репродуктивных органах самок

мышей, восстановлению баланса аэробно – анаэробной флоры через 60 дней ПТТ и развитию повторного аэробно-анаэробного дисбиоза и кандидоза слизистых урогенитального тракта через 90 дней ПТТ.

Проведенные экспериментальные исследования позволили нам оценить влияние туберкулезной инфекции на состояние репродуктивных органов самок мышей C57BL/6 при разных способах введения штамма *Mtb*. Независимо от способа инфицирования, в микробиоте влагалища происходили изменения в виде перехода от условного нормоценоза к умеренному дисбиозу. Одновременно с изменениями вагинального микробиоценоза наблюдали последовательное развитие неспецифического воспалительного процесса в репродуктивных органах (влагалище и маточных рогах) и отсутствие гистологических признаков генитального туберкулеза.

Клинико – экспериментальная концепция по развитию функциональных нарушений репродуктивной системы на фоне туберкулеза органов дыхания и длительной химиотерапии

На основании проведенного клинического исследования, просчитанных рисков развития функциональных нарушений репродуктивной системы и данных экспериментального исследования нами сформирована следующая патогенетическая концепция. Активная туберкулезная инфекция способствует формированию различных параспецифических реакций, в том числе в репродуктивных органах. Доказано, что ТОД способствует развитию неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза с наличием экссудата в полости малого таза, пахового лимфаденита и 100% купированием на фоне эффективной химиотерапии. При этом клиническая форма, наличие деструкции легочной ткани, бактериовыделение и устойчивость возбудителя к ПТП не имеет достоверного клинического значения. Своевременная и грамотно подобранная противотуберкулезная терапия предотвращает формирование хронических воспалительных процессов репродуктивных органов, но сопряжена с развитием нежелательных явлений в виде воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, независимо от возраста, а также нарушения менструального цикла у

подростков и фертильных женщин с ТОД. Выбранный режим химиотерапии не имеет достоверного значения. Научно обоснованная тактика ведения, дифференцированная в лечебно – диагностических алгоритмах и программе по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья у женщин, больных ТОД в различные возрастные периоды, повышает их фертильный потенциал и обеспечивает в будущем безопасное материнство.

ВЫВОДЫ

1. Тяжесть течения ТОД усугубляется с увеличением возраста женщины. В детском возрасте - ТБ ВГЛУ (66,7%), с низкой частотой деструкции (3,3%) и отсутствием бактериовыделения (0%). В подростковом возрасте - инфильтративная и очаговая формы ТОД (43,2% и 20,5% соответственно) с умеренной частотой деструкции (22,7%) и высокой частотой бактериовыделения (47,7%). В фертильном возрасте - инфильтративная и кавернозная формы ТОД (38,7% и 23,2% соответственно) с высокой частотой деструкции (59,9%) и бактериовыделения (47,9%). Частота и выраженность ВЗОМТ, риск развития диссеминации туберкулезной инфекции в полость малого таза у пациенток с ТОД также имеют тенденцию к нарастанию с увеличением возраста. В детском возрасте - 3,3%; в подростковом – 13,6%, с экссудатом в полости малого таза и паховым лимфаденитом (100%); в репродуктивном возрасте - 54,9%, с экссудатом в полости малого таза (19,2%) и паховым лимфаденитом (44,9%).
2. До начала химиотерапии воспалительные заболевания органов малого таза чаще отмечали у фертильных женщин и подростков по сравнению с детьми - 78 (54,9%) ($p \leq 0,0001$), 6 (13,6%) ($p \leq 0,0001$) и 1 (3,3%). Частота воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у детей, подростков и фертильных женщин не отличалась - 6 (20%), 5 (16,7%) и 30 (21,1%). Частота нарушения менструального цикла у подростков и фертильных женщин не отличалась - 7 (15,9%) и 9 (6,3%).
3. Туберкулез органов дыхания является значимым фактором риска развития ВЗОМТ у подростков и фертильных женщин. При наличии ТОД относительный

риск развития ВЗОМТ у подростков составляет - 6,3 [1,6;24,4]; у фертильных женщин – 2,2 [1,5;3].

