

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. АБУАЛИ ИБНИ СИНО**

На правах рукописи

УДК: 618.7:616-002.5(575.3)

ВАЛДОШОВА СУРМАНИСО ШАРАФОВНА

**ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ЖЕНЩИН,
СТРАДАЮЩИХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ, С УЧЁТОМ
РЕАЛИЗАЦИИ СТРАТЕГИИ ДОТС В РЕСПУБЛИКЕ
ТАДЖИКИСТАН**

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Научный руководитель:

Академик НАНТ, профессор, д.м.н.

Заслуженный деятель науки и техники РТ

ДОДХОЕВА МУНАВВАРА ФАЙЗУЛЛОЕВНА

Научный консультант:

д.м.н., профессор

СИРОДЖИДИНОВА УМРИНИССО ЮСУПОВНА

ДУШАНБЕ 2024

Оглавление

Перечень сокращений и условных обозначений	4
Введение	6
Общая характеристика работы	10
Глава 1. Туберкулёз и беременность: частота, особенности течения гестации и исход (обзор литературы)	17
1.1. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу у беременных. Особенности развития и течения гестационного процесса, взаимовлияния, диагностики и лечения туберкулёза у беременных	17
1.2. Морфологические особенности плаценты у беременных, больных туберкулёзом	32
1.3. Роль витамина Д в здоровье матери и плода при туберкулёзе	35
Глава 2. Материал и методы исследования	40
2.1. Дизайн и методы исследования	40
2.2. Материал исследования	47
Глава 3. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с туберкулёзом	48
3.1. Медико-социальные особенности беременных женщин, больных туберкулезом	48
3.2. Клинико-лабораторные аспекты туберкулёза у беременных женщин с учётом времени выявления	63
3.3. Особенности течения беременности, родов и раннего послеродового периода у женщин с туберкулёзом	74
Глава 4. Состояние фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у женщин, страдающих туберкулёзом	85
4.1. Сравнительный анализ состояния фетоплацентарного комплекса у беременных женщин, страдающих туберкулёзом.....	85
4.2. Морфологические особенности в последах родильниц с туберкулёзом в сравнении со здоровой группой родильниц	92

4.3. Перинатальные исходы у женщин, страдающих туберкулезом	101
4.4. Оптимизация прегравидарной подготовки и ведения беременности женщин с туберкулёзом	106
Глава 5. Обсуждение результатов исследования	112
Выводы	127
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования	129
Список использованных источников	131
Перечень научных публикаций соискателя ученой степени	158

Перечень сокращений и условных обозначений

АРД	- аномалии родовой деятельности
БК	- бактерия Коха
БЦЖ (BCG)	- сокр. от Бацилла Кальмета-Герена (Bacillus Calmette-Guerin)
ВЗОМТ	- воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ВПР	- врожденные пороки развития
ВОЗ	- Всемирная Организация Здравоохранения
ВДМ	- высоты стояния дна матки
ГВ	- грудное вскармливание
ДРПО	- дородовой разрыв плодных оболочек
ЗВУР	- задержка внутриутробного развития
КСК	- кривые скорости кровотока
ЛЖВ	- люди, живущие с ВИЧ
МЛУ	- множественная лекарственная устойчивость
МКБ	- мочекаменная болезнь
НФПК	- нарушение фетоплацентарного кровотока
ПРП	- послеродовый период
ППК	- плодово-плацентарный коэффициент
Пк	- плодовый коэффициент
ПОНРП	- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПЭ	- преэклампсия
ПТТ	- противотуберкулёзная терапии
ПИ	- пульсационный индекс
РКИ	- рандомизированные контролируемые исследования
СДО	- систолодиастолическое отношение
ТБ	- туберкулёз
ХПН	- хроническая плацентарная недостаточность

- ШЛУ** - широкая лекарственная устойчивость
- VDR** - vitamin D receptors (рецепторы витамина Д)
- CDC** - сокр. от Centers for Disease Control and Prevention (Центр по контролю и профилактике заболеваний США)
- DOTS** - сокр. от Directly Observed Treatment Short course (краткосрочный курс терапии под непосредственным наблюдением)

Введение

Актуальность темы исследования. Одной из главных задач здравоохранения Республики Таджикистан является охрана материнства и детства. Особое место в современной перинатологии занимает проблема туберкулёза и материнства. Во всей этой фиесте COVID, не забываем ли мы, что основная инфекционная причина смерти в мире - туберкулёз (ТБ) [Глобальный отчет ВОЗ по туберкулёзу, 2020]. Ситуация по туберкулезу ухудшается из-за увеличения числа лекарственно-устойчивых случаев, что, следовательно, приводит к повышению уровня смертности [Разаков О.Р., 2018].

Не так давно туберкулёз являлся показанием к немедленному прерыванию беременности, так как повседневный клинический опыт выявлял отрицательное влияние беременности и родов на течение туберкулёзного процесса. В последние годы значительно усовершенствовалась диагностика и расширились возможности терапии не только ограниченных, но и распространенных форм туберкулёза. Повышение уровня жизни населения, достижения в области профилактики и лечения туберкулёза создали условия для пересмотра ранее существовавших взглядов о необходимости прерывания беременности у женщин, больных туберкулёзом.

Ведущими причинами материнской смерти (МС) в глобальном плане являются прямые акушерские причины, такие как кровотечения и гипертонические расстройства. Однако за 28% материнской смертности во всем мире отвечают и другие неакушерские причины, в том числе инфекционные заболевания [Sugarman J, 2014]. Благодаря созданию и внедрению в практику Национальных стандартов по ведению акушерских кровотечений и гипертензивных нарушений в Республике Таджикистан, экстрагенитальные заболевания занимают лидирующее место среди причин материнской смертности (Отчёт Министерства здравоохранения Республики Таджикистан за 2016 г.)

Беременность и туберкулёз — неблагоприятное сочетание для женщины, несмотря на противоречивость взглядов исследователей. Фактическое бремя активного туберкулёза среди беременных неизмеримо, но оценивается в 216 500 случаев в год [Snow K.J., 2020]. Последствия туберкулёза на беременность могут зависеть от многих факторов, в том числе от тяжести заболевания, от срока беременности на момент диагностики, наличия внелегочного распространения, коинфекции ВИЧ и лечения. Туберкулёз растёт вместе с ВИЧ/СПИДом - в 20-37 раз увеличивается риск по сравнению с ВИЧ-отрицательными индивидами [Ayelign B, 2020; Esmail A, 2018]. Следовало бы отметить, что чаще наблюдается отсроченная диагностика заболевания не только из-за стертого начала заболевания, но и нерешительности врачей назначать беременным такой диагностический подход, как рентгенограмма грудной клетки.

Беременные женщины являются одним из уязвимых слоев населения в борьбе с туберкулёзом, поскольку появляются риски рождения ослабленных детей, имеющих отрицательное влияние на генофонд нации. Согласно ретроспективному когортному исследованию в США, Dennis E.M. et al. (2018) выявили, что тяжёлая преэклампсия, эклампсия, предлежание плаценты, послеродовое кровоизлияние, сепсис и анемия чаще встречались среди матерей с диагнозом ТБ, чем у тех, у кого его нет, независимо от расово-этнической принадлежности. Частота возникновения плацентарной недостаточности увеличивается у беременных с туберкулёзом органов дыхания, что проявляется задержкой развития плода, его гипоксией и преждевременным прерыванием беременности [Dennis E.M. et al., 2018].

Предполагается, что высокий процент осложнений беременности обусловлен нетяжёлыми, поддающимися коррекции и устранимыми нарушениями. Следовательно, своевременная диагностика и адекватная терапия способствуют благоприятному исходу беременности без ущерба для здоровья матери и ребёнка [Мордык А.В., 2015]. В связи с этим, вопрос ведения гестационного процесса у женщин данного контингента считаем весьма

актуальным, так как беременность является физиологическим состоянием, и необходимость прерывания желанной беременности у больной туберкулёзом женщины не обсуждается нигде в мире. Напротив, разрабатываются рекомендации и клинические протоколы по ведению беременной женщины, больной туберкулёзом.

Все вышеизложенное послужило основанием считать вопрос о степени влияния туберкулёза на течение процесса гестации не выясненным, и дальнейшее накопление материала в этом отношении актуальным.

Степень научной разработанности изучаемой темы. Проведенный анализ мировой научной литературы показал очевидный прогресс изученности данной проблемы. Существуют весьма противоречивые взгляды, касающиеся течения беременности и родов у женщин с туберкулёзом, а также их перинатальных исходов. К настоящему времени в нашей республике нет работ, посвящённых этой проблеме. Несмотря на то, что проблема туберкулёза изучается активно, однако беременные женщины часто исключаются из исследований. В частности, отсутствуют национальные исследовательские работы, посвящённые сравнительной оценке течения беременности и перинатальных исходов у больных туберкулёзом в сравнении со здоровыми беременными; о влиянии активного туберкулёза на гестационный процесс, развитие плода и здоровье новорождённого. Необходимы подробные руководящие принципы для информирования об усилении борьбы с туберкулёзом для врачей, работающих с беременными женщинами и их младенцами. Именно эти вопросы и станут центром внимания в планируемой научно-исследовательской работе, с целью улучшения материнских и перинатальных исходов данного контингента женщин, что является актуальным.

Связь исследования с программами и научной тематикой. Настоящее исследование выполнено в рамках «Национальной стратегии развития Республики Таджикистан на период 2010-2020 годы», утверждённой Постановлением Правительства Республики Таджикистан №368 от 02.08.2010г.,

темы НИР кафедры акушерства и гинекологии №1 Государственного образовательного учреждения Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино «Состояние репродуктивного здоровья женщин в Республике Таджикистан в условиях изменения климата» № государственной регистрации – 0118 TJ00942.

Также в рамках научного исследования разработан и реализован проект “Перинатальные исходы у женщин, страдающих туберкулёзом с учётом реализации стратегии ДOTS в Республике Таджикистан” при грантовой поддержке Президентского фонда фундаментальных исследований с 2019г, который успешно завершён в 2021г.

Общая характеристика работы

Цель исследования. Улучшение исхода гестационного процесса у женщин, страдающих туберкулёзом, посредством оптимизации подходов и разработки комплекса мероприятий по ведению беременности с данной патологией, с учетом выявленных в исследовании особенностей.

Задачи исследования:

1. Изучить медико-социальные аспекты беременных, страдающих туберкулёзом.
2. Изучить особенности течения беременности, родов и раннего послеродового периода у женщин с туберкулёзом.
3. Изучить состояние фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у женщин с туберкулёзом.
4. Разработать рекомендации и алгоритм по ведению беременных с туберкулёзом.

Объект исследования. Объектом исследования явился проспективный анализ течения гестационного процесса и перинатальных исходов у 64 беременных женщин за период 2017-2022гг., где 43 беременные с туберкулёзом различных форм и локализаций, а также 21 здоровая женщина - группу сравнения, с отсутствием туберкулёза в анамнезе и/или на момент исследования. Женщины основной группы выявлены в учреждениях ПМСП, родильных домах, туберкулёзном диспансере и стационарах города Душанбе, а также послеродовые последы с целью изучения их морфологических особенностей при туберкулёзе и при его отсутствии.

Предмет исследования. Предмет исследования включал: медико-социальные особенности и факторы риска развития туберкулёза; клинико-лабораторную характеристику женщин (изучение общеклинических лабораторных показателей, уровня насыщенности витамином Д крови, морфофункциональных особенностей развития хориона/плаценты); изучение

особенностей течения беременности, родов, перинатальных исходов и послеродового периода у беременных с активным специфическим процессом.

Научная новизна исследования. Впервые, на основании когортного исследования, проведены исследовательские работы, посвящённые особенностям и сравнительной оценке течения беременности, родов и раннего послеродового периода, перинатальных исходов, а также проведено клинко-лабораторное и морфофункциональное обследование последа у больных туберкулёзом.

Изучены медико-социальные особенности и установлены факторы, способствующие развитию туберкулёза у беременных женщин. Доказано, что туберкулёз сказывается на исходе беременности: сокращение общей продолжительности родов, увеличение общего объёма кровопотери, увеличивается частота кесарева сечения, в том числе из-за возникших акушерских осложнений; повышается частота возникновения плацентарной недостаточности, последствием которой являются преждевременные роды, ЗВУР и др.

Доказано, что отсутствует неблагоприятное тератогенное влияние противотуберкулёзных химиопрепаратов первого ряда на исход гестационного процесса.

Гистологически установлено, что в плацентах родильниц, перенесших туберкулёз во время беременности, была выявлена высокая доля хронической плацентарной недостаточности (ХПН), диагностированная у всех беременных женщин исследуемых групп, как в основной группе, так и в группе сравнения, а ее выраженность и тяжесть была большей у беременных, больных туберкулёзом.

Впервые определён уровень витамина Д у беременных женщин с туберкулёзом. Обнаружено снижение уровня основной формы витамина Д у всех больных туберкулёзом беременных. Выраженный дефицит витамина Д у женщин с туберкулёзом обязывает включить в обследование определение его уровня в крови, помимо остальных методов исследования, а также провести

своевременную коррекцию, для усиления иммунного ответа в терапии основного заболевания и улучшении его исходов.

Впервые, на основе результатов исследования, разработаны подробные руководящие принципы в виде рекомендаций и алгоритма ведения беременных со специфическим процессом, для информирования врачей, работающих с беременными женщинами.

Научно обосновано, что использование рекомендаций по прегравидарной подготовке и алгоритма ведения беременных и родильниц с туберкулёзом позволяет улучшить акушерские исходы на 12% и перинатальные исходы путем снижения частоты преждевременных родов на 33,5% и рождение маловесных детей до 9,1% случаев.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Теоретическая значимость заключается в том, что теоретические и методологические основы исследования, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе на практических занятиях и при чтении лекций медицинских ВУЗов.

Проведенное исследование может быть использовано для улучшения качества жизни, способного повышению среднего долголетия до 100 лет, намеченного Стратегией устойчивого развития - 2030 (СУР-2030).

К настоящему времени в нашей республике нет работ, посвящённых этой проблеме. В частности, отсутствуют национальные исследовательские работы, посвящённые сравнительной оценке течения беременности и перинатальных исходов у больных туберкулёзом в сравнении со здоровыми беременными; влиянии активного туберкулёза на гестационный процесс, развитие плода и здоровье новорождённого. Разработаны подробные руководящие принципы для информирования врачей, работающих с беременными женщинами, включающие прегравидарное консультирование, антенатальный уход с целью усиления борьбы с туберкулёзом, а также улучшения качества жизни и обеспечения

благополучного материнства, что имеет не только практическое, но и социальное значение.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Изучение медико-социальных особенностей, способствующих развитию туберкулёза у беременных женщин в современных условиях независимости страны считаются внутренними проблемами. Поэтому выявление факторов риска туберкулёза, определение особенностей влияния заболевания на исход беременности - сокращение общей продолжительности родов; увеличение общего объёма кровопотери; увеличение частоты кесарева сечения, повышение частоты возникновения плацентарной недостаточности, приводящие к преждевременным родам, ЗВУР и др., может предотвратить неблагоприятные исходы.

2. Отсутствие неблагоприятного тератогенного влияния противотуберкулёзных химиопрепаратов на исход гестационного процесса, подтвержденное отсутствием врождённых пороков развития плода, является положительным результатом исследования.

3. Выявленные сопутствующие патологии, в том числе анемия, дефицит массы тела и выраженный дефицит витамина Д у женщин с туберкулёзом, обязывают проводить комплексное обследование, а также провести своевременную коррекцию в прегравидарном периоде или в раннем сроке беременности, для улучшения репродуктивных и перинатальных исходов у женщин с ТБ.

4. Продолжение когортного исследования, научно-исследовательские работы, посвящённые более глубокому изучению особенностей течения беременности, родов, раннего послеродового периода и перинатальных исходов у больных туберкулёзом считать постоянно актуальными.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов исследования, обоснованность выводов и рекомендаций основана на достаточном объёме материала исследования и использовании современных

методов статистической обработки материалов, отражённых в публикациях в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан и Российской Федерации. Заключение и рекомендации основаны на научном анализе результатов проведенного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (формуле и области исследования). Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по шифру специальности 14.01.01. – Акушерство и гинекология. I. Отрасль науки: медицинские науки. II. Формула специальности – Акушерство и гинекология. III. Область исследований – 3.1. Акушерство. Частота, структура и особенности течения беременности и родов у женщин с туберкулёзом. Подпункт 3.1.2. Определение состояния внутриутробного плода. Обмен веществ, дыхание и питание внутриутробного плода. Развитие органов и систем плода. Диагностика отклонений развития плода. Влияние факторов внешней среды и лекарственных средств на плод; 3.2. Клинико-лабораторная характеристика результатов исследования обследованного контингента – фетометрия, плацентография, показатели уровня сывороточного витамина Д у женщин с туберкулёзом.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследовании. Автором изучены мировые и отечественные научные публикации по проблеме туберкулёза и беременности, составлены цели и задачи, составлены анкеты, проведен отбор собственного материала для исследования, выполнен сравнительный анализ материала и участие в его статистической обработке, интерпретации и обобщении полученных результатов, научно обоснованы выводы, а также участие на конференциях, съездах, публикации статей, диссертации и автореферата. Теоретические, методологические и практические результаты исследования докладывались на международных, республиканских, региональных, вузовских научно-практических конференциях молодых ученых, проводившихся как в Таджикистане, так и за её пределами в 2017-2023 гг. Наиболее важные результаты исследования представлялись в виде докладов.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные положения результатов диссертационного исследования доложены и обсуждены на ежегодных научно-практических конференциях молодых учёных и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (2019, 2020, 2021, 2022, 2023), на VII Съезде акушеров-гинекологов Республики Таджикистан (2022), на совместном межклиническом заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с базовым родильным домом №1 (протокол №10 от 27.05.2023) и заседании Межкафедральной экспертной проблемной комиссии акушеров–гинекологов и педиатров при ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (протокол №67 от 24.06.2023).

Результаты проведенных исследований внедрены в работу отделения патологии беременных Городского родильного дома №1 г. Душанбе, Городского Центра репродуктивного здоровья г. Душанбе, в учебную программу кафедры акушерства и гинекологии №1 ГОУ Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликованы 26 печатных работ, в том числе 3 в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан.

Также в рамках научного исследования разработан и реализован проект при грантовой поддержке Президентского фонда фундаментальных исследований “Перинатальные исходы у женщин, страдающих туберкулёзом с учётом реализации стратегии ДОТС в Республике Таджикистан” с 2019г, который успешно завершён в 2021г.

Структура и объём диссертации.

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы материала и методов исследования, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов исследования, выводов и рекомендаций, а также списка литературы. Диссертация изложена на 162 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 28 таблицами и 44

рисунками. Указатель литературы включает 62 работы на русском языке, 146 - на иностранных языках.

Глава 1. Туберкулёз и беременность: частота, особенности течения гестации и исход (обзор литературы)

1.1. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу у беременных. Особенности развития и течения гестационного процесса, взаимовлияния, диагностики и лечения туберкулёза у беременных

Одной из главных задач здравоохранения Республики Таджикистан является охрана материнства и детства. Особое место в современной перинатологии занимает проблема туберкулёза и материнства.

Из 3,2 миллиона новых случаев туберкулёза у женщин, зарегистрированных Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в 2018г., 500 000 случаев закончились летальным исходом, что делает туберкулёз главной причиной смертности от инфекционных заболеваний не только среди женщин, но и в общей популяции. Эпидемиологические исследования показывают увеличение количества молодых женщин с ТБ – по 34% приходилось на женщин, 58% - на мужчин и 8% - на детей (в возрасте <15 лет) [68, 91, 98, 135, 157, 197]. Летальность от ТБ составляет 15,7% в общей популяции, 32,6% - среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖСВ), и 41,0% - среди пациентов с рифампицин-устойчивым (РУ-ТБ) или множественным лекарственно-устойчивым ТБ (МЛУ-ТБ) [96]. Ситуация ухудшается из-за увеличения числа лекарственно-устойчивых случаев, что, следовательно, приводит к повышению уровня смертности [48]. Поскольку в 1993 году туберкулёз был объявлен глобальной чрезвычайной ситуацией, внедрение краткосрочного курса терапии под непосредственным наблюдением (DOTS) спасло миллионы жизней, но мало повлияло на передачу [67, 87, 95, 160].

Туберкулёз продолжает оставаться актуальной медико-социальной проблемой в республике несмотря на то, что в последние несколько лет уровень заболеваемости стабилизировался. Республика Таджикистан – одна из 18 стран

с высоким бременем туберкулёза, и в числе 30 стран с высоким бременем МЛУ-ТБ. Заболеваемость туберкулёзом в Республике Таджикистан на 2014 г., по данным отчета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2015г.), составляла 91 случай, а на 2017 год - 85 случаев на 100000 населения. Регистрируемая заболеваемость ТБ в Таджикистане, по данным официальной статистики, снизилась с 74.3 до 60.2 случаев на 100 тысяч населения [30]. До 75% людей с ТБ находятся в экономически продуктивной возрастной группе от 15 до 54 лет. По оценкам ВОЗ, заболеваемость устойчивым к рифампицину (РУ-ТБ) туберкулёзом на 2019г составила 26 случаев на 100тыс. населения, находясь на четвертом месте после Кыргызстана, Республики Молдова и Российской Федерации [59, 131, 182].

Проблема туберкулёза является приоритетной в республике и является одной из основных целей Стратегии охраны здоровья населения Республики Таджикистан на период до 2030 года. С целью снижения заболеваемости и смертности, управления возрастающей проблемой лекарственной устойчивости и защиты домохозяйств от расходов, связанных с туберкулезом, в рамках Национального стратегического плана защиты населения от туберкулёза (2015-2020) и Национальной программы защиты населения от туберкулёза (2021-2025) предусмотрены задачи и действия для их достижения, пересматриваемые каждые 5 лет [34, 35, 51].

В наши дни ТБ продолжает оставаться болезнью бедности. Такие взаимосвязанные явления, как демографический взрыв, перенаселенность, плохие жилищные условия, многодетность, низкое качество жизни, отсутствие образования, недоедание, низкий индекс массы тела, курение, злоупотребление алкоголем, неосведомленность о причине и передаче заболевания относятся к социальным факторам развития [31, 49, 70, 94, 104, 112].

Исследование случай-контроль изучения факторов риска туберкулёза в Эфиопии показало, что неграмотные больные ТБ более чем в два раза чаще заболевают ТБ по сравнению с субъектами, которые хотя бы умеют читать и

писать [149]. К возможному биологическому фактору риска туберкулеза у молодых женщин Perumal et al. (2018) отнесли широкое использование инъекционной контрацепции медроксипрогестерона ацетата, который продемонстрировал прямую зависимость между увеличением в сыворотке концентрации медроксипрогестерона ацетат, и увеличением риска развития туберкулёза, что связывают и африканские исследователи (Kleynhans L et al., 2013) с селективной активностью глюкокортикоидов и снижением уровня эстрогенов, способствующим реактивации туберкулёза [135, 165, 159].

Туберкулёз у беременных ассоциируется с шестикратным увеличением перинатальной смертности и двухкратным увеличением риска преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела [18, 91]. В связи со снижением иммунитета, связанного с состоянием и стрессами беременности, у женщин на 34% увеличен риск прогрессирования ТБ, чем у мужчин до 30 лет [98, 182]. Беременность – это состояние организма, приводящее к физиологическим изменениям иммунной системы, которые увеличиваются с увеличением срока гестации, с чем связывают более тяжелое проявление многих инфекционных заболеваний в третьем триместре [24, 134, 139].

Беременные женщины являются одним из уязвимых слоев населения в борьбе с туберкулёзом, поскольку появляются риски рождения ослабленных детей, имеющих отрицательное влияние на генофонд нации. Поэтому ВОЗ классифицирует беременных как уязвимую группу высокого риска, и рекомендует активное раннее выявление. В ретроспективном Монгольском исследовании риск заболевания туберкулёзом оказался статистически значимо выше в 1,3 раза во время беременности, чем в общей популяции (IRR 1, 31, 95% ДИ 1,08-1,59), что предположительно связывают с реактивацией ЛТИ [65, 147, 151].

Фактическое бремя активного туберкулёза среди беременных неизмеримо, но оценивается в 216 500 случаев в год (95% ДИ 192000-247000) [124, 179]. ВОЗ также не приводит конкретных цифр по этому поводу. Точная цифра

заболеваемости туберкулёзом у беременных не является легко доступной во многих странах из-за многих факторов, тогда как клинический скрининг на ТБ среди беременных женщин недостаточно эффективен (чувствительность от 28% до 54%) [3, 115, 143, 179].