4. На фоне противотуберкулезного лечения регистрируется повышение частоты воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у детей, подростков и фертильных женщин, больных ТОД – с 20% до 83,3% ($p \leq 0,0002$); с 22,7% до 68,2% ($p \leq 0,0001$); с 21,1% до 70,4% ($p \leq 0,0001$). Относительный риск развития воспалительных заболеваний вульвы и влагалища выявлен только у девочек – подростков, больных ТОД - 1,25 [1;1,5], независимо от применяемых режимов химиотерапии.

5. На фоне противотуберкулезного лечения отмечается повышение частоты нарушений менструального цикла у подростков и фертильных женщин, больных ТОД – с 15,9% до 50% ($p \leq 0,0003$) и с 6,3% до 38,7% ($p \leq 0,0001$). Относительный риск развития нарушений менструального цикла у подростков и фертильных женщин не обнаружен, независимо от применяемых режимов химиотерапии.

6. Диссеминация туберкулезной инфекции из легких в органы брюшной полости у самок мышей линии C57BL/6 зависит от способа введения *M. tuberculosis*. При внутривенном введении *Mtb* последовательно выявляли *Mtb* в легких, селезенке (через 14 дней после заражения) и маточных рогах (через 90 дней после заражения). При воздушно – капельном введении *Mtb* МБТ обнаруживали в легких (через 3 дня после заражения), селезенке (через 7 дней после заражения); в маточных рогах *Mtb* не выявляли.

7. В репродуктивных органах самок мышей линии C57BL/6 наблюдали последовательное развитие неспецифического воспаления через 14-15 дней после заражения и отсутствие гистологических признаков генитального туберкулеза на всех этапах эксперимента, независимо от способа инфицирования.

8. При гематогенном инфицировании *M. tuberculosis* вагинальная микробиота самок мышей линии C57BL/6 характеризуется развитием аэробно - анаэробного дисбиоза, наиболее выраженного через 35 дней после заражения. При воздушно – капельном инфицировании *M. tuberculosis* изменения вагинальной микробиоты характеризуются угнетением видового разнообразия и снижением количества

большинства представителей вагинальной микрофлоры через 3,7 дней после заражения и формированием умеренного дисбиоза через 62 дня после заражения.

9. Разработанная клиничко – экспериментальная концепция показывает развитие функциональных нарушений репродуктивной системы у женщин с ТОД как параспецифические проявления туберкулеза органов дыхания, выраженность которых не зависит от клинической формы, наличия деструкции легочной ткани, бактериовыделения и устойчивости возбудителя к ПТП.

10. Разработанная программа мероприятий по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья у пациенток с ТОД в детском, подростковом и фертильном возрастах и соответствующие дифференцированные лечебно – диагностические алгоритмы позволят повысить их репродуктивный потенциал и обеспечить безопасное материнство в будущем.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Подростков и фертильных женщин, больных ТОД, необходимо направлять к акушеру – гинекологу для выявления воспалительных заболеваний органов малого таза. При обнаружении сальпингоофорита с экссудативным компонентом в полости малого таза и паховым лимфаденитом, необходимо исключить туберкулезную этиологию и сопутствующие урогенитальные инфекции. При отсутствии таковых совместно с фтизиатром проводить мониторинг динамики воспалительного процесса в течение всего курса химиотерапии.

2. При назначении химиотерапии туберкулеза необходимо одновременно осуществлять профилактику развития вагинальных дисбактериозов с помощью системных и местных пробиотических препаратов, дозировка которых должна варьировать в зависимости от возрастной категории пациенток и состояния микробиоты слизистой генитального тракта.

3. При выявлении нарушения менструального цикла у подростков и фертильных женщин, получающих противотуберкулезную терапию, необходимо своевременно направлять к акушеру – гинекологу для индивидуальной коррекции в зависимости от возраста и гормонального статуса пациенток.

4. Для профилактики рецидивов туберкулеза органов дыхания акушеру – гинекологу необходимо согласовывать программы планирования беременности и применения репродуктивных технологий с фтизиатром для оценки риска активации специфического процесса.

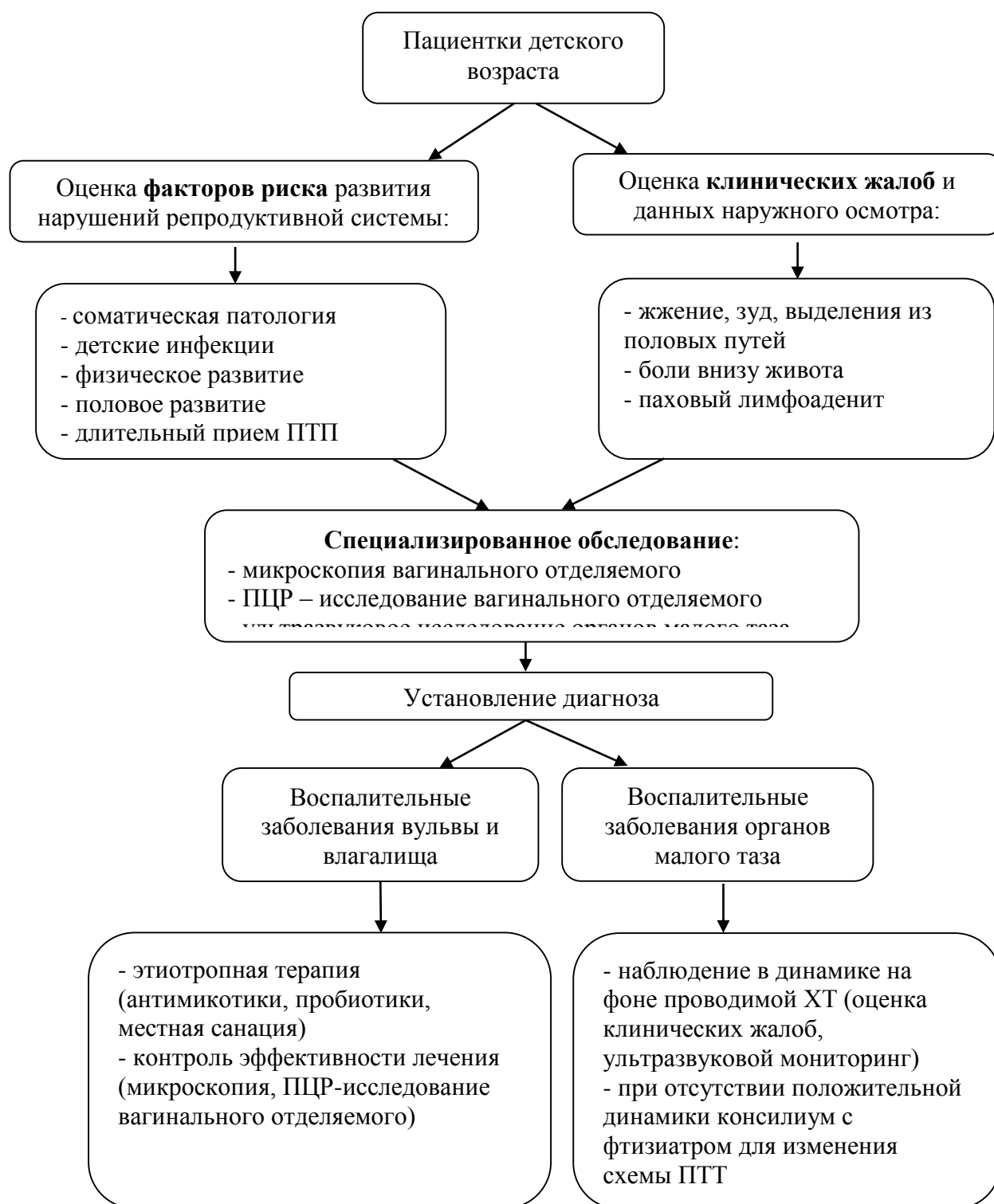


Рис. 4- Алгоритм ведения девочек детского возраста с ТОД и нарушениями репродуктивной системы