По данным Э.К.Айламазяна и соавт. (2009), на 10 000 родов приходится 3-7 случаев туберкулёза [1]. Распространенность активного туберкулеза среди беременных женщин колеблется от 0,06% до 0,25% в странах с низким социально-экономическим статусом, а в странах с высоким уровнем жизни составляют 0,07% и 0,5%. Было установлено, что распространенность этого заболевания в странах с высоким доходом увеличивается до 0,7% и 11% при коинфекции ВИЧ [60, 81].

По данным литературы, заболевание поражает преимущественно женщин молодого репродуктивного возраста [24]. По данным ВОЗ, в 2020 году насчитывалось 3,2 млн. инфицированных женщин среди 10 млн. всего выявленных туберкулёзом человек во всем мире, большинство из которых женщины репродуктивного возраста. В Монгольском исследовании риск развития заболевания в 1,3раза выше у беременных, чем у населения в целом. 53% женщин были безработными, при этом более высокая доля сельских женщин. 20% женщин находились в бытовом контакте с больными туберкулёзом [6, 151]. У многих инфицированных женщин он диагностируется во время беременности, в то время как у других беременность наступает во время лечения туберкулёза; и что еще более важно, эти случаи нередко остаются не диагностированными и имеют худшие материнские и перинатальные последствия [140, 176, 177, 178]. Результаты европейских исследований продемонстрировали повышенный риск активного туберкулёза у женщин в послеродовом периоде, что связывают с задержкой постановки диагноза в связи с беременностью, а также поздней постановкой на учет или плохим посещением антенатального звена [105, 185].

По-прежнему, серьезную угрозу здоровью населения представляет лекарственно-устойчивый туберкулёз [11, 91, 148]. В 2019г устойчивой формой заболело почти пол миллиона человек по всему миру, из которых 78% приходилось на множественную лекарственную форму (МЛУ) заболевания [196]. У беременных глобальное бремя МЛУ туберкулёза неизвестно, но они являются уязвимой группой для МЛУ туберкулёза, т.к. лечение представляет особо сложную задачу ввиду побочных эффектов как для плода, так и для матери [8]. Невынашивание беременности, преждевременные роды, мертворождение и низкая масса тела при рождении - наиболее распространенные типы неблагоприятных исходов беременности, обнаруженные в систематическом обзоре и метаанализе Alene KA et al. (2022), в которые были включены 10 исследований, включающих 275 беременных пациенток. Более чем у половины беременных пациенток (54,7%; 95% ДИ, 43,5%-65,4%) наблюдалось такие побочные эффекты лечения как нарушение функции печени, нарушение функции почек, гипокалиемия, потеря слуха, желудочно-кишечные расстройства, психические расстройства или анемия. В 73,2% случаев исходы лечения при беременности были благоприятными. Полученные данные более раннего систематического обзора Alene K.A. и соавт. (2021) свидетельствуют о том, что материнская смерть, невынашивание беременности, преждевременные роды и низкая масса тела при рождении были наиболее распространенными материнскими и перинатальными неблагоприятными исходами у больных с МЛУ-формой. Общая распространенность составила 7,5% (95% ДИ 3,2–12,8) материнской смертности, 10,6% (95% ДИ 6,0–16,3) невынашивания беременности, 12,9% (95% ДИ 0,0–38,0) преждевременных родов и 23,7% (95% ДИ 17,0–31,0%) для низкой массы тела при рождении [67, 109, 171].

Новую проблему на сегодня представляет собой комбинация вируса иммунодефицита человека, туберкулёза и беременности. При коинфекции ВИЧ и ТБ у беременных риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности увеличен на 400%. Туберкулёз растет вместе с ВИЧ/СПИДом. Это

связано с тем, что иммуносупрессия у ВИЧ-инфицированных людей является фактором риска реактивации латентной в активную форму заболевания. Риск заражения в 20-37 раз выше по сравнению с ВИЧ-отрицательными индивидуумами [12, 26, 54, 91, 115, 117, 193].

Согласно результатам метаанализа Yaghoubi A et al. (2020г), беременность увеличивает заболеваемость туберкулёзом у ВИЧ-положительных женщин в 2,56 раза (95% ДИ=1,57–4,17, $p=0,055$), что приводит к трехкратному повышению неонатальной смертности. Следовательно, авторы настоятельно рекомендуют разработать программы скрининга и диагностики ТБ у женщин, планирующих беременность, особенно у ВИЧ-положительных женщин. Bekker et al. отметили, что среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин в 5,67 раза выше распространенность внелегочного туберкулеза. Туберкулез упоминается как наиболее частая причина материнской смертности, составляющая более 35% всех материнских смертей. Однако упоминается, что материнская смертность чаще всего происходит у беременных женщин с коинфекцией ВИЧ. Риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности увеличивается на 400% у женщин ТБ+ВИЧ, по сравнению с ВИЧ-положительными без туберкулёза [91, 111, 174, 204, 206].

Беременность и туберкулёз — неблагоприятное сочетание для женщины, несмотря на противоречивость взглядов исследователей. Последствия туберкулёза на беременность могут зависеть от многих факторов, в том числе от тяжести и локализации заболевания, от срока беременности на момент выявления, осложнений туберкулёза, наличия внелегочного распространения, коинфекции ВИЧ и переносимости противотуберкулёзного лечения. Первые 3 месяца беременности, когда происходит большая перестройка в организме, снижаются защитные силы, и первое полугодие после родов, связанное с быстрой демобилизацией, чрезмерной деятельностью эндокринных желёз, снижением давления в брюшной полости, увеличением количества и активности Т-хелперов, представляют наибольшую опасность для развития или обострения

специфического процесса [39, 93, 121, 128]. Также отмечается значительное снижение секреции фактора некроза опухолей α (TNF- α) из NK-клеток, что более выражено во 2 и 3 триместрах, что также увеличивает риск активации латентной инфекции [105, 113].

Проявления заболевания у беременных не отличаются от таковых у небеременных. В то же время беременность может косвенно влиять на течение заболевания, маскируя ранние симптомы туберкулёза (усталость, утомляемость, тахипноэ и др.), отсрочив диагностику и лечение заболевания. Анализ течения специфического процесса у беременных, проведенный Суюновой Э.Ш., установил отягощающее влияние беременности на течение и исход заболевания – усиливаются симптомы интоксикации, заболевание прогрессирует и увеличивается частота осложнений, таких как кровохарканье и др. [52]. Физиологические и иммунологические изменения, возникающие во время беременности, могут затруднить подтверждение диагноза. Вызванная потеря веса при туберкулёзе может, например, быть «замаскирована» увеличением окружности живота, связанное с беременностью; усталость или затрудненное дыхание может быть неверно истолковано как физиологическое [74, 133, 198].

Определенный вклад в бремя заболевания вносит внелёгочный туберкулёз (ВЛТ), так как внелёгочные проявления нередко остаются длительное время не распознанными. Из всех зарегистрированных случаев заболевания в 2020г., по данным ВОЗ, на долю ВЛТ приходится 15%. Наиболее частыми локализациями внелегочного ТБ являются лимфатические узлы, плевра, кости, мозговые оболочки и мочеполовой тракт. Одной из менее распространённых форм внелегочного туберкулёза является абдоминальная форма, или туберкулёзный перитонит, которая имитирует другие заболевания, с неспецифичной клинической картиной, что является диагностической проблемой и последующими осложнениями [2, 13, 14, 90, 114, 184]. Vikas Yadav et al. (2019) провели ретроспективное исследование акушерских и перинатальных исходов у женщин с внелёгочным туберкулёзом (ВЛТБ), и выявили значительное

увеличение частоты маловодия и дородового разрыва плодных оболочек ($P = 0,001$). Средняя масса тела новорожденных от матерей с ВЛТБ составляла $2324,26 \pm 379,5$ г, по сравнению с $2712,3 \pm 635,7$ г для контрольной группы ($P = 0,001$) [90, 203].

Сравнительный анализ историй родов у больных с активным туберкулёзом и здоровых женщин, проведенный Мордык АВ и соавт. (2014) с целью описания особенностей течения гестационного процесса на фоне туберкулёза, выявил увеличение ферментов печени в крови, где показатели АсАТ у женщин с туберкулёзом лёгких выше, чем у здоровых, что, вероятно, является маркёром гепатотоксичности противотуберкулёзных химиопрепаратов. Также авторы отметили снижение общего белка и сывороточного железа. Общий анализ крови больных туберкулёзом беременных отличался низким уровнем эритроцитов и гемоглобина, а также повышением показателей скорости оседания эритроцитов [50, 72]. Следовательно, железодефицитная анемия, в свою очередь, усугубляет течение беременности и родов, раннего послеродового периода, а также влияет на состояние плода, вплоть до задержки его развития [44, 50].

Наличие туберкулёза во время беременности, родов и в послеродовом периоде, как известно, приводит к неблагоприятным последствиям как для беременных женщин, так и для их младенцев [56, 121, 144]. Это, примерно, повышенный риск преждевременных родов, низкий вес новорожденных при рождении, задержка внутриутробного роста плода, и шестикратное увеличение частоты перинатальной смертности [132, 198]. LaCourse S, et al. (2016) был проведен полиномиальный логистический регрессионный анализ сравнения риска развития преждевременных родов, рождения с низкой массой тела новорожденных, рожденных от матерей с туберкулёзом и без. Результаты исследования показали, что у младенцев от матерей с ТБ в 3,74 (95% ДИ 1,40-10,00) раза выше риск родиться с низкой массой тела, и в 1,96 (5% ДИ 0,91-4,22) раза ЗВУР, чем у младенцев от матерей без ТБ, а в 1,01 (95% ДИ 0,39-2,58) раза у них выше риск родиться от преждевременных родов [150]. Аналогичным

образом исследование случай-контроль в Великобритании показало, что новорожденные от матерей с туберкулёзом имели сравнительно низкую массу тела (2735г, против 3135г у матерей без туберкулёза), со значимостью $p=0,03$ [80].

Согласно ретроспективному когортному исследованию в США, Dennis EM et al. (2018) выявили, что тяжёлая преэклампсия, эклампсия, предлежание плаценты, послеродовое кровоизлияние, сепсис и анемия чаще встречались среди матерей с диагнозом ТБ, чем у тех, у кого его нет, независимо от расово-этнической принадлежности [175]. Частота возникновения плацентарной недостаточности увеличивается у беременных с туберкулёзом органов дыхания, что проявляется задержкой развития плода, его гипоксией и преждевременным прерыванием беременности [72]. Причиной преждевременных родов считается тканевая гипоксия, являющаяся результатом легочно-сердечной недостаточности при лёгочной форме туберкулёза, усугубляющаяся также туберкулёзной интоксикацией [32].

Обзорные исследования Phoswa W.N. и соавт. (2020) влияния моноинфекции ТБ и коинфекции ТБ-ВИЧ на патогенез неблагоприятных исходов для матери, таких как гипертензивные расстройства беременности (тяжелая преэклампсия, эклампсия) и неблагоприятные исходы у плода (повторные самопроизвольные аборты, задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) и низкая масса тела при рождении), показали, что такие неблагоприятные исходы выше у женщин с диагнозом ТБ и даже выше при коинфекции ТБ+ВИЧ по сравнению с теми, у кого нет ТБ. Авторы полагают, что это происходит из-за чрезмерной активации ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов, оксид азота, ангиотензин 2, молекул внутриклеточной адгезии и воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 2 (ИЛ-2), (ИЛ-17) и интерферон-гамма (ИНФ- γ) [55, 89, 136, 158].

Исследование Яковлевой АА, Мордык АВ и др. (2012) доказалоотягощающее взаимовлияние туберкулёза и беременности. Туберкулёз

сказывался на течении беременности (62,8% осложнений – гестозы, анемии), послеродового процесса (100% осложнений – медленная регрессия матки, послеродовой эндометрит, гематометра), здоровье плода (30,2% - фетоплацентарная недостаточность, 19,1% - внутриутробная задержка развития плода) и новорождённого (низкая масса тела, пери- и неонатальные осложнения). Кроме того, авторы установили отрицательное влияние гестации на динамику туберкулёзного процесса: прогрессирование заболевания (31,7%), особенно в послеродовом периоде (63,6%). “Абдоминальная декомпрессия”, наступающая в результате резкого опускания диафрагмы в процессе родов, способствует бронхогенному обсеменению в результате аспирации казеозных масс в здоровые отделы легочной ткани [5, 80, 172].

Анемия у беременных была в четыре раза чаще при наличии активного туберкулеза, чем без него, а кесарево сечение было в два раза более вероятным. Заболевание активным туберкулезом было связано с девятикратным увеличением частоты выкидышей. При беременности у женщин с активным туберкулезом перинатальная смертность увеличилась в 4,2 раза, преждевременные роды увеличились в 1,6 раза, острый дистресс плода увеличился в 2,3 раза, низкая масса тела при рождении увеличилась – в 1,7 раза [120, 181].

Наблюдения Кульчавеня ЕВ и Рейхруд ТА (2014), напротив, подтверждают благоприятное взаимовлияние туберкулёза и беременности. Их наблюдения обосновываются тем, что увеличенная гестационным процессом матка, поджимая лёгкие, способствует закрытию полостей распада, подобно пневмоперитонеуму (лечебная фтизиатрическая процедура). Однако, состояние беременной ухудшалось непереносимостью противотуберкулёзной химиотерапии, что, в свою очередь, явилось причиной формирования аномалий развития плода (врожденные пороки плода: дисплазия, незаращение мягкого нёба, укорочение трубчатых костей) [27, 138, 111].

Одним из ведущих факторов формирования СЗРП является фето-плацентарная недостаточность (ФН), формирующаяся в 100% случаев у беременных с туберкулёзом, и проявляющаяся в декомпенсированных формах. В связи с этим, Ветушенко С.А. и соавт. (2014) рекомендуют тщательную динамическую оценку функционального состояния и биофизического профиля плода - доплерометрию плодового и маточно-плацентарного кровотока, плацентометрию, кардиотокографию для диагностики гипоксии плода, т.к. часто СЗРП встречается в сочетании с внутриутробной гипоксией, причиной которой, помимо экстрагенитальных и акушерских причин, могут быть и инфекционные агенты, в частности туберкулёз [9, 10, 53].

Специфические изменения Т-клеток при туберкулёзе во время беременности и после родов, усиление иммунной активации могут способствовать повышенному риску прогрессирования туберкулеза в послеродовом периоде [130]. Крупные исследования Zenner D. и соавт. (2012), проведённые в Соединенном Королевстве, Bothamley G. Et al. (2016), Jonsson et al. (Швеция, 2020) также продемонстрировали, что вероятность развития туберкулёза выше у женщин в послеродовом периоде (на 95% увеличивается в течении 180 дней после родов), чем у небеременных, что связано с биологическими изменениями во время беременности и в послеродовом периоде, влияющими на эпидемиологию заболевания. Это обострение связано с реверсией в послеродовом периоде подавленных провоспалительных реакций Т-хелперов при беременности [89, 166]. Кроме того, на фоне иммунодефицита, обусловленного беременностью, родоразрешение через естественные родовые пути, а именно потужная деятельность способствует обсеменению лёгочной ткани и дыхательных путей более мелкого порядка, что приводит к развитию таких форм туберкулёза [4, 105, 121, 141, 152].

Редким, но тяжелым осложнением активного заболевания у матери является врожденный туберкулёз у новорождённого, вследствие распространения инфекции гематогенно. В литературе описывается более 300

случаев. Схожесть клинического проявления врожденной формы с другими неонатальными и врожденными инфекционными заболеваниями и отсутствие эпидемиологической настороженности вызывают трудности в его диагностике. Инфицированный младенец обычно рождается преждевременно, однако симптомы болезни могут возникать от рождения до нескольких недель, в виде неспецифических проявлений, что усложняет диагностику. Более тяжелыми проявлениями являются септицемия, менингит, неразрешаемая или повторная пневмония и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром). Шурыгин А.А. и соавт. (2022) рекомендуют своевременное профилактическое лечение туберкулёза у новорождённого, не вакцинированного БЦЖ-вакциной, что способствует предотвращению тяжелой формы заболевания у ребенка [57, 85, 126, 154, 162].

Предполагается, что высокий процент осложнений беременности обусловлен нетяжёлыми, устранимыми, поддающимися коррекции нарушениями. Следовательно, несмотря на противоречивые данные о влиянии туберкулёза на материнские и перинатальные исходы, своевременная диагностика и адекватная терапия способствуют благоприятному исходу беременности без ущерба для здоровья матери и ребёнка, поскольку беременность является желаемым и физиологическим состоянием, несмотря на сопутствующую патологию [7, 17, 33].

Не существует различий в диагностическом подходе между мужчинами и женщинами, и современные диагностические тесты для выявления туберкулёза основаны на микроскопии, культуральном росте и молекулярном ДНК-детектировании (например, тест Xpert MTB / RIF - единственный быстрый тест для диагностики туберкулёза, рекомендованный ВОЗ) *M. tuberculosis* в основном в мокроте. Следовало бы отметить, что чаще наблюдается отсроченная диагностика заболевания не только из-за стертого начала заболевания, но и нерешительности врачей назначать беременным такого диагностического подхода, как рентгенограмма грудной клетки. По показаниям необходимо

проводить рентгенологическое исследование в любом сроке беременности, соблюдая все меры предосторожности. Рентгеновское облучение плода в десять раз меньше облучения грудной клетки матери, а просвинцованный резиновый фартук, используемый для обязательной защиты таза и живота матери, делает его ещё меньше. Оптимально для беременных низкодозное цифровое рентгенологическое обследование [23, 98, 102, 116, 161].

Согласно последним рекомендациям ВОЗ, предпочтительно проводить скрининг на туберкулёз всем беременным в регионах с высоким бременем заболевания, а в регионах с низким бременем – женщинам из групп риска. Необходимо применить многосторонний подход, как клиническое обследование, так и рентгенографию грудной клетки [86, 107, 155]. В качестве первого шага ВОЗ рекомендует использовать метод скрининга по четырем симптомам (кашель, повышение температуры, потеря веса и ночная потливость). Так, в исследовании Ali R. и соавт. (2021) проанализированы результаты пилотного проекта по интеграции скрининга на туберкулёз на антенатальном уровне в условиях высокого бремени заболевания (Пакистан), в котором был проведен скрининг симптомов у 113 078 беременных, где 2,6% (2965) из них сообщили хоть об одном симптоме заболевания, и 0,9% (27) оказались бактериологически положительными, которым впоследствии начали противотуберкулёзную терапию [107, 156, 169, 200, 206].

Нелеченный туберкулёз при беременности представляет значительную угрозу для матери и плода. Проведенный Мордык АВ (2014) анализ течения туберкулёза на фоне беременности установил, что беременность отрицательно влияет на его течение и исход, это особенно выражено в случае отказа от противотуберкулёзной терапии (ПТТ). При этом усиливаются симптомы интоксикации вплоть до гипертермии, что указывает на необходимость проведения полноценной ПТТ до родов и в послеродовом периоде. Привлечение к лечению ТБ особенно затруднено во время беременности из-за страха перед

любым лекарством и общим страхом, связанным с беременностью [40, 127, 160, 173].

Крайне важно начать безотлагательное лечение при диагностировании активного заболевания. ВОЗ рекомендует одинаковый режим терапии для населения в целом, как по дозировке, так и по составу препарата. Согласно критериям FDA, препараты первой категории (изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол) относятся к классу безопасности С - безопасны при беременности, и не связаны с развитием врожденных пороков плода человека. Лишь амоксициллин и рифабутин относятся к классу В. Аминогликозиды (амикацин, канамицин) противопоказаны вследствие их тератогенности (класс безопасности D). Стрептомицин противопоказан во время беременности и отнесен к категории безопасности X – проникает через плацентарный барьер, ото- и нейротоксичен для плода (глухота у 1 из 6 детей) [12, 40, 75, 108, 127, 201].

В исследовании Denti et al. упоминается, что беременность вызывает физиологические изменения, оказывающие большое влияние на «всасывание, распределение, почечный или печеночный клиренс и метаболизм» противотуберкулезных препаратов. В результатах этого исследования также упоминается, что рифампин является основным стерилизующим препаратом в режиме терапии лекарственно-чувствительного туберкулеза, а азитромицин является триггером холестаза, вызванного беременностью [138, 111].

Наибольшие сложности возникают при лечении лекарственно устойчивой (ЛУ) формы туберкулёза. В настоящее время ВОЗ рекомендует лечение ЛУ туберкулёза во время беременности [200]. Доказательства их безопасности более ограничены. Некоторые препараты второго ряда отличаются плохой переносимостью, а также высоким тератогенным эффектом на растущий плод, что предоставляет трудности в лечении данной формы заболевания. Кроме того, Beck-Friis et al. упомянули, что было проведено всего несколько исследований по лечению туберкулеза во время беременности, и беременные женщины часто испытывают тяжелую гепатотоксичность, в отличие от небеременных женщин

[106]. Поэтому крайне важно внимательно вести беременную вовремя лечения лекарственно-устойчивого ТБ, чтобы избежать осложнений. В поддержку Esmail et al., Beck-Friis et al. упомянули, что во время лечения ТБ у беременных необходимо тщательно контролировать трансаминазы печени [166, 208]. Кроме того, следует рассмотреть вопрос о временной отмене лекарств, если наблюдается нарастание показателей ферментов.

Большинство препаратов второго ряда относятся к классу безопасности С для беременных, согласно Управлению по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Беременным женщинам противопоказаны следующие противотуберкулезные препараты: стрептомицин, ганамицин, амикацин, капреомицин, фторхинолоны. Препаратами выбора являются капреомицин в инъекциях, пипразинамид, фторхинолоны и др. Этионамид повышает риск тошноты и рвоты у беременных. Из-за риска ототоксичности и пороков развития плода рекомендуется исключить из схем лечения аминогликозиды амикацин и канамицин, относящиеся к классу D FDA. В отдельных случаях их используют под тщательным наблюдением, либо необходимо отложить до 20 недель беременности. ВОЗ не рекомендует деламанид и бедаквилин во время беременности, так как нет данных по безопасности и эффективности препаратов [92, 117]. Недавнее исследование Loveday M et al. (2021) изучения исходов беременности у женщин Африканского региона, получавших терапию МЛУ формы, показало, что 45% детей подверглись воздействию бедаквилина внутриутробно, что привело к рождению с низкой массой тела (по сравнению со здоровыми - 26%). Однако в течение последующего года 80% этих детей набирали вес и нормально развивались. Этот препарат может применяться у женщин с коинфекцией ВИЧ, если адекватная терапия невозможна без включения его в схему лечения [12, 79, 119, 170, 125, 195].

Грудное вскармливание не следует прекращать, поскольку введение противотуберкулезных препаратов у матери не является противопоказанием для

грудного вскармливания. Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) поощряет грудное вскармливание, если женщина была на первой линии противотуберкулёзной терапии (ПТТ) и больше не является инфекционной [83]. Безопасной альтернативой барьерного вскармливания является сцеженное грудное молоко. Разделение матери с ребенком необходимо только в случае, если у матери положительный мазок мокроты, и она получала лечение менее двух недель, а также, если у нее лекарственно-устойчивый туберкулёз [73]. При лечении устойчивой формы решение о грудном вскармливании решается в конкретном клиническом случае, по возможности необходимо прекратить грудное вскармливание, так как препараты выделяются с молоком. [92, 97, 117, 108, 206].

На этапе лечения ЛУ туберкулёза крайне важно предлагать долгосрочную контрацепцию небеременным женщинам детородного возраста (внутриматочное противозачаточное средство, Депо-Провера и др.) Отечественные ученые (Бозорова Р.С. и соавт., 2022) рекомендуют приемлемыми и эффективными контрацептивами для женщин, страдающих туберкулезом, низкодозированные оральные контрацептивы (этинилэстрадиол 30мкг + дезогестрел 150мкг), доказавшими отсутствие их отрицательного влияния на течение специфического процесса и на процесс проведения химиотерапии [25, 38, 43].

1.2. Морфологические особенности плаценты у беременных с туберкулёзом

Плацента – это, возможно важнейший орган человеческого тела, который, в период своего временного существования, берёт на себя функции, которые в дальнейшем выполняются отдельными органами человеческого тела: легкими, кишечниками, почками и др.. В последние годы интерес к изучению плаценты вырос у большинства патологоанатомов, акушеров и педиатров, признавшими её истинную значимость [71, 77, 99, 100]. Существенное влияние на гармоничное развитие плода в утробе матери оказывает адекватное макроскопическое строение плацентарного комплекса. Как ни парадоксально, описания

плацентарной патологии у больных туберкулёзом, немногочисленны, хотя плацента, легко доступный для изучения орган, и его исследование является безопасным как для матери, так и для плода [2, 15, 22, 64].