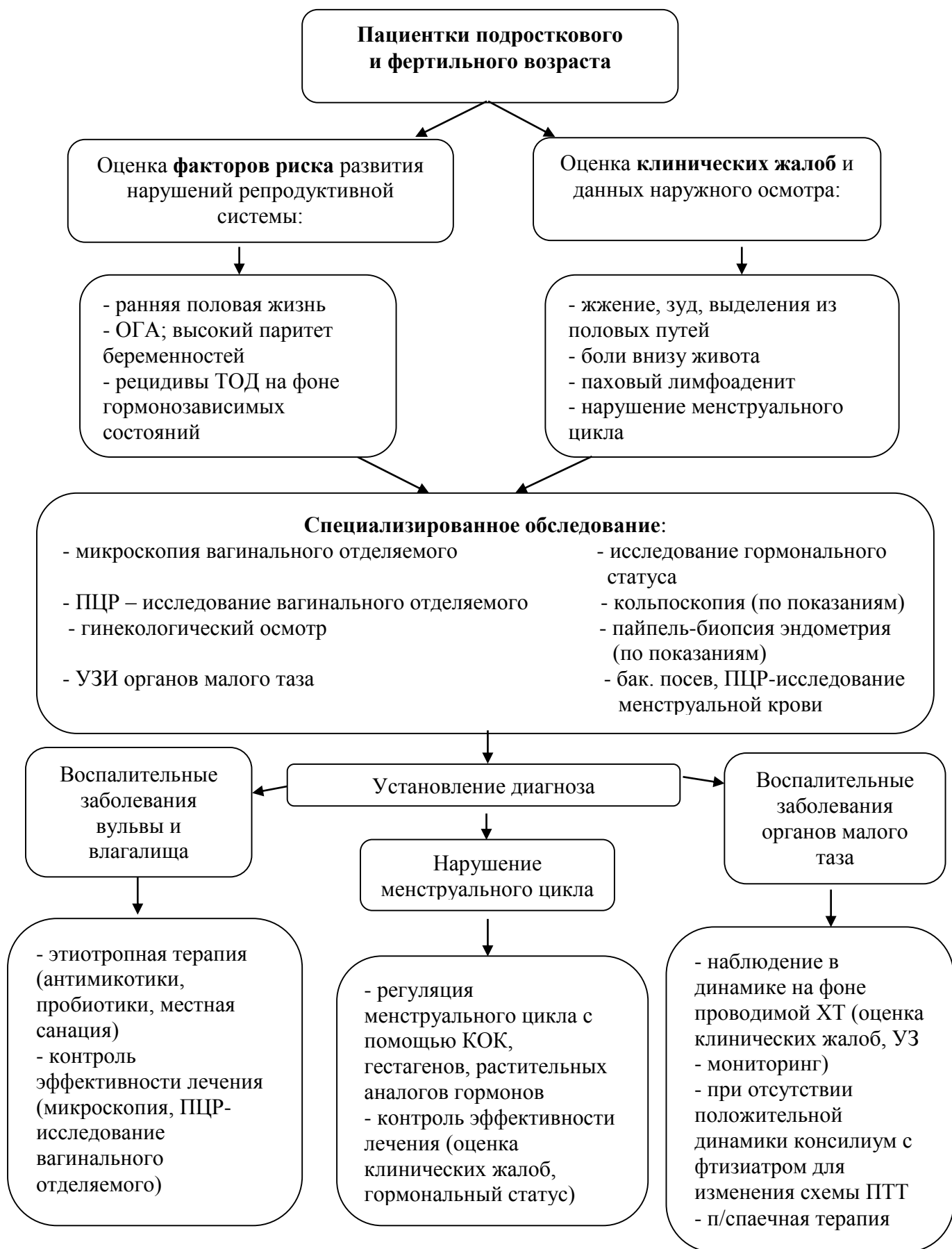


Рисунок 5. Алгоритм ведения подростков и фертильных женщин с ТОД и нарушениями репродуктивной системы

Приложение 1. Программа диагностических, лечебных и профилактических мероприятий по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья у женщин, больных туберкулезом органов дыхания в различные возрастные периоды.