Гистологически инфекцию распознают, обычно, по наличию воспаления. Клетки Кащенко-Гофбауэра являются фетальными макрофагами плаценты человека. Они присутствуют в строме ворсинок хориона на протяжении всей беременности, начиная с трех недель. Некоторые исследования доказали, что, помимо их функций контроля ремоделирования и дифференцировки ворсинок, и других, они играют важную роль при инфекции во время беременности. В доношенной плаценте клетки Кащенко-Гофбауэра обнаруживаются при повышении провоспалительных цитокинов – IL-6, MCP-1, IP-10 [16, 71, 99].

Выявленные исследователями случаи патологии плаценты при туберкулёзе описываются как плацентит с казеозными гранулемами ворсинок и децидуальной ткани, аналогичные туберкулёзным гранулёмам в других органах. Плацента при ТБ может иметь выраженные признаки специфического поражения, однако при этом передача микобактерии ТБ плоду практически не обнаруживается. Учёными описаны случаи поражения плаценты микобактериями туберкулёза, при которых, на фоне обилия кислотоустойчивых микобактерий, обнаружена острая абсцедирующая воспалительная реакция с миелопероксидазой, нейтрофилами и гистиоцитами, вызывающими острый villitis и intervillitis, медиированная врождённым иммунным ответом [63, 64, 69, 118, 122, 163].

Возникшие на фоне специфического процесса патологические изменения в плаценте обуславливают задержку развития плода. Морфологические особенности в плацентах больных активной формой туберкулёза органов дыхания (уменьшение среднего объёма плаценты, толщины и её морфологических гистоструктур) сопровождаются соответственным снижением средней массы тела новорожденных по сравнению со здоровыми беременными [63, 82, 129, 183].

Также имеется мнение, что инфекционные агенты потенциально могут нарушать плацентарный барьер, в результате чего инфекция может поражать плаценту, что является угрозой инфицирования плода. Trivedi N. et al. (2020) сообщают о случае туберкулёза плаценты, диагностированного гистологическим исследованием. Изменения характеризовались казеозными эпителиоидно-клеточными гранулёмами с гигантскими клетками Лангханса и кислотоустойчивыми бациллами при окраске по Цилю-Нильсону. Плацентарный туберкулёз выражался преимущественно нейтрофильной и гистиоцитарной реакцией в виде виллита и интервиллита, что можно отнести к проявлениям врождённого иммунного ответа, однако они в большей степени способствовали повреждению тканей, чем защите, что и привело к внутриутробной гибели плода, что обусловлено врожденным иммунным ответом, как показано в исследовании Trivedi [63]. В исследовании Shailendra V Mangnale и Ashwini S Mangnale (2018г.) казеозные поражения встречались в 66,66% случаев, при отсутствии таковых в контрольной здоровой группе, а увеличение синцитиальных узлов, фибриноидная дегенерация, стромальный фиброз и гипертрофические ворсинки наблюдались в 33,33% случаях, что было статистически незначимо выше, чем в контрольной группе, где их частота составила 8-11%. При прорыве казеозных поражений в амниотическую полость высок риск развития врождённой формы заболевания плода в результате аспирации его содержимого, о чём отмечают в своих работах об атипичном проявлении специфического процесса некоторые авторы [92, 99].

Довольно распространённым синдромом в акушерстве является плацентарная недостаточность (ПН) [11, 19]. Выявленные нарушения процессов ангиогенеза и дифференцировки ворсинок при ТБ лёгких, приводят к хронической ПН. Под влиянием инфекции снижается уровень компенсаторных процессов в плаценте, нарушается взаимосвязь в системе мать-плацента-плод, что клинически проявляется возникновением осложнений в развитии плода,

выраженность которых прямо пропорциональна распространённости и тяжести инфекционного процесса [10, 20, 36, 167].

Другие исследователи обнаружили нарушения васкуляризации ворсин плаценты, образование склерозированных и бессосудистых терминальных ворсин в плацентах родильниц с активным ТБ процессом в лёгких, что сопровождалось развитием ПН декомпенсированной стадии. При гипоксии плода количество терминальных ворсин в плаценте увеличивается. В плаценте появляются инфаркты, отложения фибрина, дефекты развития ворсинок, виллит, атероз спиральных артерий. Компенсаторные процессы не способны в полной мере поддержать трофику плода, что в конечном итоге приводит к ЗВУР [58, 62, 78, 103].

Ретроспективный анализ акушерских и перинатальных осложнений у беременных с туберкулёзом лёгких, проведенный Задорожным О. и соавт. (2018), показал прямую связь между степенью анемии и нарушениями функций плацентарного комплекса, задержкой роста плода и дисфункцией плаценты [45].

На основании вышеприведённых литературных данных, следует заключить, что изучение морфологических особенностей плацент у родильниц с ТБ остаётся актуальным как в теоретическом, так и в практическом плане.

1.3. Роль витамина Д в здоровье матери и плода при туберкулезе

С середины 1800-х и начала 1900-х годов, до эры антибиотиков, для лечения туберкулёза (ТБ) использовались жир печени трески, богатый витамином Д₃, и воздействие солнечного света. Исторические данные указывают на связь витамина Д с врожденным иммунитетом. Герр С и соавт. говорят, что уже почти два века назад британский учёный-врач Уильямс К. Дж. Б. (1849 г.) в своем исследовании отметил, что использование рыбьего жира в лечении туберкулёза, отметило «заметное и недвусмысленное улучшение» (у 206 из 234 больных) [168].

Роль витамина Д в обмене кальция в костях хорошо доказана. Открытие различных способов, которыми витамин Д модулирует специфические

иммунные реакции на инфекцию туберкулеза, привлекли внимание к возможности того, что низкий уровень витамина Д может способствовать прогрессированию заболевания туберкулезом. В последние годы было также признано, что витамин Д модулирует множество процессов и регуляторных систем, включая иммунитет и восстановление. Особенно часто низкий уровень витамина Д в венозной сыворотке выявляется у пациентов с заболеваниями легких. Распространённость дефицита выше у больных с внелёгочной формой по сравнению с лёгочной формой, что отмечается в перекрестном исследовании иранско-азарийской популяции изучения уровня витамина Д в сыворотке у пациентов с туберкулезом и сравнения их со здоровыми. Однако, статистической значимости в этой разнице не обнаружено ($p=0,397$) [46, 168, 205]. Напротив, результат метаанализа Сао Y et al. (2022г), включающего 2 исследования случай-контроль и 3 когортных исследований, показал, что риск развития активного туберкулёза у лиц с латентной туберкулёзной инфекцией (ЛТИ) не связан с уровнем витамина Д в крови, и его высокий уровень в сыворотке не является защитным фактором. Исследователи отмечают, что необходимы дальнейшие РКИ для изучения влияния витамина Д на активацию ЛТИ [185].

Наммани F et al. (2020г) было проведено исследование случай-контроль связи между дефицитом витамина Д и внелёгочным туберкулёзом, где были приведены убедительные доказательства (80% дефицита витамина Д в основной группе, против 37,7% - в группе контроля; $p<0,001$) роли его как независимого предиктора туберкулёза внелёгочной локализации. Iftikhar R. et al. (2013г) также отметил значительный дефицит витамина Д в основной группе исследования, более выраженный у женщин, людей с низким ИМТ, больных внелёгочным туберкулёзом и МЛУ-ТБ. Средний уровень витамина Д, в недавнем сравнительном исследовании Elsaifi S. и соавт., был значительно ниже у больных туберкулезом ($26,7 \pm 1,6$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой без туберкулеза ($117,3 \pm 3,2$ нг/мл; $P=0,0001$). Он намного ниже у женщин, лиц в возрасте 21–40 лет, особенно с дефицитом массы тела и сахарным диабетом (СД)

и у пациентов, инфицированных устойчивым к рифампицину штаммом, а также при низкой активности на свежем воздухе, недостаточном потреблении пищи, богатой витамином Д [66, 189, 164, 188, 145, 194].

Решетник Л.А. и соавт. (2017г) указывают, что витамин Д индуцирует синтез кателицидина - мощного антибактериального белка, вызывающего гибель микробной клетки за счёт повреждения клеточной мембраны микобактерии с образованием в ней кателицидиновых пор. В моноцитах с низким уровнем витамина Д наблюдалась более низкая индукция пептида кателицидина. Исследования показывают, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, связываясь с рецептором витамина Д (VDR), активирует передачу сигналов VDR и индуцирует ряд антимикробных реакций - индукция аутофагии, слияние фаголизосом, высвобождение и активация антимикробного пептида кателицидина, и уничтожение внутриклеточных микобактерий туберкулеза. [103, 187, 192]

О критериях обеспеченности витамином Д на сегодняшний день нет единого мнения [17, 41]. Мета-анализ нескольких рандомизированных контролируемых исследований эффективности приёма добавок витамина Д на исходы лечения туберкулёза, проведенный Zhang J и соавт. (2019г), доказал, что добавление витамина Д ускорило конверсию посева мокроты при множественной лекарственно-устойчивой форме туберкулёза (МЛУ-ТБ). Так, РКИ с участием 120 монгольских школьников, продемонстрировало снижение риска любой туберкулезной инфекции после приема препаратов витамина Д. Наряду с такими независимыми факторами как бытовой контакт со случаем латентного ТБ, воздействие табачного дыма в окружающей среде и пожилой возраст, дефицит витамина Д также является фактором риска развития инфекции. Витамин Д, в дополнение к его антимикобактериальной активности, также может оказывать поддержку иммунитета при лечении МЛУ-ТБ, однако механизмы его не изучались [142, 145, 191, 192, 199, 207].

Согласно данным Мальцевой Л.И. и соавт. (2019г), формирование в клетках головного мозга рецепторов к витамину Д (VDR) происходит уже на 20-

й неделе внутриутробного развития плода. Уровень витамина в крови у матери отражается на его уровне у плода и новорождённого, и составляет 50-80% от уровня 25(ОН)D в крови матери. Проведенные исследования по изучению уровня витамина Д в крови у матери и в пуповинной крови обнаружили, что в пуповинной крови он оказался существенно ниже [21, 28, 42, 76, 137, 153].

В результате исследований Мальцева С.В. и соавт. (2016г) получены высокодостоверные корреляции между низкими значениями 25(ОН) D и ранним началом ПЭ ($r=0,46$ $p<0,05$), высоким артериальным давлением ($r=0,68$ $p<0,01$), угрозой прерывания на ранних сроках беременности и ретрохориальной гематомой ($r=0,48$ $p<0,05$). [37, 47, 101, 153, 190].

Таким образом, до сих пор продолжается научная дискуссия о дополнительных «неклассических» эффектах витамина Д. Однако следует подчеркнуть, что метаанализы и РКИ подтверждают мнение о том, что добавление витамина Д может снизить риск некоторых неблагоприятных исходов беременности, как преэклампсия, гестационный диабет, низкая масса тела при рождении и преждевременные роды на сроке менее 37 недель [110, 146, 185, 186, 190].

Несмотря на наличие обширной научной литературы, посвящённой проблеме туберкулёза у беременности, существует множество нерешённых проблем, требующих дополнительных исследований по следующим причинам:

- отсутствие национальных исследовательских работ, посвящённых сравнительной оценке течения гестационного процесса и перинатальных исходов у больных туберкулёзом в сравнении со здоровыми беременными; влияния противотуберкулёзной терапии на гестационный процесс;
- недостаточности исследований и описаний плацентарной патологии у больных туберкулёзом;
- необходимости подробных руководящих принципов для врачей, работающих с беременными женщинами в борьбе с туберкулёзом.

Именно эти вопросы и станут центром внимания в планируемой научно-исследовательской работе, что делает её актуальной как в теоретическом, так и в практическом плане.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Дизайн и методы исследования

В период 2017-2022 годы было проведено наблюдательное проспективное когортное исследование в городе Душанбе. Объектом исследования явились 64: 43 беременных женщин, больных туберкулёзом разных форм (I), и 21 относительно здоровых беременных – группа сравнения (II), выявленные в центрах репродуктивного здоровья, туберкулезных диспансерах, а также родильных домах города. При изучении же клинико-лабораторных особенностей заболевания у беременных, основная группа разделена на подгруппы IA (ТБ, выявленный во время беременности) и IB (беременность, диагностированная на определённом этапе ПТТ). В том числе, с целью оценки эффективности алгоритма ведения беременных, женщины основной группы разделены на две подгруппы: Ia группа – 30 женщин, которым была проведена прегравидарная подготовка с использованием предложенных рекомендаций и алгоритма, и группа Ib – 21 беременная женщина, не прошедших прегравидарную подготовку, туберкулёз у которых диагностирован в разные триместры беременности (рис. 2.1).



Рисунок 2.1. - Дизайн исследования

Пациенты группы контроля были набраны путем «копия-пара», отобранные случайным образом примерно того же возраста, взятые на учет в тех же Центрах репродуктивного здоровья 3, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, и родившие, в последующем, в городских родильных домах 1, 2, ГМЦ им. Карима Ахмеда и НИИ АГиП.

Критерии включения в основную группу исследования:

1. Диагностированный туберкулёз во время беременности.
2. Выявление туберкулёзного процесса в первые 6 недель после родов.
3. Беременность, протекающая на фоне противотуберкулёзной терапии.

Критерии исключения:

1. Беременные женщины, завершившие лечение туберкулёза до наступления беременности.
2. Женщины с туберкулёзом, выявленные после 6 недель послеродового периода.
3. Наличие у беременных тяжёлой острой сопутствующей соматической патологии.

Выявляемость и диагностика туберкулёза осуществлялись по мере обращаемости и наличия жалоб у женщин в учреждениях ПМСП (30,9%), родильных домах (23,0%), туберкулёзном диспансере (38,4%) и стационаре (7,7%). Диагностика туберкулёза основывалась на бактериоскопии мазка мокроты (33,3%). В случае отсутствия бактериоскопического подтверждения болезни, диагноз основывался на оценке врачом рентгенографической картины (79,4%) и клинико-anamнестических данных. Также основным тестом для определения лекарственной чувствительности для туберкулёзных препаратов первого и второго ряда был экспресс-тест GeneXpert MTB/RIF, который позволяет выявлять *Mycobacterium tuberculosis* в течение 2-х часов и устойчивость к рифампицину, широко используемому противотуберкулёзному препарату [102].

Для постановки диагноза ТБ всем больным поведено клиничко-рентгенологическое и лабораторное обследование. Далее был начат краткосрочный курс противотуберкулёзной химиотерапии под непосредственным наблюдением (DOTS), в зависимости от чувствительности микобактерий к туберкулёзным химиопрепаратам первого и второго ряда, после получения информированного согласия на лечение.

Наряду с этим проведен анализ карт беременности, а также проспективное ведение беременных женщин, с целью сбора общей информации о пациенте, анамнеза жизни, репродуктивного анамнеза, анамнеза заболевания, а также наблюдения за течением беременности, родов и послеродового периода. Для оценки нутритивного статуса использован расчёт индекса массы тела и классификация ВОЗ, где недостаточная масса тела определена ниже 18,5 кг/м², норма - 18,5-24,9 кг/м², избыточная масса тела - 25,0-29,9 кг/м², ожирение - 30 кг/м² и более.

Далее женщинам проводились общепринятые лабораторные и дополнительные методы исследования, по результатам которых оценивалось состояние беременных в течение всей беременности (таблица 2.1):

Таблица 2.1. - Методы и объем исследований.

Название исследования	Количество обследованных	Место проведения исследования
Общий анализ крови	64	ЦРЗ
Биохимический анализ крови	64	ЦРЗ
Количественное определение 25-гидрокси-холекальциферола	16	Лаборатория «Диамед»
Общий анализ мочи	64	ЦРЗ
Гравидограмма	64	Городской родильный дом №1
Ультразвуковое исследование	51	Городской родильный дом №1

Название исследования	Количество обследованных	Место проведения исследования
Допплерометрия сосудов мать-плацента-плод	55	Городской родильный дом №1
Патоморфологическое исследование последа	26	Отделение морфологической диагностики опухолей НЦО РТ

Гравидограмма

Эффективным скрининговым тестом диагностики задержки внутриутробного развития плода является определение высоты стояния дна матки (ВДМ) беременной, с последующим заполнением гравидограммы (рисунок 1.2).

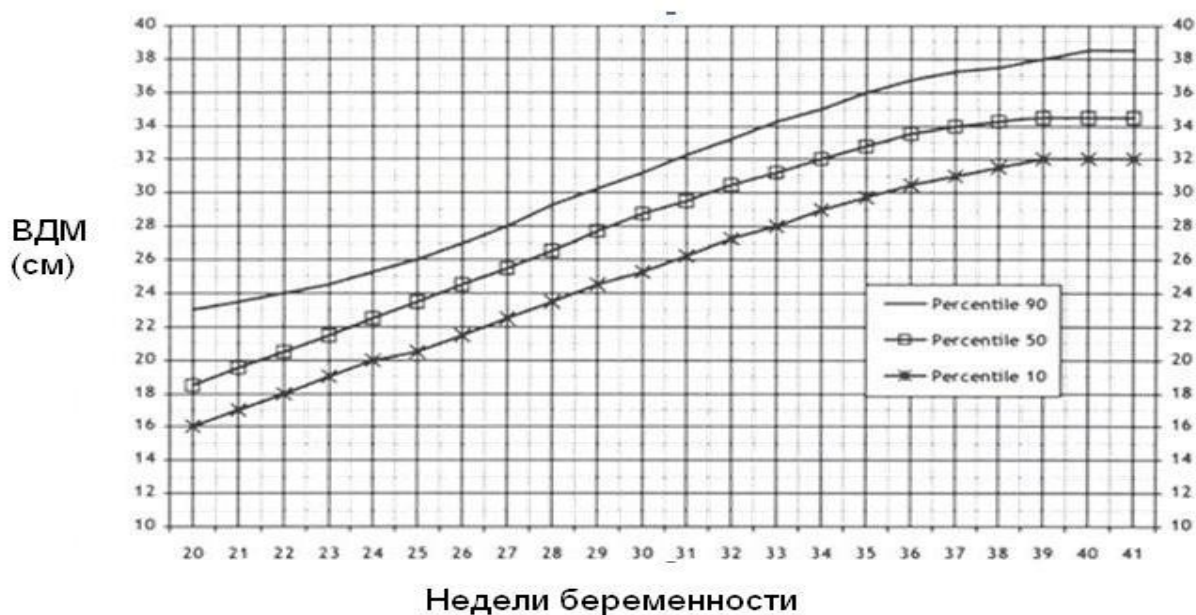


Рисунок 2.2. - Гравидограмма

Начиная с 18-20 недель гестации до родов у исследуемых групп женщин проводился замер ВДМ и ведение гравидограммы, согласно рекомендациям Национальных стандартов ведения беременности Республики Таджикистан (РТ).

Отклонение от этих показателей нормы свидетельствует, в основном, о задержке внутриутробного развития плода (ЗВУР), кроме того о маловодии и

других состояниях, и указывает на необходимость дополнительных исследований (рисунок 2.3).

Срок беременности, недели	ВДМ, см	Срок беременности, недели	ВДМ, см
8-9	8-9	26-27	25-28
10-11	10-11	28-29	26-31
12-13	10-11	30-31	29-32
14-15	12-13	32-33	31-33
16-17	14-19	34-35	32-33
18-19	16-21	36-37	32-37
20-21	18-24	38-39	35-38
22-23	21-25	40-41	34-35
24-25	23-27		

Рисунок 2.3. - Нормативные показатели ВДМ у здоровых беременных в зависимости от срока беременности

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование является самым информативным методом исследования, которое проводилось на аппарате УЗИ ALOCA 3500 CCD с доплеровским блоком. Исследование проводилось двухкратно – в 17-25 недель (ультразвуковой скрининг) и в 29-34 недели (ультразвуковое исследование с доплерометрией кровотока в системе «мать-плацента-плод») беременности. Изучались несоответствия массы плода с нормой, измерялись анатомические структуры плода (бипариетальный размер головки (БПР), окружность груди (ОГ), окружность живота (ОЖ), длина бедренной кости (ДБ)). Состояние плода – сердцебиение, положение, предлежание, наличие или отсутствие врожденных пороков развития (ВПР) плода. Оценка плаценты включала в себя определение локализации плаценты, её структуры, толщины, степени зрелости и наличия патологических изменений в ней. Также проводилась оценка состояния околоплодных вод – их количество, цвет. Кроме того, состояние миометрия матки – тонус, локализация и выраженность его гипертонуса. Все полученные данные сравнивались с показателями беременных здоровой группы.

Допплерометрическое исследование

Допплерометрическое изучение состояния маточно-плацентарного, фетоплацентарного и плодового кровотока проводилось в сроки с 29 по 30-34 акушерских недель в маточных артериях и артерии пуповины плода. Оценивали маточно-плацентарный кровоток, плодово-плацентарный кровоток и кровоток в артериях пуповины. Функция маточно-плацентарно-плодового кровотока оценивалась путем изучения кривых скоростей кровотока (КСК) в артериях пуповины (АП) и в правой/левой маточных артериях (МА).

Патоморфологическое исследование плацент

Макро- и микроскопическое исследования последов проводились в отделении патоморфологии и иммуногистохимии опухолей человека Республиканского онкологического научного центра. Исследованию подверглись 26 последа, из которых 15 последов основной группы и 11 последов группы здоровых женщин.

Проводился осмотр плацент, взвешивание и определение объёма методом водоизмещения. Из 8 участков центральных и периферических зон плаценты забирались биоптаты, и изготавливались парафиновые срезы для микроскопического исследования (методика Милованова АП и соавт., 1999). Изучение гистологических срезов и их патоморфологическое описание проводились при помощи микроскопа Olympus CX-21 с оптической системой UIS2 (Universal Infinity Optical System).

В ходе проведения исследования оценивались особенности пуповины (характер прикрепления, наличие узлов, тромбов); состояние плаценты: объём межворсинчатого пространства, степень зрелости ворсин хориона (количество капилляров, наличие синцитиокапиллярных мембран), наличие инволютивно-дистрофических изменений (отложений фибриноида, появления афункциональных участков ворсин, фокусов дистрофического кальциноза, фиброз и гиалиноз сосудов хориальной пластинки), компенсаторных реакций (ангиоматоз, наличие синтициальных узлов), микрососудистые расстройства

(кровоизлияния в строме ворсин, в межворсинчатом пространстве, тромбозы и инфаркты) и воспалительные изменения (децидуит, хориоамнионит). Выраженность плацентарной недостаточности оценивалась согласно классификации Колобова ВА и соавт. (2011).

Все пациентки дали информированное согласие на проведение патогистологического исследования последов.

Определение 25-гидрокси-холекальциферола (25ОН витамин D) в сыворотке крови методом ИФА

Помимо всех вышеназванных методов исследования, также одним из значимых моментов в нашем исследовании заняло определение статуса витамина Д у беременных женщин сравниваемых групп, путем количественного определения 25-гидрокси-холекальциферола (25(ОН)D) в венозной сыворотке крови методом ИФА. 25(ОН)D ИФА - тест для твердофазного иммуноферментного анализа, основанный на принципе конкурентного связывания.

Образцы крови для исследования у беременных женщин были собраны у недавно диагностированных пациентов с легочным ТБ с положительным результатом мазка и у контрольной группы беременных, натошак из локтевой вены в отдельные пробирки с денатурирующим буфером для извлечения анализа.

Обеспеченность витамином Д оценивали согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2016 г.). Адекватный уровень 25(ОН)-витамина Д₃ в сыворотке – 30–150 нг/мл, недостаток витамина Д – 20-30 нг/мл, дефицит – 10-20 нг/мл, 10 нг/мл и ниже – выраженный (тяжелый) дефицит витамина [17, 41].

Кроме того учитывали уровень жизни, характер питания, потребление препаратов витамина Д, путём опроса и сбора анамнеза. Установлено, что раннее беременными как основной, так и группы сравнения, не употреблялись какие-либо препараты витамина Д.

2.2. Материалы исследования

Медицинская документация, подтверждающая наблюдение и лечение пациенток: индивидуальные анкеты, специально подготовленные для исследования, содержащие данные ведения и наблюдения беременных, медицинские карты стационарных больных (учетная форма 003/у), выписки предшествующих этапов лечения, рентгенологические данные, медицинские карты амбулаторных больных (учетная форма 025/у), обменные карты (учетная форма № 113/у); истории родов (учетная форма № 096/у).

Статистический анализ. Полученные данные были обработаны на ПК с применением прикладных статистических пакетов IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, USA) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Количественные показатели были приведены в виде среднего значения и его стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), а качественные показатели в виде частоты или долей (%). Для множественных сравнений количественных показателей применяли критерий Крускала-Уоллиса, а в качестве post-hoc анализа и для сравнения парных значений – критерий Манна-Уитни. Сравнение качественных показателей проводили по критерию χ^2 , и в тех случаях, когда хоть в одном поле 4-х полной таблицы значение оказывалось менее 10, применяли поправку Йетса. Для определения факторов влияния анализ проводили с помощью отношения шансов (Odds ratio – OR) с определением 95% доверительного интервала. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $\alpha=0,05$.

Глава 3. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с туберкулёзом

3.1. Медико-социальные особенности беременных женщин, больных туберкулезом

За указанный период времени под наблюдением находилось 64 беременных женщин. С целью выполнения задач исследования беременные разделены на две группы. Из них в состав I группы (основной) вошли 43 беременных с туберкулёзом различной формы и локализации, а в состав II группы (сравнения) – относительно здоровые беременные.

Туберкулёз был диагностирован в первом триместре беременности у 7 (16,2%) женщин, во втором – у 8 (18,6%), в третьем – у 2 (4,7%), у 22 (51,2%) женщин до беременности, которые забеременели на фоне противотуберкулёзной терапии (ПТТ), а в раннем послеродовом периоде выявлен у 4 (9,3%) родильниц (рисунок 3.1).

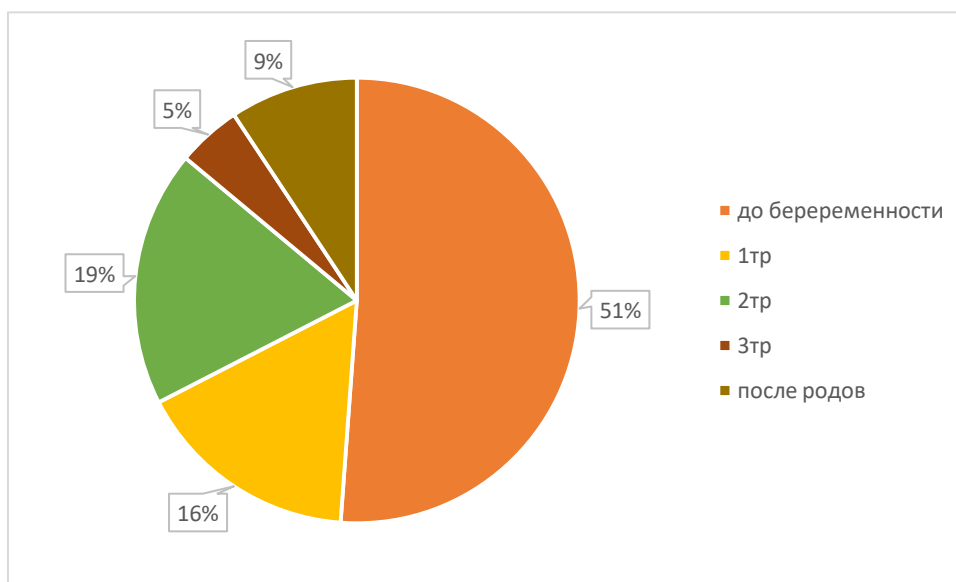


Рисунок 3.1. - Время выявления туберкулёза (периоды гестации)

В таблице 3.1 приведено распределение беременных по клиническим формам туберкулёза, которое показало, что ведущее место занимает туберкулёз легких (ЛТБ) (58,1%), а именно инфильтративная его форма (46,6%). Реже были

выявлены другие формы: кавернозный (2,3%), диссеминированный – (4,6%), плеврит (18,6%), лимфатических узлов (14,0%) и мягких тканей (2,3%).

Таблица 3.1. - Структура клинических форм туберкулёза у исследуемой группы беременных (n, %)

Форма заболевания	Группа I (n=43)	
	Число	%
Туберкулёз легких:	25	58,1
- инфильтративный	20	46,6
- очаговый	2	4,6
- диссеминированный	2	4,6
- кавернозный	1	2,3
Внелёгочный туберкулёз, в том числе:	15	34,9
- плеврит	8	18,6
- туберкулёз лимфатических узлов	6	14,0
- туберкулез мягких тканей	1	2,3
Сочетанный:	3	7,0
- абдоминальный/легочный	2	4,6
- панувеит/легочный	1	2,3
Впервые выявленный	37	86,0
Повторный	6	14,0
Осложнённый	9	20,9

Первичный эпизод болезни был диагностирован у 37 (86,0%) беременных женщин, у 7 (14,0%) – заболевание развилось вторично. В преобладающем большинстве случаев - у 36 (83,7%) женщин была чувствительная к основным противотуберкулёзным препаратам (ПТП) форма, в 7 (16,3%) случаях выявлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ-ТБ).

Также наблюдались случаи присоединения вторичной туберкулёзной инфекции у людей с иммунодефицитными состояниями (ТБ+ВИЧ), что составило 4,6% беременных от общего числа наблюдаемых. 6 (14,0%) больных с внелегочным туберкулёзом (ВЛТБ) входили в классификацию туберкулеза лимфатических узлов, а у 8 (18,6%) больных поражённым участком была плевра (рисунок 3.2).

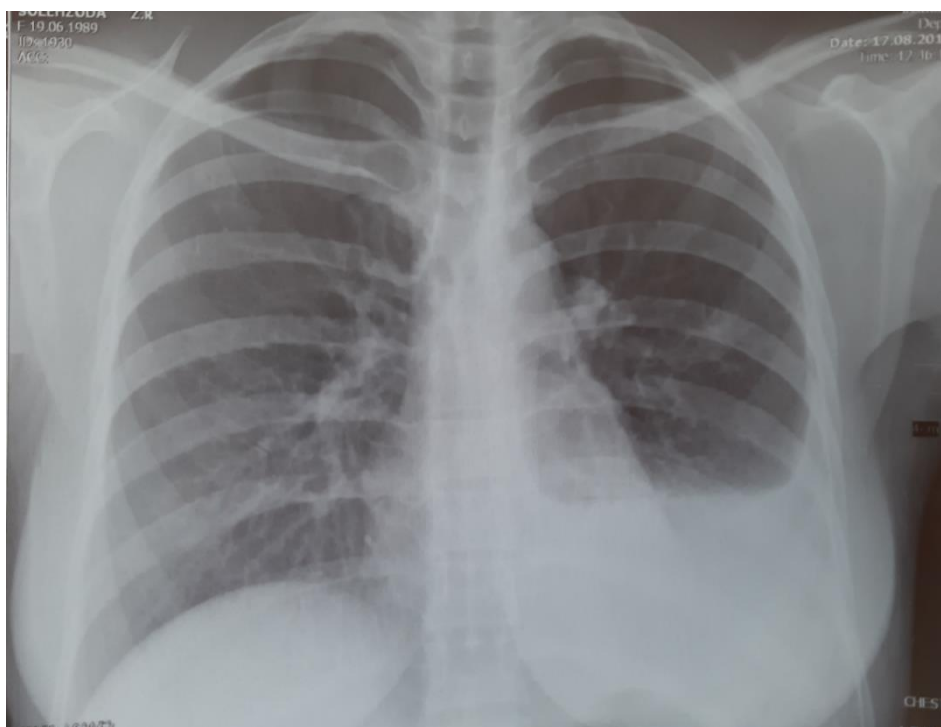


Рисунок 3.2. - Беременная З., 15 недель. Плеврит туберкулёзной этиологии слева, осложненный гидротораксом, МБТ (-), Rif-чувствительный

4 (9,6%) случая ВЛТБ, входящие в категорию «другие», имели поражение различных локализаций, включая абдоминальный и другие (рисунок 3.3).

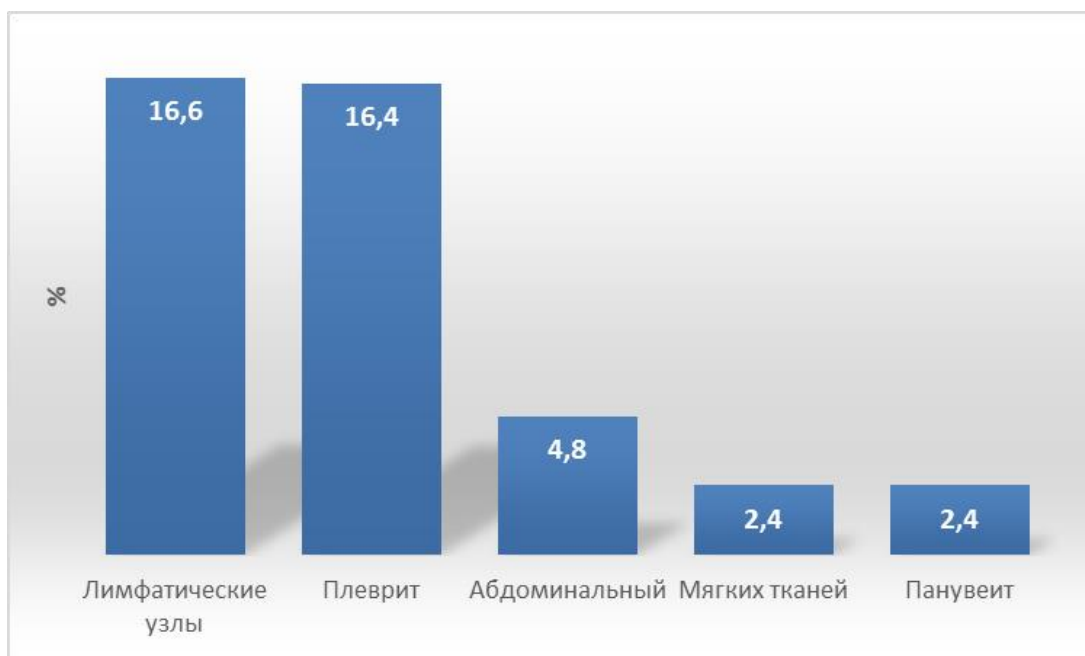


Рисунок 3.3. - Распределение пациентов с внелегочным туберкулезом по локализации поражения (%)

Как указано на рисунке 3.4, заболевание чаще выявлялось в районах города, охваченных патронажем ЦРЗ 3 и 14 – по 8(18,6%) случаев, далее ЦРЗ 9 (11,6%) и 11 – 9,3%, а в остальных регионах города выявлено от 1 до 3-х случаев заболевания.

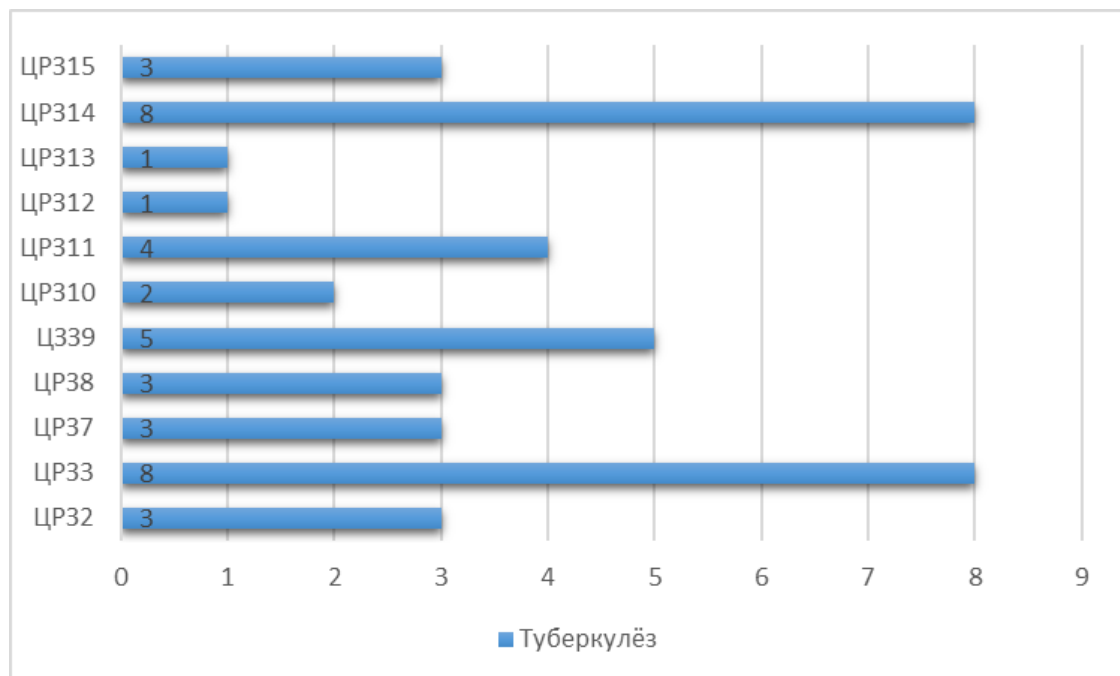


Рисунок 3.4. - Частота выявленных случаев заболевания по Центрам репродуктивного здоровья

В результате анализа полученных данных было отмечено, что возраст беременных колебался от 20 до 44 лет. Средний возраст беременных основной группы был равен $27,4 \pm 5,7$ лет, а группы сравнения – $24,4 \pm 3,5$ лет ($p > 0,05$ ($U = 319,0$; $Z = 1,89$)).

Среди 43 пациентов традиционно преобладали женщины активного репродуктивного возраста – 38 сл. (88,3%), позднего репродуктивного возраста составило 5 сл. (11,6 %) беременных, в том числе 1 была в возрасте 44 лет. В группе же здоровых женщин все беременные (100%) находились в периоде активного репродуктивного возраста - от 19 до 33 лет.

На рисунке 3.5 представлены данные распределения возраста женщин в зависимости от формы заболевания, где было четко отмечено, что туберкулез легких (ЛТБ) чаще был выявлен у женщин с 25 до 34-х лет, а внелёгочный

туберкулёз (ВЛТБ) в наиболее ранние годы активного репродуктивного возраста до 24-х лет (рисунок 3.5):

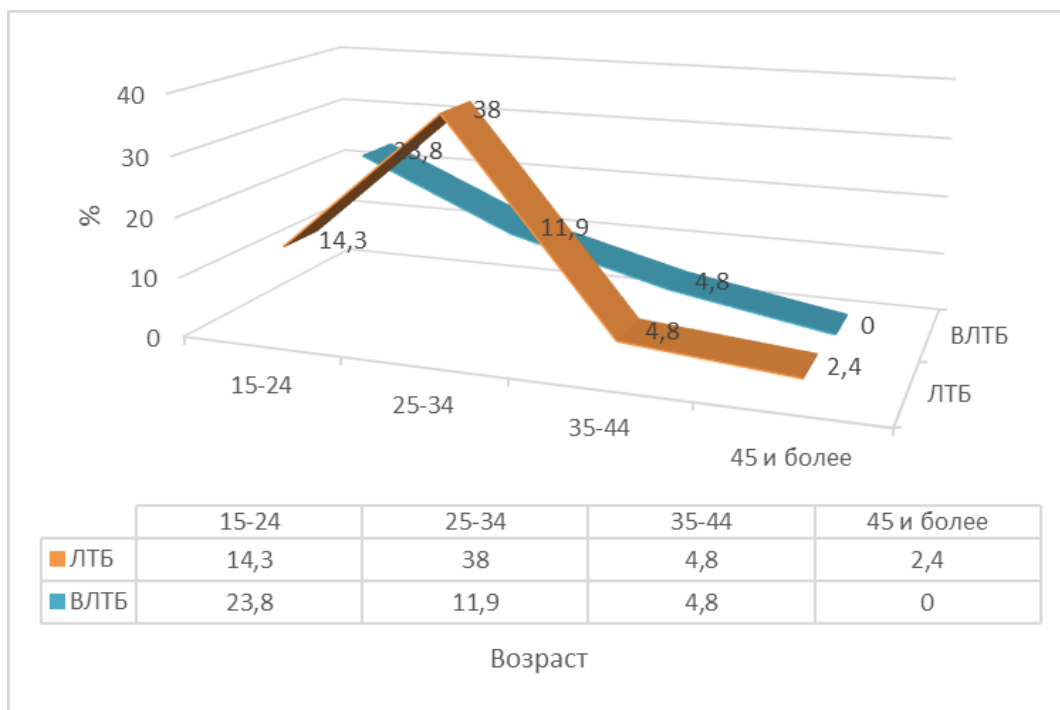


Рисунок 3.5. - Возрастное распределение ЛТБ и ВЛТБ форм среди больных туберкулёзом

Как показано в таблице 3.2, безработных среди женщин было 26 (60,5%), рабочих (садовник, дворник, уборщица, официант) – 7 (16,3%), служащих (медсестра, менеджер, артист, преподаватель, работник банка, учащаяся) – 7 (16,3%). Среди 43 (100%) больных беременных 6 (14,0%) являлись трудовыми мигрантами, что является довольно высоким показателем, т.к. значительную часть от общего населения республики представляют собой трудовые мигранты [35, 164].

По уровню образованности среди больных преобладали женщины со средним образованием – 28 (65,1%). У 4 (9,3%) женщин было начальное образование, а высшее лишь у 7 (16,3%) женщин, что было статистически значимо меньше по сравнению со здоровой группой беременных, где высшим образованием обладали 9 (42,9%) женщин ($p=0,046$ ($X^2 = 3,99$)).

3 (7,0%) выявленных больных беременных явились сельскими жителями, остальные – городскими 40 (93,0%) (табл. 3.2):

Таблица 3.2. - Социальный статус беременных исследуемых групп (абс, %)

Показатели	Группа I 43(100%)	Группа II 21(100%)	p*
	n (%)	n (%)	
Место и условия проживания			
Город	40(93,0)	21(100,0)	
Село	3(7,0)	-	
Малообеспеченная	24(55,8)	3(14,3)	=0,004 ($\chi^2=8,35$)
Средний достаток	19(44,2)	18(85,7)	=0,004 ($\chi^2=8,35$)
Социальный статус			
Безработные (домохозяйки)	26(60,5)	13(61,9)	>0,05 (=0,03)
Мигранты	6(14,0)	-	
Рабочие (дворник, уборщица, официант, садовник)	7(16,3)	-	
Служащие (преподаватель, менеджер, медсестра)	7(16,3)	6(28,6)	>0,05 ($\chi^2=0,67$)
Учащиеся	3(7,0)	2(9,5)	>0,05 ($\chi^2=0,02$)

* Примечание: p - статистическая значимость различий показателей (по критерию χ^2 с поправкой Йетса).

Значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель, представлены на рисунке 3.6. На рисунке 3.6 представлена характеристика каждого из вышеуказанных факторов, влияющих на развитие заболевания.

Согласно представленному графику, такие факторы как средний достаток, социальная занятость (служащие), высшее образование препятствуют развитию заболевания. Низкий достаток, низкое и среднее образование, а также безработица являлись существенными факторами, способствующими развитию ТБ (p =0,004).

На график не удалось поместить такой фактор как низкий достаток, т.к. OR =7,579 и верхняя граница для 95% ДИ =29,600:

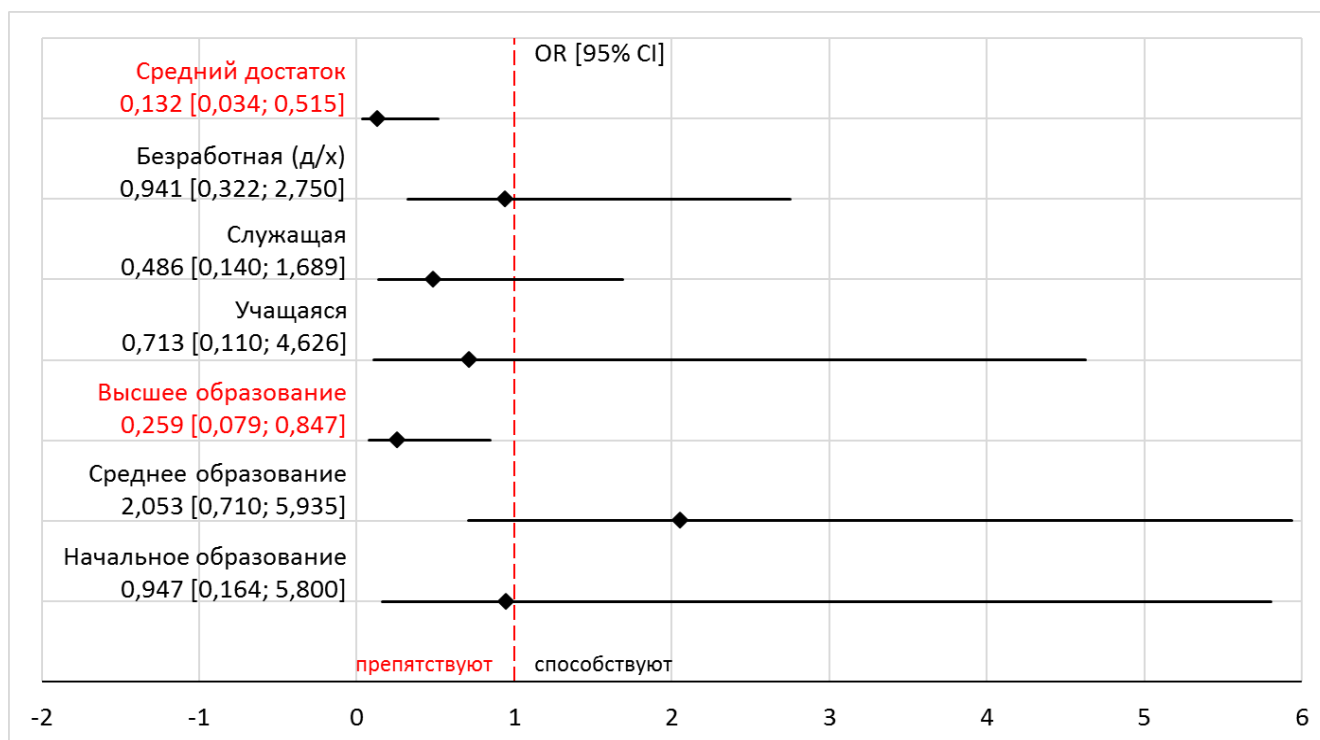


Рисунок 3.6. - Оценка отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов с риском развития туберкулёза

Средний индекс массы тела составил $21,2 \pm 4,2 \text{ кг/м}^2$ у беременных основной группы, что было статистически значимо ниже ($p=0,003$ ($U = 249,0$; $Z = -2,89$)), чем в группе здоровых беременных - $23,3 \pm 3,0 \text{ кг/м}^2$, хоть и находился в пределах нормативных значений (таблица 3.2).

Распределяя значения индекса массы тела женщин сравниваемых групп при взятии на учёт, получены следующие данные: дефицит массы тела ($< 18,9 \text{ кг/м}^2$) у 12 (27,9%) I группы, что статистически значимо отличалось от группы сравнения - 4,8% ($p=0,043$ ($\chi^2=3,35$)). Нормальная масса ($19,0-24,9 \text{ кг/м}^2$) – у 24 (55,8%) и 61,9%, избыточная масса тела ($25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$) также имеют статистически значимое различие между группами ($p=0,048$ ($\chi^2=3,05$)) - 5 (11,6%) и 7 (33,7%) соответственно.