1. На амбулаторном (стационарном) этапе врачу – фтизиатру необходимо:

- а) собрать данные анамнеза, провести анализ социальных факторов (психологический климат в семье, благоустроенность жилья, наличие прожиточного минимума в семьях детей и подростков; наличие постоянной работы, благоустроенного жилья, финансового достатка у фертильных женщин)
- б) оценить физическое развитие (гармоничное, дисгармоничное) у детей и подростков
- в) направить на консультацию к детскому гинекологу пациенток детского и подросткового возраста; к акушеру – гинекологу – женщин фертильного возраста

2. На этапе консультативно – диагностической помощи акушеру - гинекологу необходимо:

- а) оценить половое развитие (соответствие возрасту, исключить задержку полового развития и преждевременное половое развитие) у детей и подростков
- б) выяснить наличие жалоб (жжение, зуд, выделения из половых путей, боли внизу живота; нарушение менструального цикла у подростков и фертильных женщин)
- в) провести наружный осмотр (обратить внимание на состояние паховых лимфатических узлов)
- г) провести гинекологическое исследование
- д) установить наличие или отсутствие заболеваний репродуктивной системы

3. При отсутствии заболеваний репродуктивной системы врачу фтизиатру необходимо направлять к акушеру – гинекологу пациенток детского, подросткового и фертильного возраста, больных ТОД на профилактический осмотр не менее одного раза в год.

4. При выявлении нарушений репродуктивной системы врачу акушеру - гинекологу необходимо провести специализированное обследование:

- а) микроскопия вагинального отделяемого
- б) ПЦР – исследование вагинального отделяемого
- в) ультразвуковое исследование органов малого таза

- г) исследование гормонального статуса
- д) кольпоскопия (для пациенток, живущих половой жизнью)
- е) бактериологический посев, ПЦР – исследование менструальной крови (у подростков и фертильных женщин)
- ж) пайпель – биопсия эндометрия (у фертильных женщин)

5. При выявлении воспалительных заболеваний вульвы и влагалища врачу акушеру – гинекологу необходимо:

- а) определить этиологию воспалительных заболеваний вульвы и влагалища
- б) при наличии кандидоза, бактериального вагиноза провести этиотропную терапию (антимикотики, пробиотики, местная санация)
- б) при выявлении ЗППП - провести соответствующее лечение. Применение антибактериальных препаратов согласовать с фтизиатром.
- в) контролировать эффективность лечения (микроскопия, ПЦР-исследование вагинального отделяемого)

врачу фтизиатру необходимо:

- а) в процессе мониторинга химиотерапии совместно с акушером - гинекологом проводить профилактику рецидива воспалительных заболеваний вульвы и влагалища с помощью системных антимикотических и пробиотических препаратов

6. При выявлении нарушения менструального цикла врачу акушеру – гинекологу необходимо:

- а) определить вид нарушения менструального цикла
- б) провести регуляцию менструального цикла с помощью КОК, гестагенов, растительных аналогов гормонов
- б) проводить контроль эффективности лечения (оценка клинических жалоб, гормональный статус)

врачу фтизиатру необходимо:

- а) в процессе мониторинга химиотерапии наблюдать в динамике и при отсутствии эффекта от назначенного лечения своевременно направлять на консультацию к акушеру - гинекологу

7. При выявлении воспалительных заболеваний органов малого таза акушеру - гинекологу необходимо:

- а) определить этиологию воспалительных заболеваний органов малого таза

б) при выявлении ЗППП провести соответствующее лечение. Применение антибактериальных препаратов согласовать с фтизиатром.