Лишь у двоих беременных основной группы установлено ожирение 1ст (4,7%) (рисунок 3.7):

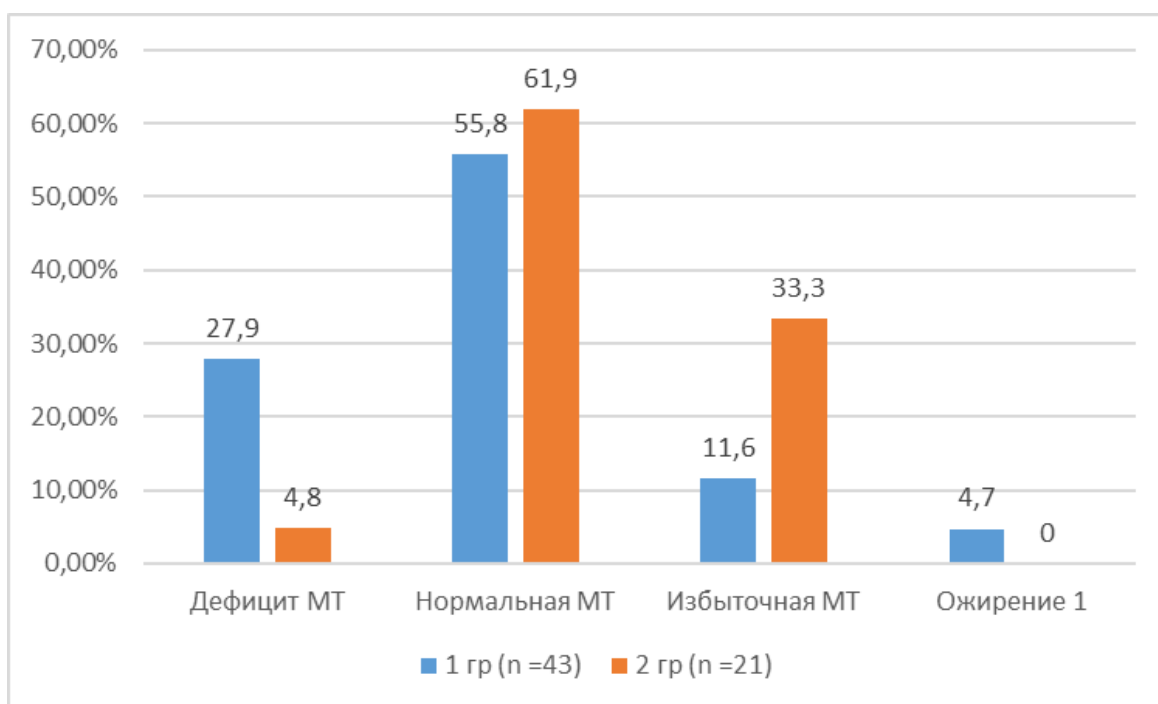


Рисунок 3.7. - Показатели индекса массы тела у беременных исследуемых групп

Следует отметить, что при изучении средней массы тела беременных на этапе антенатального наблюдения проведено сравнение общей прибавки массы тела за беременность (таблица 3.3):

Таблица 3.3. - Росто-весовые показатели беременных исследуемых групп (M±m)

Показатели	I группа N (%) 43(100%)	II группа N (%) 21 (100%)	p*
	M±m	M±m	
Средний рост, см	160,2±0,96	160,5±0,91	>0,05 (U =422,5; Z =0,41)
Средний вес в начале беременности, кг	53,9±9,7	58,4±8,5	=0,015 (U =282,5; Z =-2,41)
Средний вес в конце беременности, кг	65,3±9,0	72,8±8,4	<0,001 (U =173,0; Z =-3,98)
Средняя прибавка за беременность, кг	11,0±0,7	14,3±1,0	=0,012 (U =277,5; Z =-2,49)
Индекс массы тела, кг	21,2±4,2	23,3±3,0	=0,003 (U =249,0; Z =-2,89)

*Примечание: p - статистическая значимость различий предикторов между группами (p<0,05) (по критерию Манна-Уитни)

Выявлены статистически значимые различия массы в начале ($p=0,015$), составляющей $53,9\pm 9,7$ кг и $58,4\pm 8,5$ кг соответственно, и конце беременности - $65,3\pm 9,0$ кг и $72,8\pm 8,4$ кг ($p<0,001$) соответственно. Общая прибавка массы тела за беременность в группе женщин с туберкулёзом и в группе сравнения составила $11,0\pm 0,7$ кг и $14,3\pm 1,0$ соответственно ($p=0,012$).

При сравнении среднего роста у женщин сопоставимых групп статистически значимых различий не выявлено (табл. 3.3).

Из перенесенных и сопутствующих соматических заболеваний у больных туберкулёзом беременных отмечались наиболее часто ОРИ (97,7%), ЙДЗ (32,6%), хронический тонзиллит (16,3%), пиелонефрит (41,9%), МКБ (11,6%) (рис. 3.8).

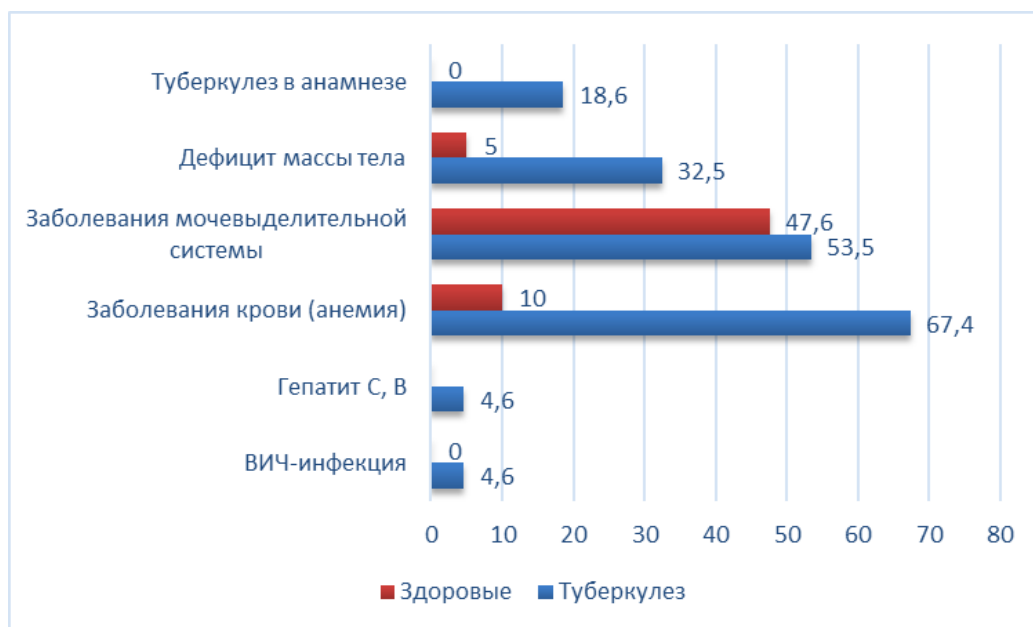


Рисунок 3.8. - Соматический анамнез исследуемых групп женщин (%)

Заслуживают внимания перенесенные пневмонии в 4,7% случаев и перенесенный туберкулёз в анамнезе, который наблюдался у 8 (18,6%) женщин основной группы (таблица 3.4). Установленные перенесенные заболевания при сравнительном анализе хотя были больше в основной группе, не выявили статистическую значимость ($p>0,05$).

Таблица 3.4. - Структура перенесенных заболеваний в исследуемых группах, абс. (%)

Перенесенные заболевания	Группа I n=43		Группа II n=21		p
	n	%	n	%	
ОРИ	42	97,7	20	95,2	>0,05; X ² =0,06
Грипп	31	72,1	19	90,5	>0,05; X ² =1,82
Пневмония	2	4,7	-	-	
ЙДЗ	14	32,6	7	33,3	>0,05; X ² =0,05
Тонзиллит	7	16,3	3	14,3	>0,05; X ² =0,03
Анемии	29	67,4	6	28,6	=0,008; X ² =7,11
Пиелонефрит	18	41,9	10	47,6	>0,05; X ² =0,19
МКБ	5	11,6	-	-	
Гепатит А	5	11,6	1	4,8	>0,05; X ² =0,18
Гепатит В, С	2	4,7	-	-	
Воспалительные заболевания ЖКТ	3	7,0	1	4,8	>0,05; X ² =0,04
Варикозная болезнь	4	9,2	-	-	
Туберкулёз	8	18,6	-	-	
ОСА(инвалидность)	2	4,6	-	-	
Оперативные вмешательства на различных органах и тканях	13	30,2	-	-	

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей (по критерию X² с поправкой Йетса)

В группе здоровых женщин основными перенесенными заболеваниями явились ОРИ (95,2%), ЙДЗ (33,3%), воспалительные заболевания мочевыделительной системы (47,6%) и ЖКТ (4,8%), а также инфекционные заболевания – тонзиллит (14,3%), гепатит А (4,8%).

Обнаружено статистически значимое ($p=0,008$; $X^2=7,11$) преобладание беременных, перенесших анемию различной тяжести в анамнезе у 29 (67,4%) в группе беременных, страдающих туберкулёзом, и 6 (28,6%) группы сравнения, что является предрасполагающим к возникновению заболевания фактором.

Также важным моментом наблюдения явилось то, что среди выявленных ТБ беременных – 8 (18,6%) случаев заболевания были повторно диагностированными, а остальные впервые выявленными (рисунок 3.9).

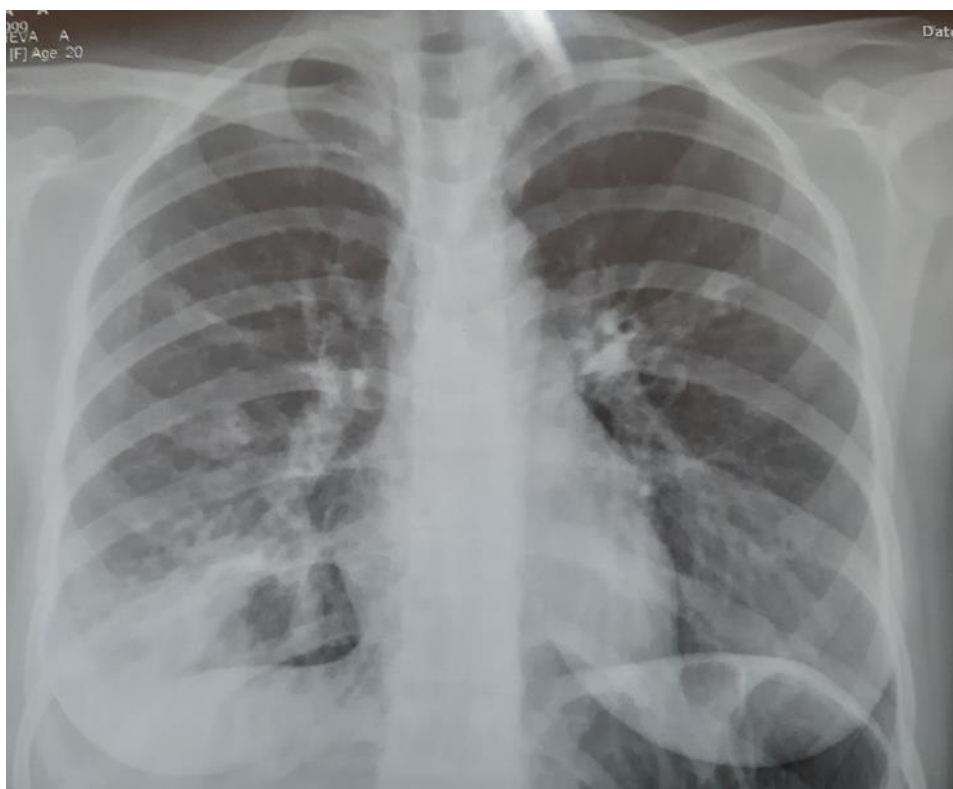


Рисунок 3.9. - Рентгенограмма повторнобеременной Т., 20 лет, беременность 12 недель. Инфильтративный туберкулёз легких в стадии распада БК (-) Gen. Exert (+) Rif-чув.

ВИЧ-ассоциированный туберкулёз, как сопутствующее заболевание, был у 2 (4,7%) беременных из общего количества выявленных больных. Было отмечено, что это довольно высокий показатель, в сравнении с данными обзора Национального стратегического плана по защите населения от туберкулёза на 2015-2020гг (1,6%) (табл. 3.5). Объяснением может служить увеличение масштаба клинического скрининга людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), на ТБ за последние годы [35].

Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний в исследуемых группах, представленный в нижеследующей таблице 3.6, выявил более отягощенный соматический анамнез в группе беременных с туберкулёзом, среди которых наблюдались патология щитовидной железы (32,6% и 23,8% в группах соответственно), неврастения (9,3% и 4,8% соответственно), заболевания ЖКТ (7,0% и 4,8% в группах). Хроническое воспаление почек, как наиболее частое сопутствующее соматическое заболевание, диагностировано как в основной

(41,9%), так и в группе сравнения (33,3%), напротив, гестационный пиелонефрит (14,0%) выявлен лишь в группе женщин, страдающих туберкулёзом (таблица 3.5).

Таблица 3.5. - Структура сопутствующих заболеваний в исследуемых группах, абс. (%)

Заболевание	Группа 1 (n =43)		Группа 2 (n =21)		p
	n	%	n	%	
Анемия	35	81,4	3	14,3	<0,001; X ² =23,64
Пролапс митрального клапана	1	2,3	-	-	
Артериальная гипотония	8	18,6	-	-	
Варикозная болезнь	2	4,7	-	-	
Хронический бронхит	1	2,3	-	-	
Пиелонефрит гестационный	6	14,0	-	-	
Пиелонефрит хронический	18	41,9	7	33,3	>0,05; X ² =0,06
Киста почек	2	4,7	-	-	
Гастродуоденит	3	7,0	1	4,8	>0,05; X ² =0,06
Реактивный панкреатит	2	4,7	-	-	
Энтероколит	5	11,6	-	-	
ЙДЗ	14	32,6	5	23,8	>0,05; X ² =0,06
Дефицит массы тела	18	41,9	1	4,8	=0,006; X ² =7,61
Гиперчувствит. к препаратам	2	4,7	-	-	
Неврастения	4	9,3	1	4,8	>0,05; X ² =0,06
Миопия	1	2,3	-	-	
ВИЧ	2	4,7	-	-	
Гепатит В, С	2	4,7	-	-	
Артроз	-	-	1	4,8	
Инвалидность	2	4,7	-	-	

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей (по критерию X² с поправкой Йетса)

Такая патология, как анемия и дефицит массы тела статистически значимо чаще сопутствовали женщинам, страдающим туберкулёзом, чем в группе женщин без туберкулёза. Анемия разной степени тяжести диагностирована в первой группе у 35 (81,4%) женщин из 43, а во второй группе – у 3 (14,3%) беременных ($p < 0,001$; $X^2 = 23,64$). Дефицит массы тела наблюдался в 18 (41,9%) и 1 (4,8%) случаях соответственно группам ($p = 0,006$; $X^2 = 7,61$).

У женщин основной группы также выявлена такая патология как артериальная гипотония (18,6%), функциональные пороки сердца (2,3%), вирусные гепатиты (4,7%), ВИЧ (4,7%), инвалидность (4,7%), заболевания ЖКТ (11,6%), хронические заболевания органов дыхания (2,3%) и многие другие, представленные в таблице 3.6, отягощающие течение основного заболевания и влияющие на исход беременности.

Из гинекологического анамнеза выяснилось, что средний возраст menarche – $14,3 \pm 1,5$ и $14,6 \pm 1,2$ лет в группах соответственно ($p > 0,05$ ($U = 384,0$; $Z = -0,99$)). Медиана возраста начала половой жизни явилась 20,0 [18,0; 23,0] лет в основной группе, и 21,0 [19,0; 22,0] в группе здоровых беременных, где значимость также не была выявлена ($p > 0,05$ ($U = 411,5$; $Z = -0,57$)).

У большинства женщин исследуемых групп менструальный цикл протекал по нормопонирующему типу (83,7% и 81,0% соответственно группам) - $p > 0,05$; $\chi^2 = 0,01$, а у остальных (16,3% и 19,0% соответственно) женщин цикл был атипичным. Значимых нарушений менструального цикла не было выявлено (рисунок 3.10).

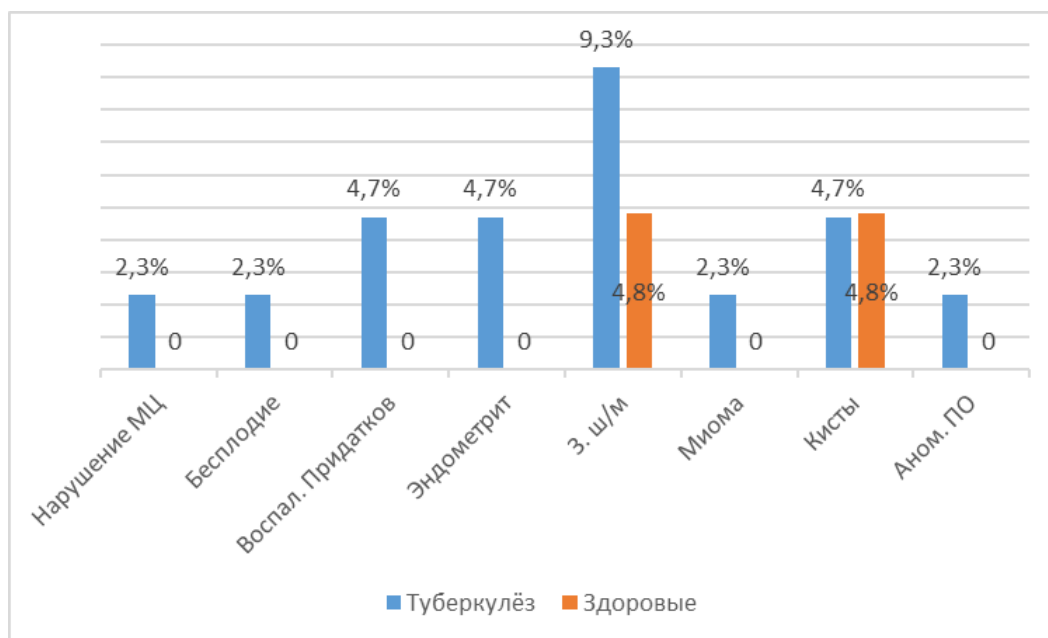


Рисунок 3.10. - Структура гинекологических заболеваний.

Согласно рисунку 3.10, среди заболеваний репродуктивной системы сравниваемых групп чаще имели место фоновые заболевания шейки матки -

9,3% и 4,8% соответственно ($p>0,05$; $X^2 = 0,02$). А воспалительные заболевания репродуктивных органов (9,4%) и бесплодие (2,3%) выявлены лишь у женщин, страдающих туберкулёзом. Из опухолевидных заболеваний отмечены один случай миомы (в I группе) и кисты яичников в обеих группах женщин – 4,7% и 4,8% соответственно ($p>0,05$; $X^2 = 0,37$) (рисунок 3.10).

Проводя анализ данных контрацептивного анамнеза у женщин основной группы установлено, что 27 (62,8%) женщин не предохранялись от нежелательной беременности. Лишь 9 (20,9%) женщин в анамнезе использовали внутриматочные контрацептивы и 12 (27,9%) – барьерные методы контрацепции (мужские презервативы). В группе здоровых беременных также отмечена низкая осведомлённость женщин о методах планирования семьи, так как только 4 (19,0%) использовали тот или иной метод контрацепции.

Сведения о репродуктивном анамнезе исследуемых групп беременных приведены ниже в таблице 3.6. У 6 (13,9%) беременных в анамнезе было оперативное родоразрешение, а у 86,1% - роды в анамнезе были естественными. Акушерский анамнез был отягощён у 19 (44,4%) беременных теми или иными причинами, а в группе здоровых женщин – у 6 (28,6%).

Отмечалась высокая частота невынашивания беременности в группе беременных с туберкулёзом. Лидировали самопроизвольные выкидыши (20,9%) как однократные, так и привычные; искусственное прерывание беременности (27,9%) и замершая беременность (4,7%).

Основными же формами репродуктивных потерь в группе сравнения были самопроизвольный выкидыш (9,5%) и замершая беременность (9,5%) (таблица 3.6).

В группе здоровых беременных большинство женщин также явились повторнобеременными (66,6%). Повторнородящих беременных было 21 (48,8%) и 11 (52,4%) в группах соответственно. Основная группа отличалась большим количеством многорожавших женщин (14,0%), чем в группе сравнения (4,8%), хотя статистическую значимость данные показатели не выявили.

Таблица 3.6. - Сравнительная характеристика репродуктивного анамнеза основной группы (n, (%))

Акушерский анамнез	Группа I n=43		Группа II n=21		p
	n	%	n	%	
Беременность:					
Первая	16	37,2	7	33,3	>0,05 (X2 =0,07)
Повторная	27	62,8	14	66,6	>0,05 (X2 =0,04)
Роды:					
Первые	16	37,2	9	42,9	>0,05 (X2 =0,03)*
Повторные	21	48,8	11	52,4	>0,05 (X2 =0,07)
МногOROжавшие	6	14,0	1	4,8	>0,05 (X2 =0,46)*
Отягощенный акушерский анамнез	19	44,2	6	28,6	>0,05; X2=0,86
Самопроизвольный выкидыш	9	20,9	2	9,5	>0,05; X2 =0,61
Неразвивающаяся беременность	2	4,7	2	9,5	>0,05; X2 =0,04
Медикаментозное прерывание беременности	5	11,6	1	4,8	>0,05; X2 =0,18
Вакуум аспирации	6	14,0	1	4,8	>0,05; X2 =0,46
Аборт медицинский до 12 недель	7	16,3	-	-	-
Кесарево сечение	6	13,9	-	-	-
Мертворождение	1	2,3	-	-	-
Преждевременные роды	2	4,7	2	9,5	>0,05; X2 =0,04
Запоздалые роды	1	2,3	-	-	-
Неонатальная смертность	3	7,3	-	-	-

*Примечание: p - статистическая значимость различий показателей (по критерию X2; * - с поправкой Йетса).*

Паритет женщин сравниваемых групп имел статистически не значимое различие ($p > 0,05$), хотя многорожавших в основной группе было значительно больше (14,0%), чем в группе женщин, не болеющих туберкулёзом (II группа – 4,8%). 16 (37,2%) женщин среди наблюдаемых беременных, больных туберкулёзом, были первобеременные, а остальные 27 (62,8%) женщин – повторнобеременные (рисунок 3.11).

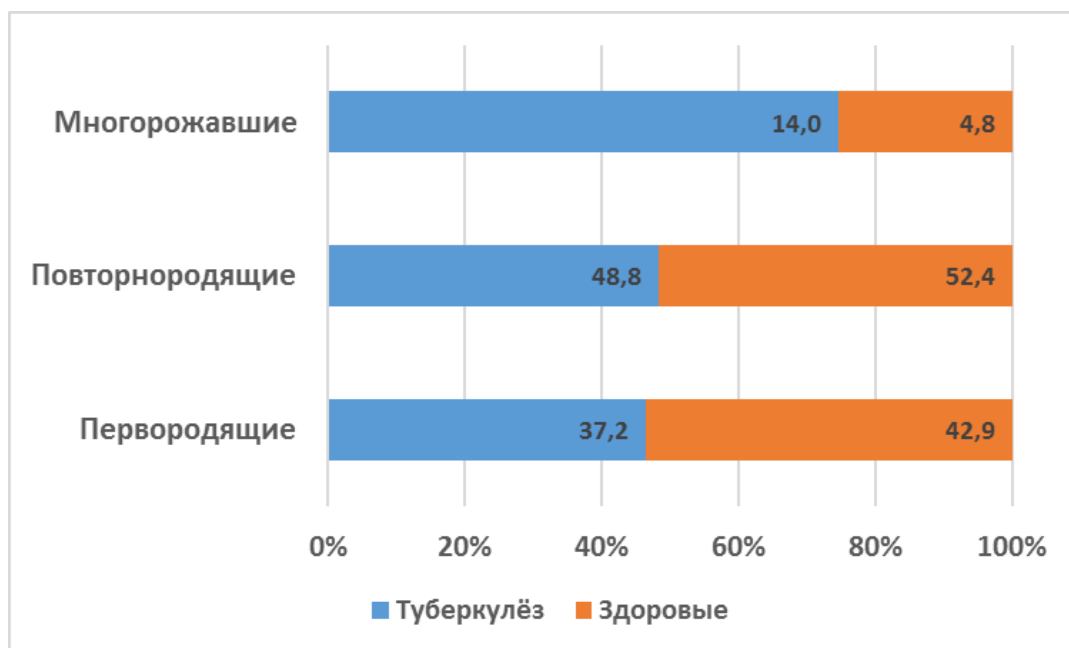


Рисунок 3.11. - Паритет исследуемого контингента

Таким образом, полученные результаты исследования позволили описать медико-социальный портрет беременной женщины, страдающей туберкулёзом. Беременная с туберкулёзом – это чаще всего женщина (городская жительница) активного репродуктивного возраста, повторно- и многорожавшая, имеющая дефицит массы тела, с высокой частотой репродуктивных потерь в анамнезе, с наличием двух и более очагов сопутствующей экстрагенитальной и генитальной, в частности – анемии, ВИЧ, с перенесенным туберкулёзом в анамнезе, а также патологии шейки матки и воспалительные заболевания органов малого таза, отягощающих состояние здоровья уязвимой социальной группы населения (малообразованная, безработная, мигрант и т.д.).

3.2. Клинико-лабораторные аспекты туберкулёза у беременных женщин с учётом времени выявления

Для описания клинических и лабораторных особенностей туберкулёза у беременных, женщины основной группы разделены на подгруппы: 21 (48,8%) случай, выявлен во время беременности (IA подгруппа) и 22 (51,2%) – выявленных незадолго до её наступления (IB подгруппа).

Основную долю составляли лёгочные формы туберкулёза – 52,4% и 59,1% соответственно подгруппам. В подгруппе Ia основной легочной формой явился

инфильтративный ТБ (90,9%), и один случай диссеминированного (9,1%), а в подгруппе ИБ – инфильтративный (69,2%), также выявлены очаговая (15,4%), кавернозная и диссеминированная формы ($p > 0,05$ ($\chi^2 = 0,20 - 0,64$)). Структура клинических форм заболевания представлена в таблице 3.7:

Таблица 3.7. - Структура клинических форм туберкулёза

Форма	1пгр (n =21)	2пгр (n =22)	P
Лёгочная	11(52,4%)	13(59,1%)	$>0,05$ ($\chi^2 = 0,20$)
Инфильтративная	10(90,9%)	9(69,2%)	$>0,05$ ($\chi^2 = 0,64$)
Очаговая	-	2(15,4%)	
Диссеминированная	1(9,1%)	1(4,55%)	$>0,05$ ($\chi^2 = 0,38$)
Кавернозная	-	1(4,55%)	
Внелёгочная	9(42,8%)	7(31,8%)	$>0,05$ ($\chi^2 = 0,19$)
Плеврит (от 100%)	5(55,6%)	4(57,1%)	$>0,05$ ($\chi^2 = 0,20$)
Лимфатические узлы	3(33,3%)	3(42,9%)	$>0,05$ ($\chi^2 = 0,02$)
Мягкие ткани	1(11,1%)	-	
Сочетанная	1(4,8%)	2(9,1%)	$>0,05$ ($\chi^2 = 0,00$)
Абдом./Инфильтративная	1(4,8%)	1(50,0%)	
Панувеит/Инфильтративная	-	1(50,0%)	

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между подгруппами (по критерию χ^2 с поправкой Йетса).

Длительность заболевания до диагностирования составила $54,1 \pm 84,9$ дней у женщин подгруппы IA, выявленных во время беременности, и $72,6 \pm 153,3$ дней в подгруппе IB женщин, заразившихся до наступившей беременности ($p < 0,001$ ($\chi^2 = 9,54$)).

57,15% женщин из IA подгруппы беременных находились в удовлетворительном состоянии на момент диагностики ТБ, а женщины, заболевшие до наступления беременности (IB) чувствовали себя удовлетворительно в 45,45% случаев, что явилось статистически незначимым показателем ($p > 0,05$ ($\chi^2 = 0,21$)).

На диаграмме представлено состояние женщин сравниваемых подгрупп на момент диагностики туберкулёза (рис. 3.12). Среднетяжелое состояние наблюдалось чаще в группе женщин второй подгруппы – у 10 (45,45%) беременных, чем в первой – 8 (38,1%) ($p > 0,05$ ($\chi^2 = 0,03$)).

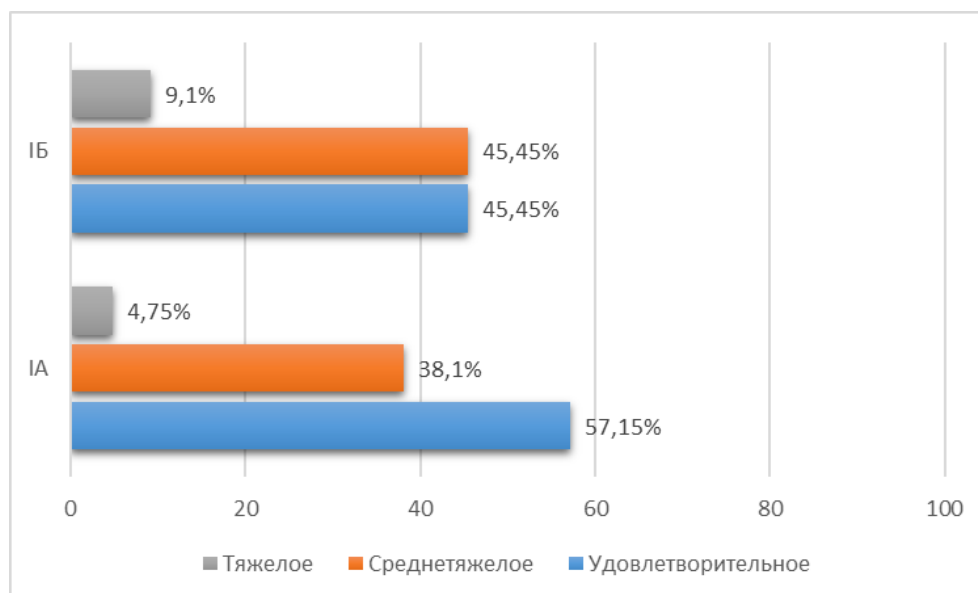


Рисунок 3.12. - Общее состояние женщин в подгруппах на момент диагностики заболевания (%)

В двое чаще в тяжелом состоянии на момент диагностики заболевания находились женщины, выявленные до беременности (IB подгруппы) - 4,75% и 9,1% соответственно, хотя статистически значимого различия данный показатель не выявил ($p > 0,05$ ($\chi^2 = 0,00$)). 57,155% женщин из IA подгруппы беременных находились в удовлетворительном состоянии при выявлении ТБ, а женщины, заболевшие до наступления беременности (IB) чувствовали себя удовлетворительно в 45,45% случаев ($p > 0,05$ ($\chi^2 = 0,21$)).

Каждая третья (27,9% - 12/43) больная женщина обеих подгрупп находилась в семейном контакте с больными туберкулёзом людьми, из них каждая третья - 7 (31,8%) больных из подгруппы IB, против 5 (23,8%) – каждая четвертая беременная из группы IA беременных, что при сравнительном анализе между подгруппами не выявило статистически значимую разницу ($p > 0,05$ ($\chi^2 = 0,06$)).

При сравнении значений чувствительности к ПТП у беременных с туберкулёзом, было установлено статистически значимо большее количество чувствительных форм заболевания в IA подгруппе ($p = 0,046$ ($\chi^2 = 2,99$)) – 20 (95,2%) и 16 (72,7%) соответственно подгруппам.

Клинические проявления туберкулеза у беременных в сравниваемых группах особо не отличались (таблица 3.8):

Таблица 3.8. - Клиническое течение туберкулёза в сравниваемых подгруппах (n, %)

Симптомы	Группа основная				p
	Подгруппа IA (n =21)		Подгруппа IB (n =22)		
	n	%	n	%	
Кашель	9	42,9	16	72,7	=0,047 ($\chi^2 =3,94$)
Повышение температуры тела	13	61,9	13	59,1	>0,05 ($\chi^2 =0,02$)
Одышка	13	61,9	13	59,1	>0,05 ($\chi^2 =0,02$)
Боль локальная	16	76,2	17	77,3	>0,05 ($\chi^2 =0,08$)
Кровохарканье	2	9,5	-	-	
Потеря массы тела	9	42,9	16	72,7	=0,047 ($\chi^2 =3,94$)
Симптомы интоксикации	19	90,4	19	86,7	>0,05 ($\chi^2 =0,00$)
Потоотделение	10	47,6	14	63,6	>0,05 ($\chi^2 =0,56$)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между подгруппами (по критерию χ^2 с поправкой Йетса)

Наиболее частыми симптомами были симптомы общей интоксикации, как недомогание и слабость - 90,4% и 86,7% в подгруппах соответственно ($p > 0,05$ ($\chi^2 = 0,00$)).

У женщин, заболевших до беременности, статистически значимо проявлялся кашель ($p = 0,047$ ($\chi^2 = 3,94$)), по сравнению с беременными больными (42,9% и 72,7% соответственно подгруппам). Одышка отягощала заболевание у каждой второй женщины как в первой, так и второй подгруппе (61,9% и 59,1% соответственно), локальная боль (76,2% и 77,3% соответственно), субфебрильная температура (61,9% и 59,1%), не имеющие статистически значимого различия при статистическом сравнительном анализе ($p > 0,05$ ($\chi^2 = 0,02-0,08$)). Кровохарканье – как симптом деструкции лёгочной ткани наблюдалось в 9,5% случаев, только в первой подгруппе.

Достоверно значимое различие в потере общей массы тела обнаружено при сравнении средних значений в подгруппах, где при заболевании,

диагностированном во время беременности, обнаружена меньшая его потеря, чем до беременности (42,9% и 72,7% соответственно подгруппам) ($p=0,047$ ($\chi^2=3,94$)). Следовательно, заболевание, выявленное во время беременности, протекает тяжелее, чем выявленное вне беременности.

Всего в исследованной когорте зарегистрировано 2 случая ВИЧ-инфицированных беременных женщин во ІВ подгруппе (4,7%), у которых имелись лёгочная и сочетанная формы туберкулёза.

Среди беременных ІА подгруппы у 20 (95,2%) больных выявлена чувствительная к основным препаратам форма, что имело статистически значимое различие при сравнении в подгруппах ($p=0,046$ ($\chi^2=2,99$)). Лишь у одной беременной был туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). В подгруппе женщин ІВ, заразившихся до беременности, чувствительная к основным препаратам форма была в 16 (72,7%) случаях, и по 13,6% на МЛУ. Кроме того, выявлена и форма с широким спектром лекарственной устойчивости (ШЛУ) к противотуберкулезным препаратам (рисунок 3.13).

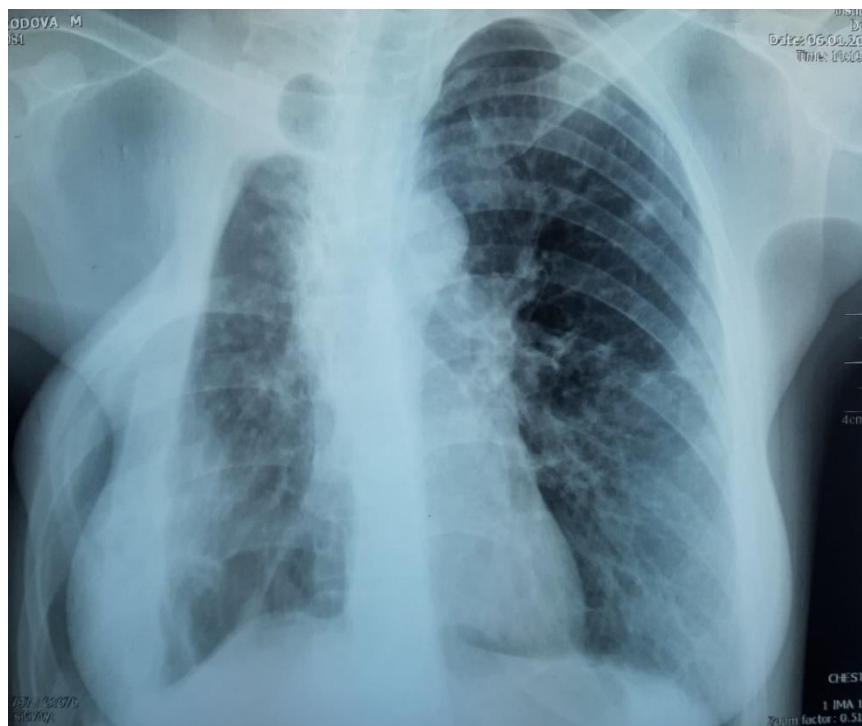


Рисунок 3.13. - Больная Ш. Кавернозный туберкулёз правого лёгкого, осложненный пневмотораксом, ШЛУ форма. Состояние после правосторонней торакомышечной пластики (удаления 6 ребер)

В качестве примера ШЛУ формы туберкулёза приводим рентгенологический снимок больной с кавернозной формой ТБ легких, наступившего до беременности, однако отягощающего течение как основного заболевания, так и течение гестации (рисунок 3.13). Больной проведена торакомышечная пластика, удаление ребер грудной клетки с целью декомпрессии легкого.

Из результатов общего анализа крови видно, что средние показатели гемоглобина у беременных обеих подгрупп при сравнении статистически не значимы ($p > 0,05$), однако ниже - у женщин, заразившихся туберкулёзом во время беременности ($100,3 \pm 19,7(4,3)$ г/л). Сравнительные изменения показателей красной крови представлены в таблице 3.9:

Таблица 3.9. - Медиана показателей общего анализа крови в исследуемых группах

Основные показатели	Группа основная (M±m)		Группа контроля (M±m)	p
	IA	IB		
Эритроциты (млн.)	3,4±0,4	3,5±0,3 $p_1 > 0,05$	3,9±0,3 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,002$	<0,001 (df =2; H =15,8)
Гемоглобин (г/л)	100,3±19,7	106,6±10,8 $p_1 > 0,05$	117,1±5,8 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001 (df =2; H =20,4)
Тромбоциты (тыс.)	228,0±31,6	238,8±34,4	249,2±19,6	>0,05 (df =2; H =5,9)
СОЭ (мм/ч)	23,7±7,0	18,0±6,8 $p_1 = 0,019$	18,4±5,6 $p_1 = 0,027$ $p_2 > 0,05$	=0,009 (df =2; H =9,5)
Лейкоциты (тыс.)	7,9±1,3	7,9±1,3	8,4±1,3	>0,05 (df =2; H =2,8)
Лимфоциты (%)	21,8±6,0	21,7±4,3	22,3±4,9	>0,05 (df =2; H =0,6)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллеса); post-hoc: p1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с показателями группы IA; p2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с показателями группы IB (post-hoc по Манну-Уитни)

В 1Б подгруппе среднее значение гемоглобина составляло $106,6 \pm 10,8(2,3)$ г/л, где статистически значимого различия между подгруппами не выявлено. У здоровой группы беременных он составил $117,1 \pm 5,8(1,3)$ г/л. Однако, при сравнении значений гемоглобина по сравнению с показателями 1А и при сравнении показателей между группами, статистически значимо гемоглобин был ниже у женщин с туберкулёзом ($p < 0,001(df=2; N=20,4)$), а именно, с диагностированным во время беременности ($p_1 < 0,001$).

Количество клеток красной крови также оказалось статистически не значимо выше в основной 1А подгруппе – 3,5 млн., против 3,2 млн. в 1Б подгруппе сравнения и 4,0 млн. в группе контроля.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) статистически значимо ниже в группе здоровых беременных и в подгруппе женщин 1Б ($p_1 = 0,027$), и варьировала от 15 до 55 мм/ч, в среднем составляя $23,7 \pm 7,0(1,5)$ мм/ч в 1А подгруппе, во 1Б подгруппе колебалась от 5 до 41 мм/ч, при среднем значении $18,0 \pm 6,8(1,4)$ мм/ч. В группе контроля среднее значение СОЭ составило $18,4 \pm 5,6(1,2)$ мм/ч. Показатели СОЭ между всеми группами также выявили статистически значимое различие ($p = 0,009(df = 2; N = 9,5)$).

Далее был проведен анализ биохимических параметров крови у беременных, представленный в таблице 3.11. Изменения обнаружены в показателях общего белка крови у беременных основной 1А подгруппы. Среднее его значение составило $56,9 \pm 8,3$ г/л, что является ниже пороговых значений (65-85 г/л). В подгруппе 1Б уровень общего белка крови также оказался относительно низким, но был более приближен к нижним границам нормы ($62,1 \pm 12,3$ г/л). Сравнение показателей в подгруппах не выявило достоверного различия ($p_1 > 0,05$). Статистически значимое различие показателей общего белка крови выявлено при сравнении показателей здоровой группы ($65,7 \pm 4,0$ г/л) с подгруппой 1А ($p_1 = 0,003$), а также показателей между всеми группами ($p = 0,004(df = 2; N = 10,8)$).

Согласно данным таблицы 3.10, показатели ферментов АЛаТ и АСаТ были в пределах нормы у большинства женщин обеих групп. В основной группе значения АЛаТ варьировали до 64 Ед/л, в группе сравнения – до 54 Ед/л. Среднее значение АСаТ оказалось немного выше у женщин 1 подгруппы (28,1±17,0 Ед/л против 26,5±13,1 ЕД/л во 2й подгруппе) (>0,05(df =2; Н=5,0)), а значения АЛаТ, также, превалировали в основной 1 подгруппе (>0,05(df =2; Н=2,6)).

В средних значениях мочевины и креатинина крови у беременных обеих подгрупп не выявлены отклонения от показателей нормы, но показатели немного превышали значения группы здоровых беременных (таблица 3.10).

Таблица 3.10. - Средние значения показателей биохимического анализа крови в исследуемых группах (M±m)

Основные показатели	Группа основная		Группа сравнения	p
	Подгруппа IA	Подгруппа IB		
Общий белок (г/л)	56,9±8,3	62,1±12,3 p ₁ >0,05	65,7±4,0 p ₁ =0,003 p ₂ >0,05	=0,004 (df =2; Н=10,8)
Билирубин (ммоль/л)	16,8±5,6	16,6±3,7	16,7±1,9	>0,05 (df =2; Н=0,2)
Фибрин	14,5±1,5	14,1±1,2	14,4±1,4	>0,05 (df =2; Н=1,0)
Фибриноген	336,3±54,9	313,6±29,1	311,5±45,7	>0,05 (df =2; Н=1,6)
Мочевина (ммоль/л)	4,9±1,4	4,9±1,4	4,6±1,0	>0,05 (df =2; Н=0,8)
Креатинин (моль/л)	77,5±14,9	72,5±13,6	69,6±9,1	>0,05 (df =2; Н=3,9)
Сахар (ммоль/л)	5,3±1,1	4,8±0,5	4,9±0,6	>0,05 (df =2; Н =3,3)
АЛаТ (Ед/л)	28,0±15,1	26,0±13,8	20,9±5,3	>0,05 (df =2; Н=2,6)
АСаТ (Ед/л)	28,1±17,0	26,5±13,1	19,8±5,4	>0,05 (df =2; Н=5,0)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллеса); post-hoc: p₁ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с показателями группы IA; p₂ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с показателями группы IB (post-hoc по Манну-Уитни)

Изучение общего анализа мочи выявило лейкоцитоз в основной группе женщин - $9,9 \pm 3,4$ тыс. в подгруппе 1А, и $10,5 \pm 5,1$ тыс. во 1Б подгруппе женщин. У здоровых беременных показатели лейкоцитов мочи были ниже ($7,6 \pm 3,5$ (0,8) тыс.), однако статистически значимого различия при сравнении показателей в группах не выявлено ($p > 0,05$ (df = 2; N = 5,1)) (таблица 3.11).

Таблица 3.11. - Средние значения показателей общего анализа мочи в исследуемых группах (M±SD(SE))

Показатели	IA группа (n=21)	IB группа (n =22)	II Группа (n =21)	p
Белок	$0,049 \pm 0,015$	$0,074 \pm 0,11$	$0,060 \pm 0,07$	$>0,05$ (df =2; N =2,4)
Удельный вес	$1017,5 \pm 5,3$	$1019,3 \pm 9,2$	$1049,4 \pm 99,6$	$>0,05$ (df =2; N =1,1)
Лейкоциты	$9,9 \pm 3,4$	$10,5 \pm 5,1$	$7,6 \pm 3,5$	$>0,05$ (df =2; N =5,1)
Эритроциты	$2,5 \pm 3,2$	$2,0 \pm 2,2$	$1,3 \pm 1,8$	$>0,05$ (df =2; N =2,6)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллеса); post-hoc: 0.

Медиана цилиндрурии ($32,6\%$ в группе с туберкулёзом и $90,5\%$ в здоровой группе, $p=0,033$; $X^2=4,54$) и содержание осадка ($23,3\%$ и $66,7\%$ соответственно группам, $p=0,011$; $X^2=6,47$) в моче статистически преобладали у здоровых женщин, в отличие от женщин с туберкулёзом. Следует отметить определённую закономерность динамики изменения цилиндрурии и осадка в общем анализе мочи (рисунок 3.14.):

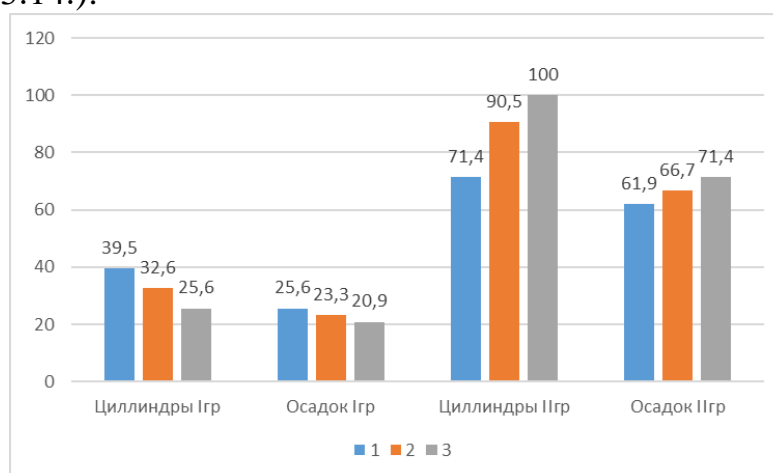


Рисунок 3.14. - Содержание цилиндров и осадка в общем анализе мочи исследуемых в динамике

У беременных женщин с туберкулёзом отмечалась обратная зависимость динамики уровня цилиндров и солей мочи с увеличением гестационного срока, а у здоровых женщин отмечалась прямая зависимость между уровнем лейкоцитов мочи и сроком гестации.

Статус витамина Д определяется концентрацией 25-гидроксивитамина Д (кальцидиол) в сыворотке крови у 14 беременных женщин (8 (57,2%) женщин основной группы и 6 (42,8%) – группы сравнения) иммуноферментным методом. Обеспеченность витамином Д оценивали согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2016 г.): адекватный уровень – 30–150 нг/мл, недостаток – 20-30 нг/мл, дефицит – 10-20 нг/мл, 10 нг/мл и ниже – выраженный дефицит витамина [17].

По полученным результатам было обнаружено, что у беременных женщин с туберкулёзом был обнаружен существенно низкий уровень витамина Д ($7,8 \pm 8,7$ нг/мл), составляя от 3,0 до 30,7 нг/мл. У беременных контрольной группы концентрация кальцидиола варьировала от 3,0 до 53,7 нг/мл (таблица 3.12):

Таблица 3.12. - Статус витамина Д (25(OH)D) в исследуемых группах (M±m)

Переменная	Туберкулёз n=8	Здоровые n=6	p-значение
Материнская кровь (нг/мл)	7,8±8,7	17,24±18,6	>0,05 (df =2; H=1,8)
Летний забор крови (нг/мл)	10,53±2,1	28,6±10,2	>0,05 (df =2; H =1,0)
Min	3,0	3,0	
Max	30,7	53,7	>0,05 (df =2; H =1,6)

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию Манна-Уитни)

Следует отметить, что в среднем он был низким у здоровых беременных в том числе — $17,24 \pm 18,6$ нг/мл, немного превышая показатели основной группы,

что принято, как дефицит содержания витамина Д, согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2016 г.).

Низкое содержание витамина Д плазмы крови в исследуемых группах беременных объясняется тем, что забор крови у большинства женщин (57,2%) проводился в осенне-зимний период времени. Средние значения уровня витамина D у беременных, обследованных в весенне-летний период, составили $10,53 \pm 13,5$ нг/мл и $28,6 \pm 21,7$ нг/мл в группах соответственно. Следует учитывать и тот факт, что по этническому происхождению, большинство жителей региона имеют смуглый оттенок кожи, что снижает нормальный синтез витамина в коже (рисунок 3.15):

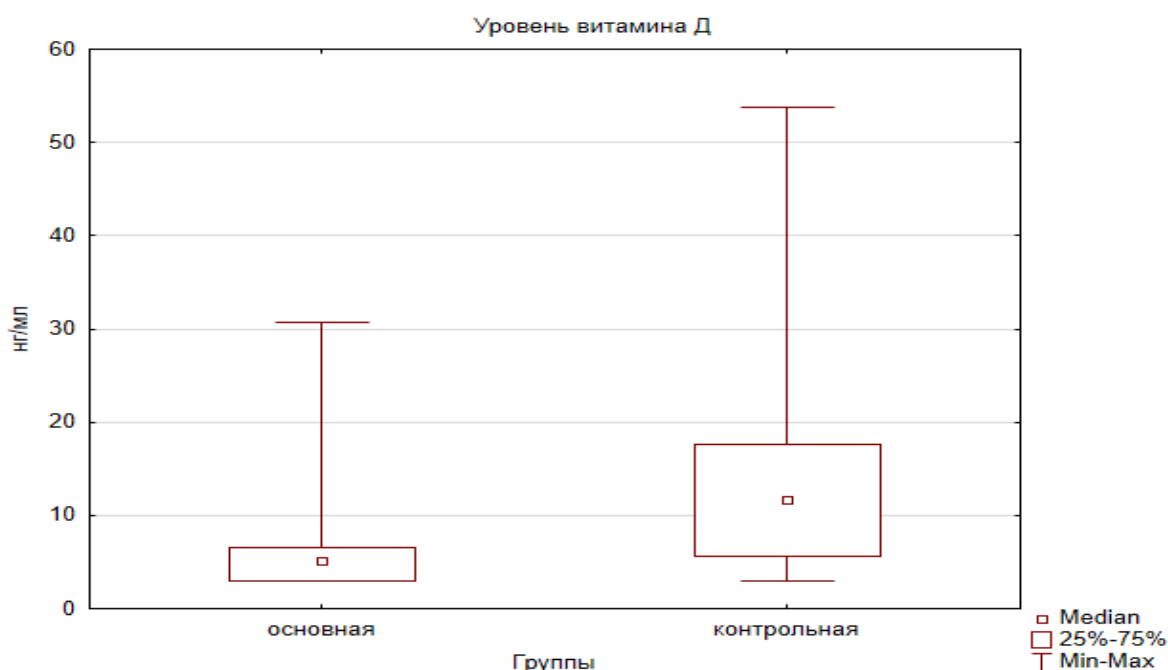


Рисунок 3.15. - Уровень витамина Д у женщин исследуемых групп

Также в силу религиозных убеждений женщины Востока носят закрытый тип одежды, что тоже является фактором риска авитаминоза Д.