б) при подозрении на специфическую этиологию ВЗОМТ

- проводить бактериологическое и молекулярно – генетическое исследование менструальной крови на наличие *Mtb*, ДНК *Mtb*

- на фоне проводимой химиотерапии осуществлять наблюдение в динамике (оценку клинических жалоб, ультразвуковое исследование органов малого таза)

в) проводить противоспаечную терапию

врачу фтизиатру необходимо:

а) при подозрении на специфическую этиологию ВЗОМТ и отсутствии положительной динамики на фоне химиотерапии провести консилиум с участием акушера - гинеколога для изменения схемы ПТТ

8. После окончания курса противотуберкулезной терапии врачу – акушеру – гинекологу необходимо:

а) рекомендовать реабилитационные мероприятия (санаторно – курортное лечение)

б) проводить профилактику развития заболеваний репродуктивной системы (консультация по контрацепции; при необходимости – своевременная коррекция контрацептивного выбора; рекомендации по использованию методов защиты от ЗППП; регулярный мониторинг состояния репродуктивных органов)

врачу фтизиатру необходимо:

а) при планировании желанной беременности совместно с акушером - гинекологом исключить возможность рецидива ТОД

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Акушерство. Клинические лекции: учебное пособие под ред. проф. О.В. Макарова / О.В. Макаров, Л.А. Озолия, С.Б. Керчелаева и др. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 640 с.

2. Макаров, О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – М.: МЕДпресс-Информ, 2009. – 464 с.

3. **Каюкова, С.И.** Анализ случаев поздней диагностики генитального туберкулеза у женщин / С.И. Каюкова, О.В. Макаров, В.А. Стаханов // РМЖ. – 2009. - №1. – С.42-45.

4. Гинекология. Клинические лекции: учебное пособие / под редакцией проф. О.В. Макарова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 352 с.
5. Проблемы своевременной диагностики туберкулеза женских половых органов / **С.И. Каюкова**, О.В. Макаров, О.В. Демихова, З.Х. Корнилова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №3. – С.49-51.
6. **Kajukova, S.I.** Pathological conditions of the uterine cervix in patients with respiratory tuberculosis / S.I. Kajukova, F.A. Batyrov, R. Agarval // International Journal of clinical nutrition. – 2011. – Vol.22. – P.64-66.
7. Патологические состояния шейки матки у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с урогенитальной инфекцией / **С.И. Каюкова**, Ф.А. Батыров, З.Х. Корнилова, Л.С. Идрисова // Туберкулез и болезни легких. – 2012. - №2. – С.51-54.
8. Опыт применения агонистов гонадолиберинов у пациентки с множественной лейомиоматозной гамартомой легких / **С.И. Каюкова**, Е.А. Коган, Г.Е. Чернуха, Н.М. Файзуллина // Акушерство и гинекология. – 2012. - №8-1. – С.74-77.
9. Случай материнской смертности у пациентки с третичным сифилисом на фоне туберкулеза органов дыхания, хронического гепатита и хронического алкоголизма / **С.И. Каюкова**, М.А. Иванова, О.В. Демихова и др. // Фарматека. – 2013. - №12(265). – С.64-67.
10. Ведение беременности и родов у пациентки с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом множественных локализаций / **С.И. Каюкова**, О.В. Демихова, Т.П. Бессараб и др. // Российский вестник акушера – гинеколога. - 2013. – Т.13. - №6. – С.65-69.
11. Беременность и роды у пациентки с левосторонним экссудативным плевритом неясной этиологии / **С.И. Каюкова**, Л.Н. Лепеха, М.В. Самсонова, Л.С. Идрисова // Пульмонология. – 2013. - №5. – С.103-106.
12. Диагностика репродуктивных нарушений у женщин, больных туберкулезом органов дыхания / **С.И. Каюкова**, И.А. Васильева, Н.Л. Карпина, О.В. Демихова // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - №2. – С.15-18.
13. Сочетание рака шейки матки и кавернозного туберкулеза легких / **С.И. Каюкова**, О.В. Демихова, Е.В. Уварова и др. // Онкология имени П.А. Герцена. – 2014г. - №5. – С.61-64.
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ – инфекцией / Общероссийская общественная организация «Российское Общество Фтизиатров», Москва, 2014.
15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания / Общероссийская общественная организация «Российское Общество Фтизиатров», Москва, 2014

16. Хирургическая и терапевтическая тактика при туберкулезе множественных локализаций / **С.И. Каюкова**, О.В. Демихова, Р.Б. Амансахедов и др. // Хирургия имени Н.И. Пирогова. – 2015г. - №1. – С.83-84.