Следовательно, выявленный выраженный дефицит витамина Д ($7,8 \pm 8,7$ нг/мл) у женщин с туберкулёзом обязывает включить в обследование определение его статуса в крови, помимо остальных методов исследования, а также провести своевременную коррекцию для усовершенствования терапии основного заболевания и улучшения его исходов. Кроме того, учитывая

недостаток витамина Д и в группе здоровых беременных, следует проводить обследование на авитаминоз Д в прегравидарном и гравидарном периоде у женщин с фактором риска по дефициту витамина, с последующей его профилактикой и лечением, для улучшения материнских и перинатальных исходов.

Терапия туберкулёза проводилась согласно рекомендованной стратегии ВОЗ - по программе DOTS (короткий курс лечения под непосредственным наблюдением) [115]. Принципы терапии основывались на тяжести течения процесса, обширности поражения, а также приверженности пациентов к лечению. В среднем, фаза интенсивной терапии в основной подгруппе длилась $78,1 \pm 25$ дней, составляя в среднем от 56 до 112 дней. В подгруппе сравнения она длилась $90,5 \pm 48,5$ дней, при колебании от 60 до 246 дней. Такая разница между сравниваемыми группами объясняется наличием устойчивых форм заболевания во IB группе, что требует более длительного лечения.

Терапия в обеих подгруппах оказалась эффективной - в 94,4% случаев женщины успешно окончили терапию, лишь в 2 (4,65%) случаях наблюдений процесс перешел в устойчивую форму из-за плохой приверженности беременных к лечению. Однако исходом терапии во всех случаях заболевания явилась диспансеризация 1А с последующим выздоровлением.

3.3. Особенности течения беременности, родов и раннего послеродового периода у женщин с туберкулёзом

Течение беременности, родов и перинатальные исходы изучались у 43 беременных с туберкулезом (основная группа) и 21 относительно здоровых беременных, не страдающих специфическим процессом (группа сравнения).

Абсолютное большинство наблюдаемых женщин стояли на диспансерном учете по беременности в Городских центрах здоровья г. Душанбе. В основной группе исследуемых ранняя явка отмечена у 34 (79,1%) беременных, а в группе здоровых беременных она превышала на 62,7% (85,7%) (таблица 3.13):

Таблица 3.13. - Срок постановки на учет по беременности исследуемых групп женщин

Срок беременности при постановке на учёт	Основная группа n=43		Группа сравнения n=21		p
	n	%	n	%	
0-5 недель	2	4,7	-	-	
6-12 недель	32	74,4	18	85,7	>0,05 ($\chi^2=0,50$)
13-15 недель	3	7,0	1	4,8	>0,05 ($\chi^2=0,04$)
Более 16 недель	6	14,0	2	9,5	>0,05 ($\chi^2=0,01$)

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йетса)

Поздняя явка, соответственно, превалировала в группе беременных, страдающих туберкулёзом (20,9% против 14,3% группы сравнения) ($p<0,05$) (рисунок 3.16).

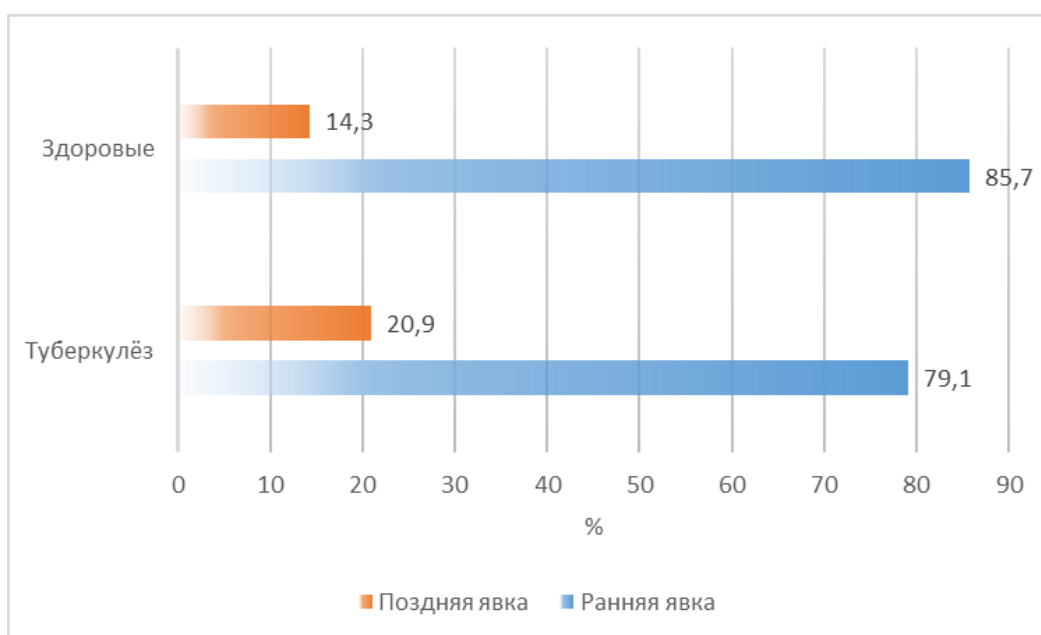


Рисунок 3.16. - Частота ранней явки на антенатальное звено.

Анализ показал, что из наиболее частых и ожидаемых осложнений в первом триместре беременности следует указать на угрозу прерывания у 37,2% - в первом триместре беременности; 67,4% - во втором и 30,2% - в третьем. На рвоту беременных различной степени тяжести указали 26 (60,5%) женщин. Характер и частота осложнений беременности в разный гестационный период подробнее представлены в таблице 3.14:

Таблица 3.14. - Характер и частота осложнений беременности по группам, n (%)

Группы Особенности Гестации	I (Туберкул ёз)		II (Здоровые)		p
	n	%	n	%	
1 триместр					
Рвота беременных					
1ст	22	51,2	9	42,9	>0,05; $\chi^2=0,13$
2ст	4	9,3	-	-	
Угроза прерывания	16	37,2	4	19,0	>0,05; $\chi^2=1,40$
Анемия (1-2ст)	25	58,2	1	4,8	<0,001; $\chi^2=11,26$
ОРВИ	6	14,0	1	4,8	>0,05; $\chi^2=0,46$
2 триместр					
Угроза преждевременных родов	29	67,4	3	14,3	<0,001; $\chi^2=13,89$
Анемия (1-2ст)	26	60,5	4	19,0	<0,004; $\chi^2=8,13$
ОРВИ	10	23,3	3	14,3	>0,05; $\chi^2=0,26$
Обострение хронического пиелонефрита	2	4,7	1	5,0	>0,05; $\chi^2=0,02$
Многоводие	2	4,7	-	-	
Амбулаторная терапия	32	74,4	3	14,3	<0,001; $\chi^2=18,23$
3 триместр					
Угроза преждевременных родов	13	30,2	-	-	
ПОНРП	2	4,7	-	-	
Гестационная гипертензия	1	2,3			
ПЭ умеренная	2	4,7	-	-	
Анемия	28	65,1	-	-	
Маловодие	2	5,1	-	-	
Многоводие	7	16,3	2	9,5	>0,05; $\chi^2=0,12$
Дефицит массы тела	19	44,2	1	4,8	=0,004; $\chi^2=8,45$

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию Манна-Уитни)

Заслуживает внимания преэклампсия (ПЭ), которая была диагностирована лишь у 4 (9,3%) женщин. Такое грозное осложнение беременности и родов как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) также было выявлено у двух беременных (4,7%). Среди патологий беременности также наблюдались умеренные маловодие (4,7%) и многоводие (20,9%).

Помимо основного заболевания, у наблюдаемых беременных были обнаружены другие экстрагенитальные заболевания, которые отягощали течение беременности исследованного контингента.

Железодефицитные анемии легкой и средней тяжести осложняли течение беременности как в I (58,2%), так и во II (60,5%) и III (65,2%) триместрах, что выявило статистически значимое различие при сравнении в группах ($p < 0,001$; $\chi^2 = 11,26$). Пиелонефрит беременных превалировал в III триместре – 37,2%, во II триместре наблюдался у 18,6% женщин. Следует отметить, что хронический пиелонефрит обострялся во II триместре у 4,7% беременных.

Роды в обеих группах, преимущественно, были в срок (81,4% и 95,2%) (рисунок 3.17). Средний срок родоразрешения составил $38,2 \pm 2,6$ и $39,5 \pm 1,2$ недель гестаций, соответственно группам ($p > 0,05$ ($U = 326,5$; $Z = -1,81$)).

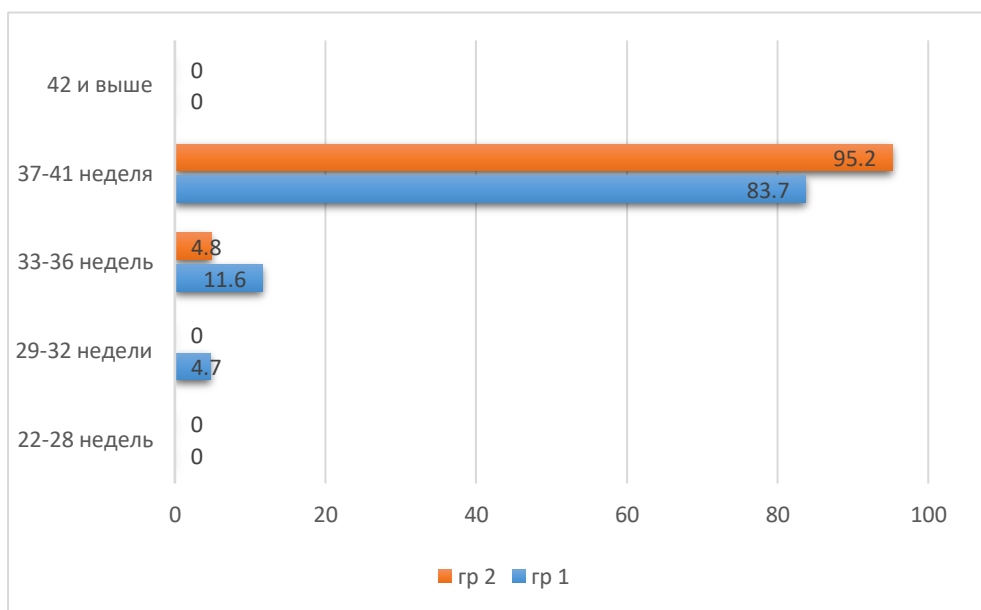


Рисунок 3.17. - Гестационный срок родоразрешения в исследуемых группах (недели)

Данные сравнительного анализа показывают, что в I периоде поступили 22 (51,2%) роженицы I группы и 16 (76,2%) группы II. Родильницы здоровой группы чаще поступали в активной фазе первого периода родов (81,25%), а в основной группе – как в латентной, так и в активной, с небольшим перевесом в сторону последней (12 случаев - 54,5%).

Одна роженица (4,8%) группы сравнения поступила на роды во II периоде, а из основной группы таковых не оказалось. В III периоде поступивших не оказалось в обеих группах. Без родовой деятельности на момент поступления оказались 21 (48,8%) беременная основной и 4 (19,0%) группы сравнения.

В 72,1% случаев родоразрешение в основной группе проводилось через естественные родовые пути. Показанием к абдоминальному родоразрешению традиционно являлась, в основном, акушерская патология (таблица 3.15):

Таблица 3.15. - Показания для абдоминального родоразрешения у пациенток основной группы

Показатели	Группа основная (n=12)	
	абс.	%
Фтизиатрические показания		
Прогрессирование туберкулёза	2	16,6
Дыхательная недостаточность <i>(в том числе и после коллапсохирургических операций)</i>	1	8,3
Кровохарканье (деструкция легочной ткани)	1	8,3
Акушерские показания		
ПОНРП	2	16,6
Рубец на матке	2	16,6
Аномалии половых органов	1	8,3
Совокупность акуш.показаний	3	25,0
Соматические показания		
ОСА	1	8,3
Код 109	2	16,6

Из фтизиатрических показаний к абдоминальному родоразрешению были: прогрессирование туберкулёза и ухудшение состояния беременной (24,9%), а также в одном случае беременной проведено досрочное оперативное родоразрешение из-за нарастающей дыхательной недостаточности (8,3%).

Следовало бы заметить, что средний показатель общей продолжительности родов при родоразрешении через естественные родовые пути был меньше в группе женщин с туберкулёзом – 502,6±44,9мин, и 600,2±49,2мин в здоровой группе соответственно, за счет укорочения первого

периода и, незначительно, периода изгнания, однако статистическую значимость разницы в сравниваемых группах не выявили (таблица 3.16.).

Таблица 3.16. - Сравнительная продолжительность родов в исследуемых группах при естественных родах (мин)

Исследуемые группы	I период	II период	III период	Общая продолжительность
	M±SE			
Группа I (n =31*)	465,6±34,5	29,0±2,8	3,9±0,4	502,6±35,8
Группа II (n =21)	565,5±44,9	31,4±5,1	3,3±0,2	600,2±49,2
p	>0,05 (U =260,0; Z =-1,53)	>0,05 (U =346,0; Z =0)	>0,05 (U =276,5; Z =1,15)	>0,05 (U =270,5; Z =-1,34)

*Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию Манна-Уитни); * - из основной группы у 12 было абдоминальное родоразрешение.*

Наиболее частой патологией, осложняющей течение беременности и родов, в основной группе - дородовый разрыв плодных оболочек (ДРПО), осложнившая 9 (21,0%) беременностей (таблица 3.17). Длительность безводного периода статистически не значима ($p > 0,05$ ($U = 251,5$; $Z = 0,95$), однако отличалась при сравнении в группах, превышая у беременных женщин с туберкулёзом, и в среднем составила $483,3 \pm 142,3$ и $203,3 \pm 62,2$ минуты соответственно сравниваемым группам.

Также роды в основной группе осложнились такими акушерскими патологиями, как преждевременные роды (18,6%). Медиана срока беременности при преждевременных родах составила 34 недели. В меньшей степени наблюдались такие осложнения, как ПОНРП (4,7%), травмы родовых путей (25,5%), преэклампсии (7,0%), аномалии родовой деятельности (АРД) (16,0%) и хориоамнионита.

В группе сравнения основными акушерскими осложнениями были травмы родовых путей (25,0%) и АРД (15,0%), частота которых не оказалась выше по сравнению с группой беременных, страдающих туберкулёзом (таблица 3.17):

Таблица 3.17. - Характер и частота осложнений родового акта у беременных сравниваемых групп (n, %)

Диагноз	Группа 1		Группа 2		p
	n	%	n	%	
Преждевременные роды	8	18,6	1	4,8	p=0,05
ДРПО	9	21,0	-	-	
ПОНРП	2	4,7	-	-	
Аномалии родовой деятельности, в том числе:	7	16,3	3	15,0	p>0,05
Быстрые роды	5	11,6	-	-	p>0,05
Затянувшаяся латентная фаза	2	4,7	1	4,8	p>0,05
Затянувшаяся активная фаза	1	2,3	2	9,5	p>0,05
Преэклампсия	3	7,0	-	-	
Хориоамнионит	1	2,3	-	-	
Травмы родовых путей	11	25,5	5	25,0	

Примечание: статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию Манна-Уитни)

Выявлено статистически значимое увеличение общей кровопотери при естественных родах, которая значительно превысила в группе беременных с туберкулёзом, и в среднем составила $244,0 \pm 16,0$ мл и $186,5 \pm 10,2$ мл, соответственно в основной и контрольной группах ($p=0,004$ ($U=166,0$; $Z=2,86$)) (рисунок 3.18).

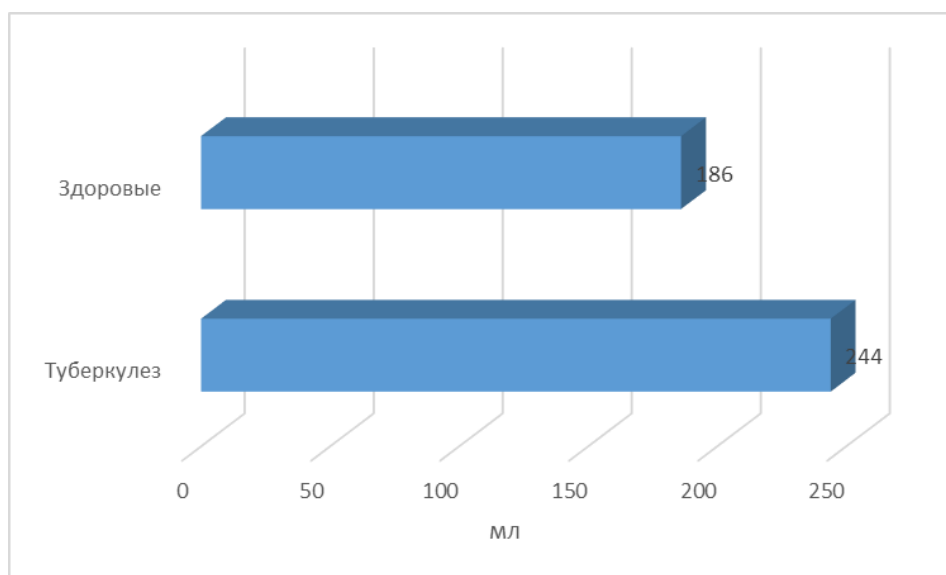


Рисунок 3.18. - Общая кровопотеря при естественном родоразрешении в исследуемых группах (мл)

Также отметим, что данные общей кровопотери, включая роды оперативным путем, также значимо превышали у женщин, страдающих туберкулёзом ($451,6 \pm 67,1$ мл и $186,5 \pm 10,2$ мл, соответственно группам сравнения ($p < 0,001$ ($U = 166,0$; $Z = 4,09$)). При изучении средней кровопотери в зависимости от индекса массы тела в сравниваемых группах выявлено, что в среднем она превышала в основной группе, однако отмечена прямая зависимость кровопотери от увеличения индекса массы тела в группе беременных с туберкулезом, а обратная зависимость кровопотери от индекса массы тела беременной (рисунок 3.19):

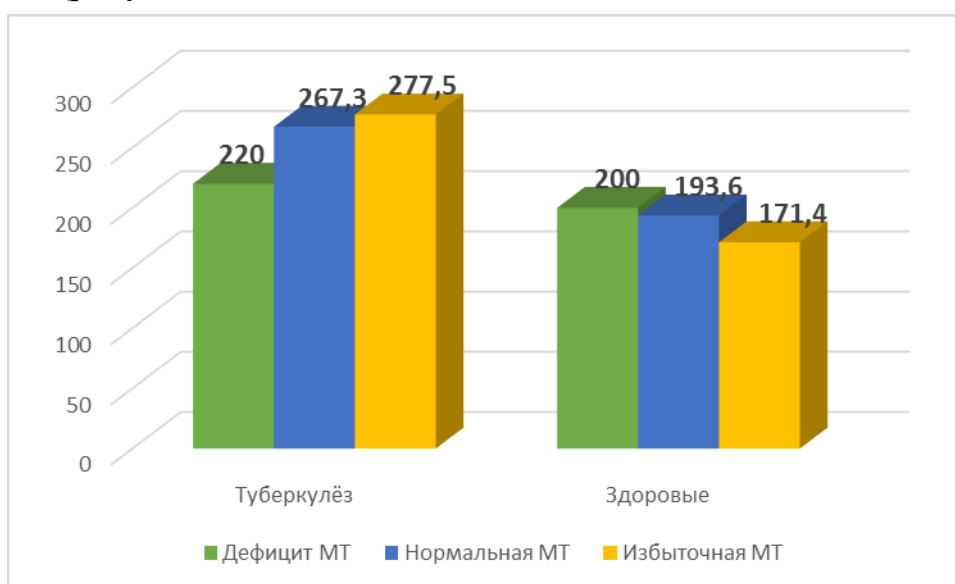


Рисунок 3.19. – Кровопотеря в зависимости от индекса массы тела рожениц (мл)

Осложнения послеродового периода отмечены у родильниц обеих групп – в 20,9% (9сл.) в основной и в 4,8% случаев в группе здоровых родильниц. Лидирующее место среди осложнений раннего послеродового периода занимали кровотечения, а именно гипо- и атонические кровотечения (11,6% лишь в основной группе), субинволюция матки (11,6% и 4,8% соответственно группам), гематометра (7,0% в основной и 4,8% в группе сравнения) и другие, приведенные в нижеследующей таблице.

Такое грозное осложнение, как ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции осложнил один случай гипотонического кровотечения раннего послеродового периода (таблица 3.18).

Таблица 3.18. - Акушерские осложнения в послеродовом периоде у пациенток исследуемых групп (абс., %)

Показатели	Группа 1 (n=43)		Группа 2 (n=21)		p
	абс.	%	абс.	%	
Гематометра	3	7,0	1	2,3	p>0,05
Гипо-/атоническое кровотечение	5	11,6	-	-	
ДВС в стадии гипокоагуляции	1	2,3	-	-	
Перитонит (<i>релапаротомия, удаление матки</i>)	2	4,7	-	-	
Гнойно-септические осложнения	2	4,7	-	-	

Примечание: статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию Манна-Уитни)

Сравнительным анализом течения гестационного процесса и перинатальных исходов установлено, что использование рекомендаций по прегравидарной подготовке и алгоритма ведения беременности женщин и родильниц с туберкулёзом позволяет улучшить акушерские исходы на 12%.

Среднее количество койко-дней, проведенных в стационаре, составляло $6,2 \pm 0,8$ дней у родильниц из группы ТБ, и $3,3 \pm 0,3$ дня в группе здоровых родильниц ($p=0,009$ ($U=278,0$; $Z=2,69$)) (рисунок 3.20).

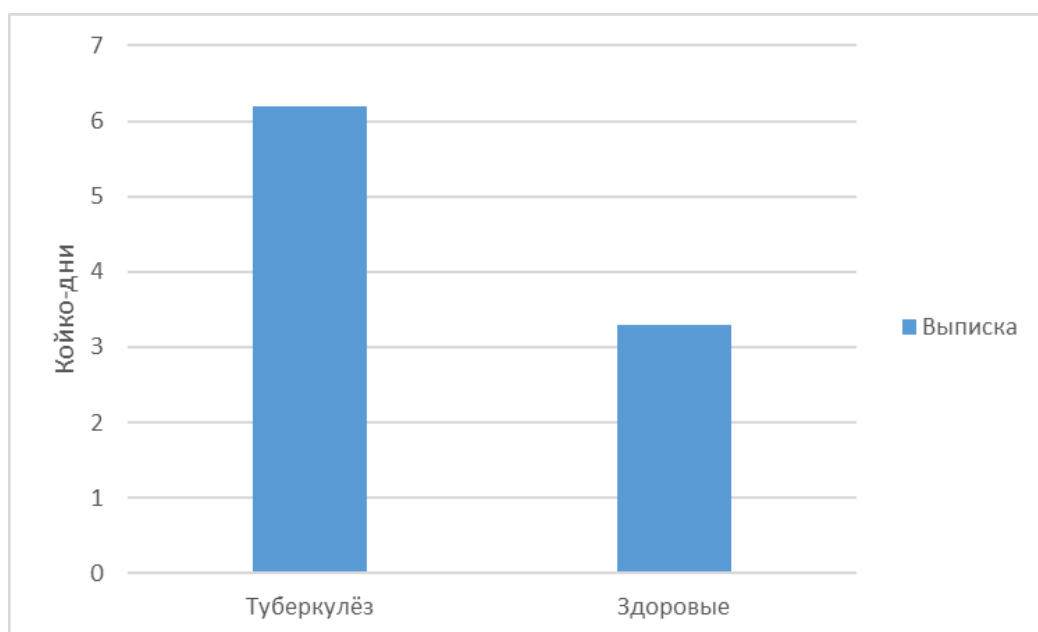


Рисунок 3.20. – Пребывание в стационаре в послеродовом периоде (койко-дни)

Вопрос грудного вскармливания решался совместно с фтизиатром. 34 (79,1%) родильницам, имеющим неактивный ТБ без бактериовыделения,

разрешалось кормление грудью. 9 (20,9%) матерям новорожденные не прикладывались к груди, - среди которых бактериовыделители, носители ВИЧ инфекции, а также тяжелое послеродовое состояние родильниц и новорожденных. Все младенцы, рожденные от матерей с ВИЧ, получали зидовудин 13,3мг с рождения в течении 6 недель, с последующим тестированием на ВИЧ после курса терапии.