17. Особенности репродуктивных нарушений у женщин, больных туберкулезом органов дыхания / **С.И. Каюкова**, Е.В. Уварова, О.В. Демихова, А.Э. Эргешов // Акушерство и гинекология. – 2015г. - №1. – С.98-103.

18. **Каюкова, С.И.** Репродуктивный статус женщин, больных деструктивным туберкулезом легких / С.И. Каюкова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - №6. – С.72-73.

19. Характер воспалительного процесса в половых органах самок мышей линии С57BL/6 при экспериментальном туберкулезе / **С.И. Каюкова**, И.В. Бочарова, А.Е. Донников и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - №6. – С.73-74.

20. Особенности воспалительного процесса репродуктивных органов самок мышей С57BL/6 при экспериментальном туберкулезе / **С.И. Каюкова**, Г.Т. Сухих, И.В. Бочарова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015г. – т.160. - №12. – С.754-758.

21. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ – инфекцией / Общероссийская общественная организация «Российское Общество Фтизиатров», Москва, 2016.

22. **Каюкова, С.И.** Особенности репродуктивного здоровья девочек, больных туберкулезом органов дыхания / С.И. Каюкова, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков – 2016г. - №2. – С.78-88.

23. **Каюкова, С.И.** Влияние туберкулезной инфекции и химиотерапии на репродуктивное здоровье женщины / С.И. Каюкова // Терапевтический архив. – 2016. - №11. – С.168-171.

24. Великая, О.В. Медико-социальные аспекты туберкулеза женского населения Воронежской области / О.В. Великая, А.В. Акулова, **С.И. Каюкова** // Туберкулез и болезни легких. – 2017. - №7. – С.24-28.

25. Туберкулез органов дыхания. Руководство для врачей под редакцией А.Э. Эргешова. - Москва – 2017. Галлея Принт. – 523с.

26. Изменения вагинальной микробиоты у женщин, больных туберкулезом органов дыхания на фоне длительной химиотерапии / **С.И. Каюкова**, А.Э. Эргешов, О.В. Демихова и др. // Уральский медицинский журнал. – 2018. - №8. – С.69-73.

27. **Каюкова, С.И.** Изменения флоры генитального тракта у больных туберкулезом легких в процессе мониторинга химиотерапии / С.И. Каюкова, Ж.С. Лулуева, А.Э. Эргешов // Материалы Евро – Азиатского конгресса

международной респираторной группы первичной медицинской помощи (IPCRG). – Бишкек. – 2018. – с.69

28. Нежелательные явления химиотерапии туберкулеза у женщин репродуктивного возраста / **С.И. Каюкова**, А.Е. Донников, В.В. Романов и др. // Вестник ЦНИИТ. – 2019. - №2. – С.1-6.

29. Изменение микробиоты и развитие неспецифического воспаления в половых органах самок мышей инбредной линии C57BL/6 при аэрозольном инфицировании *M.tuberculosis* / **С.И. Каюкова**, А.Е. Донников, И.В. Бочарова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т.167. -№5. – С.59-63.

30. Side effects of tuberculosis chemotherapy in women of reproductive age: vaginal dysbacteriosis / **S.I. Kayukova**, Zh.C. Luluyeva, V.V. Romanov, A.E. Ergeshov // ERS, Madrid. – 2019.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем

КОЕ – колониеобразующая единица

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛУ – лекарственная устойчивость

МБТ (*Mtb*) – микобактерии туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ОБМ – общая бактериальная масса

ПТТ – противотуберкулезная терапия

ПТП – противотуберкулезные препараты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТОД – туберкулез органов дыхания

ХТ - химиотерапия

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

H37RV – вирулентный штамм микобактерий туберкулеза