Обязательная БЦЖ-вакцинация проведена всем живым новорождённым (86,0%), а малыши от матерей-бактериовыделителей разобщались от них до достижения БК (-) статуса матери.

Таким образом, анализ течения гестационного процесса позволяет утверждать, что туберкулёз сказывается на течении и исходе беременности. Среди осложнений беременности лидировали угроза прерывания беременности и рвота беременных. Значительно возрастает риск развития ДРПО и преждевременных родов, преэклампсии и, даже, ПОНРП, которые отягощали течение родов и перинатальные исходы.

К особенностям течения родов отнесены: сокращение общей продолжительности родов; увеличение общего объёма кровопотери; увеличение частоты кесарева сечения, в том числе, из-за возникших акушерских осложнений; повышение частоты возникновения плацентарной недостаточности (преждевременные роды, ЗВУР и др.), а также увеличение средних койко-дней пребывания в послеродовом отделении.

При сравнении особенностей течения послеродового периода в группах установлено, что туберкулёз сказывается на послеродовом периоде. У женщин с туберкулёзом, достоверно чаще, имели место акушерские осложнения, чем в группе здоровых. Ведущими были кровотечения (субинволюция и гематометра, гипо/атония матки, ДВС-синдром), а также и септические осложнения (эндометрит, перитонит). Совместная работа фтизиатров и акушеров-гинекологов - своевременная диагностика заболевания, правильный подход к оценке состояния и улучшение качества наблюдения за беременными и

родильницами дает положительную динамику, и является профилактикой неблагоприятных исходов.

Глава 4. Состояние фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у женщин, страдающих туберкулёзом

4.1. Сравнительный анализ состояния фетоплацентарного комплекса у беременных женщин, страдающих туберкулёзом

С целью оценки и анализа состояния фетоплацентарного комплекса проведены скрининг динамики роста высоты стояния матки (ВДМ) относительно срока гестации (гравидограмма), а также проведены ультразвуковая фетометрия (18-23 недели) и доплерометрия (29-34 недели) сосудов мать-плацента-плод, а в послеродовом периоде – патоморфологическое исследование плаценты.

В норме связывающая линия должна находиться в области 50й перцентили, с небольшим отклонением в сторону 90й и 10й перцентилей (рисунок 4.1). Смещение линии к 90й перцентиле и выше – крупный плод, многоводие, двойня и др., тогда как при обратном смещении – ЗВУР, маловодие и пр.

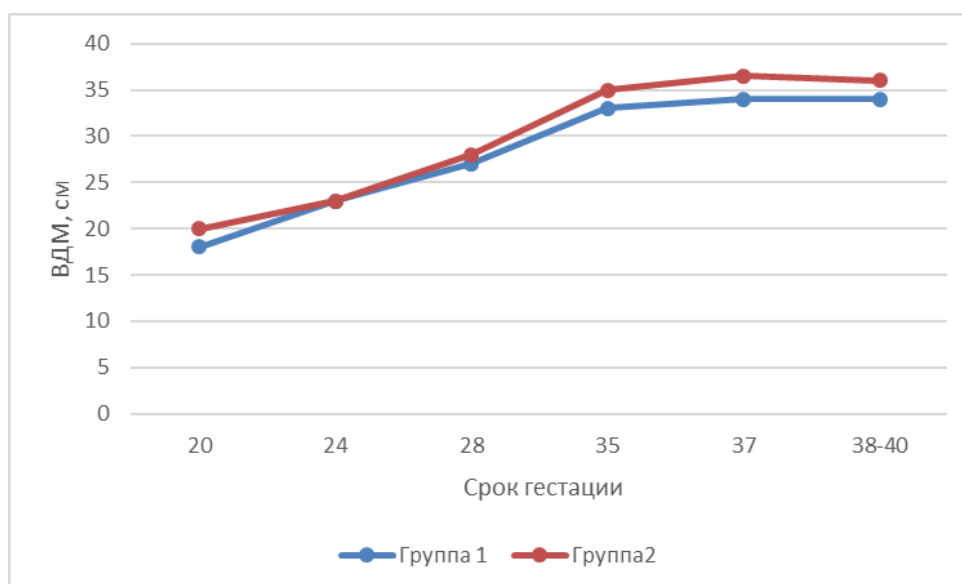


Рисунок 4.1. - Медиана высоты стояния дна матки в разный гестационный период в исследуемых группах (см.)

Средние значения роста высоты стояния дна матки (ВДМ) в исследуемых группах в разные сроки гестации имели статистически значимые различия по сравнению с беременными здоровой группы, где в группе женщин с туберкулёзом значения высоты дна матки в динамике оказались меньше (таблица 4.1):

Таблица 4.1. - Медиана высоты стояния дна матки (ВДМ) в разный гестационный период в исследуемых группах (см., M±SE)

Срок гестации (нед.)	Основная группа (n =43)	Контрольная группа (n =21)	p
20	18,5±0,2	19,6±0,1	<0,001 (U =179,0; Z =-3,95)
24	22,4±0,2	23,2±0,2	=0,005 (U =250,5; Z =-2,89)
28	26,5±0,2	27,6±0,1	<0,001 (U =162,0; Z =-4,25)
35	32,5±0,3	34,0±0,3	<0,001 (U =189,5; Z =-3,66)
37	33,6±0,3	35,7±0,3	<0,001 (U =135,0; Z =-3,70)
39-40	34,2±0,6	34,7±0,5	>0,05 (U =203,5; Z =-0,64)
Роды	33,4±0,4	35,1±0,5	=0,019 (U =273,0; Z =-2,36)

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между между основной и контрольной группами (по критерию Манна-Уитни).

Наиболее сложной проблемой является лекарственно устойчивый туберкулёз, который отягощает течение и исходы беременности, вызывает сложности в лечении, так как препараты второго ряда вызывают много побочных эффектов и оказывают вредное воздействие на плод [176].

В качестве примера приводим гравидограмму беременной с устойчивой формой инфильтративного туберкулёза правого лёгкого (рисунок 4.2). Заболевание было выявлено во время трудовой миграции в Российской Федерации на 4-5 неделе гестации, в связи с чем женщина направлена на родину для дальнейшего обследования и лечения.

Беременность окончилась преждевременными родами в 36 недель. Родился мальчик с массой тела 1500,0 г, длиной 41см, с признаками ЗВУР. Состояние по шкале Апгар 7/8 баллов.



Рисунок 4.2. - Гравидограмма первобеременной Э., 23 г. Инфильтративный туберкулёз правого легкого в стадии распада. БК (-), Gene Expert (+), МЛУ форма

Из 43 новорождённых основной группы крупных плодов не оказалось. Самый большой вес при рождении был 3900,0 г, от беременной с чувствительной формой инфильтративного туберкулёза легких в стадии рассасывания, БК(-), GenExpert (+), выявленного до беременности. Беременность наступила на этапе уже поддерживающей терапии, что, очевидно, оказало менее негативное воздействие на развивающийся внутриутробно плод (рисунок 4.3):



Рисунок 4.3. - Гравидограмма повторнобеременной А., 31 год. Инфильтративный туберкулёз легких в стадии рассасывания. БК (-). GenExpert (+). Rif-чув.

Связывающая линия находится на границе близкой к 90 перцентили. Родился живой мальчик от срочных родов в сроке 39 недель беременности, длиной 51 см, оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов.

Ультразвуковому исследованию подверглись беременные как основной группы, так и группы сравнения. С целью изучения и сравнения данных ультразвуковой фетометрии с данными морфологического исследования соответствующих групп женщин, статистическому анализу подверглись данные 30 обследований из основной группы и 20 – из группы сравнения.

Исследование проводилось традиционным методом, путем определения таких УЗ-параметров плода, как бипариетальный размер головки (БПР), лобно-затылочный размер (ЛЗР), диаметр груди (ДГ) и живота (ДЖ), длина бедренной кости (ДБ). Также проводилось изучение плаценты (плацентометрия) – измерение ее размеров, толщины, степени созревания, место расположения и особенности.

Скрининговая ультразвуковая фетометрия плода в сроки 17-23 недели беременности и ультразвуковая доплерометрия кровотока сосудов системы мать-плацента-плод в сроке 28-34 недели беременности (таблица 4.2):

Таблица 4.2. - Показатели скрининговой ультразвуковой фетометрии в сроке 17-23 недель гестации (M±SE)

Показатели	Основная группа (n =30)	Контрольная группа (n =21)	p
Бипариетальный размер головки	43,9±1,4	46,3±1,1	>0,05 (U =246,0; Z =-1,31)
Диаметр бедренной кости	29,0±1,2	33,4±1,3	=0,027 (U =200,5; Z =-2,19)
Срок гестации	19,1±0,4	19,9±0,4	>0,05 (U =236,0; Z =-1,52)

Примечание: p – статистическая значимость различий между основной и контрольной группами (по критерию Манна-Уитни).

При изучении данных скрининговой фетометрии значения бипаритального размера головки ($43,9 \pm 1,4$ и $46,3 \pm 1,1$ мм, соответственно группам), а также другие показатели имели сравнительно меньшие размеры, при сравнении с группой здоровых беременных. Статистически значимо отличался диаметр бедра плодов основной группы, что составило $29,0 \pm 1,2$ мм, а в группе здоровых – $33,4 \pm 1,3$ мм ($p=0,027$ ($U=200,5$; $Z=-2,19$)).

В нижеследующей таблице приводим некоторые средние значения фетометрических показателей в сроках гестации 28-34 недели в сравниваемых нами группах, где основные показатели фетометрии были меньше в основной группе, хотя статистическая значимость разницы не выявлена (таблица 4.3):

Таблица 4.3. - Показатели ультразвуковой фетометрии в сроках гестации 28-34 недели ($M \pm SE$)

Группа	n	БПР (мм)	ДГ (мм)	ДБ (мм)	Толщина плаценты (мм)
Туберкулёз	35	$81,8 \pm 1,6$	$76,0 \pm 1,4$	$60,8 \pm 1,4$	$33,0 \pm 1,1$
Здоровые	20	$79,1 \pm 1,4$	$75,5 \pm 1,5$	$56,2 \pm 1,9$	$31,3 \pm 0,7$
p		$>0,05$ ($U = 283,0$; $Z = 1,00$)	$>0,05$ ($U = 263,0$; $Z = 1,26$)	$>0,05$ ($U = 256,0$; $Z = 1,50$)	$>0,05$ ($U = 285,0$; $Z = 0,98$)

Примечание: статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию Манна-Уитни)

Одним из ведущих факторов, обеспечивающих нормальное течение беременности, рост и развитие плода, является состояние гемодинамических процессов в системе мать-плацента-плод. Допплерометрия проводилась в артерии пуповины и в маточных артериях в сроке 29-34 недели, при котором оценивался кровоток в сосудах пуповины, плодово-плацентарный и маточно-плацентарный кровотоки.

Анализ кривых скоростей кровотока (КСК) проводился путем определения систолодиастолического отношения (СДО). Оценка данных, относительно выявления нарушений кровотока, проводилась с ориентацией на нормативные

показатели, предложенные Стрижаковым А.Н. и соавт (1991). При отклонении от данных показателей кровотока расценивался как нарушенный.

Таким образом, при анализе показателей доплерометрического исследования нарушение кровотока в системе мать-плацента-плод различной степени выраженности преобладало в основной группе беременных, что диагностировано в 10 (29,4%) случаях (рисунок 4.4).

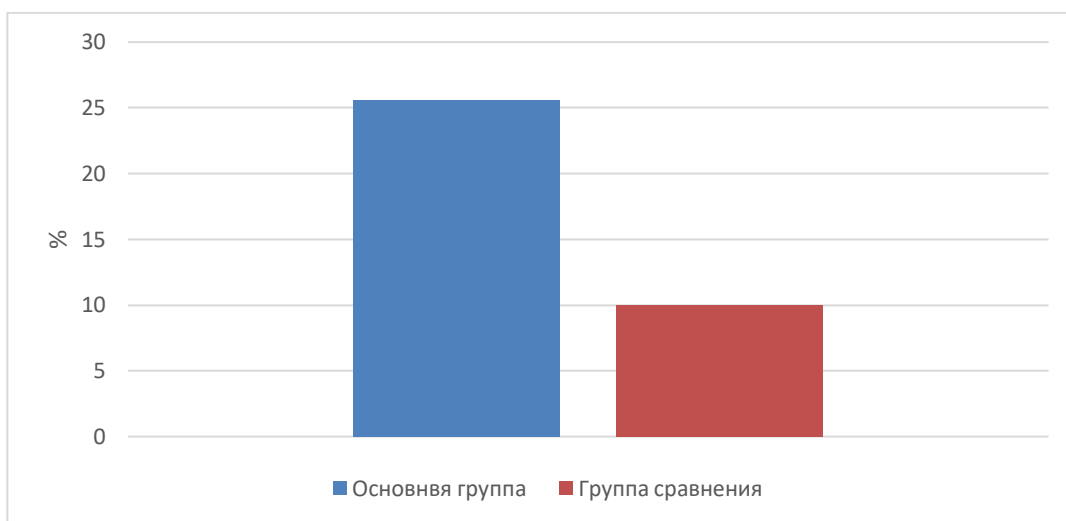


Рисунок 4.4. - Частота нарушений кровотока фетоплацентарной системы в исследуемых группах

В группе здоровых беременных нарушение фетоплацентарного кровотока (НФПК) выявлено у 2 (9,5%) женщин.

С целью выявления отклонения от нормативных значений параметров кровообращения как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарного русла, проведен расчет плацентарного коэффициента (ПК) по формуле Стрижакова. В приведенной ниже таблице 4.4 отражены полученные доплерометрические показатели СДО КСК в основных сосудах плода и матки, и данные ПК в исследуемых группах.

Как видно из таблицы, наибольшие изменения наблюдаются в основной группе исследуемых. Скорость кровотока в маточных артериях имеет статистически значимые различия в правой ($1,65 \pm 0,05$ и $1,86 \pm 0,03$, в группах ($p=0,002$ ($U = 173,5$; $Z = -3,00$)) и левой ($1,64 \pm 0,06$ и $1,85 \pm 0,03$, соответственно

группам ($p=0,003$ ($U=195,0$; $Z=-2,62$)) маточных артериях, где в основной группе он был ниже (таблица 4.4):

Таблица 4.4. - Некоторые доплерометрические показатели (СДО КСК) в сосудах ФПК исследуемых групп в 28-34 недели беременности

Сосуды	Группа 1 (туберкулёз) n= 34	Группа 2 (здоровые) n=21	p*
Правая маточная артерия	1,65±0,5	1,86±0,03	=0,002 ($U=173,5$; $Z=-3,00$)
Левая маточная артерия	1,64±0,06	1,85±0,03	=0,003 ($U=195,0$; $Z=-2,62$)
Артерии пуповины	2,30±0,56	2,21±0,27	>0,05 ($U=305,5$; $Z=0,61$)
Пк=1/(сдо.мат.арт.пр×сдо.арт.пуп)	0,31±0,19 Медиана - 0,28	0,24±0,03 Медиана - 0,24	>0,05 ($U=223,0$; $Z=1,59$)

**Примечание: статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию Манна-Уитни)*

Данные плацентарного коэффициента были выше в группе беременных, страдающих туберкулёзом (0,31±0,19), чем в группе здоровых беременных (0,24±0,03) ($p>0,05$ ($U=223,0$; $Z=1,59$)).

Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), по данным доплерометрии, была выявлена в 4 (11,8%) случаях, которая сопровождалась увеличением пульсационного индекса (ПИ) в артерии пуповины. В раннем же послеродовом периоде ЗВУР диагностирована у 6 (13,6%) новорождённых основной группы. В группе здоровых ЗВУР не была выявлена.

Следовательно, полученные результаты являются свидетельством того, что у беременных основной группы исследования чаще диагностированы неблагоприятные состояния внутриутробного плода - ЗВУР, сравнительная маловестность при рождении, и такие патологические состояния как маловодие и многоводие, что говорит о влиянии данной сопутствующей патологии на перинатальные исходы.

4.2. Морфологические особенности в последах родильниц с туберкулёзом в сравнении со здоровой группой родильниц

Морфологические исследования плацент родильниц проводились в послеродовом периоде. Как было отмечено выше, исследованию подверглись 26 последов, из которых 15 последов основной группы и 11 последов группы здоровых женщин.

Как следует из рис. 4.5, эксцентричное прикрепление пуповины к плаценте преобладало над центральным в обеих группах, однако чаще встречалось в контрольной группе, хотя разница была статистически незначимой ($p>0,05$; $\chi^2=0,07$) (рисунок 4.5).

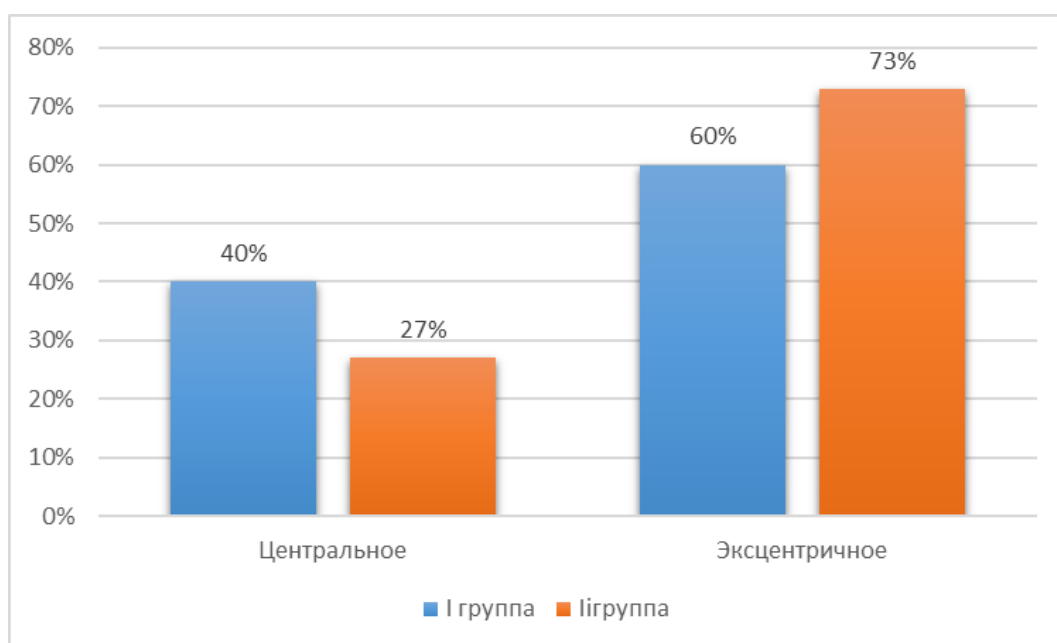


Рис. 4.5. - Распределение плацент по характеру прикрепления пуповины к плаценте в исследуемых группах (%)

Узлы пуповины выявлялись несколько чаще у родильниц основной группы (53%), чем у контрольной (36%) ($p>0,05$; $\chi^2=0,21$). На рис. 4.6 представлена диаграмма, отражающая распределение узлов пуповины в обеих группах.

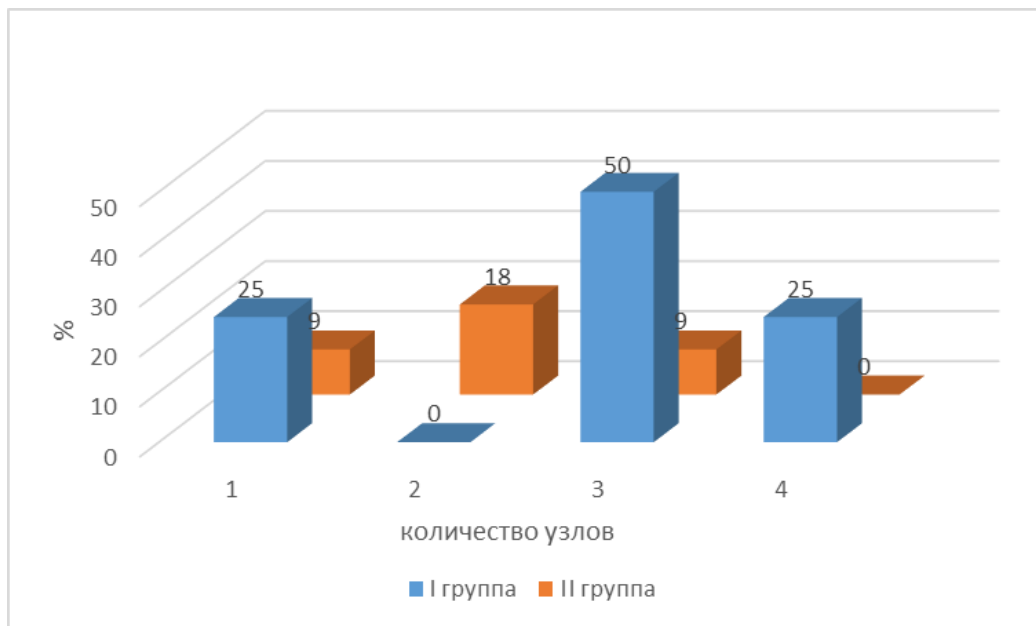


Рис. 4.6. - Распределение родильниц основной и контрольной групп по количеству узлов пуповины (%)

Микротромбоз сосудов пуповины встречался в 3/15 (20%) случаев в основной группе, и 2/11 (18%) – в группе сравнения ($p>0,05$).

Показатели толщины плаценты также отличались в сравниваемых группах. Медиана толщины плаценты в основной группе составила 2,0 см, а в контрольной – 3,0 см, однако разница не была статистически значимой ($p>0,05$). Данные измерения объёма плаценты отражены на рис. 4.7:

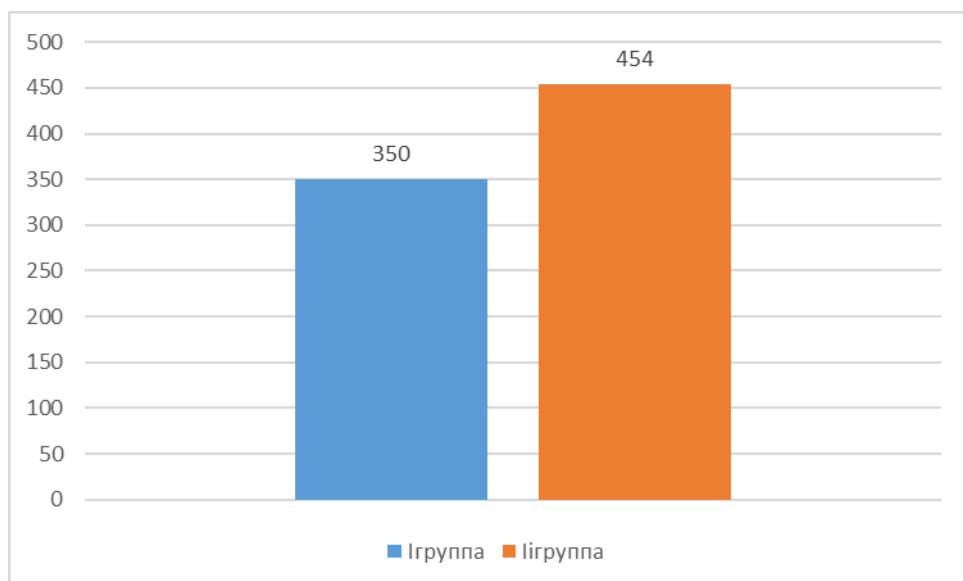


Рис. 4.7. - Объём плаценты в исследуемых группах (см³)

В основной группе он был статистически незначимо снижен по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$; $U = 42,0$; $Z = -1,68$).

Оценка зрелости ворсин показала, что в основной группе у 46,7% родильниц среди промежуточных ворсин преобладали незрелые промежуточные ворсины, в то время как в контрольной группе у всех родильниц преобладали зрелые промежуточные ворсины.

Образование функционально неактивных синцитиальных узелков (67% в основной группе против 45% в контрольной ($p > 0,05$)), наличие нарушений плацентарного кровообращения (ишемические некрозы, фибриноидные тромбы в межворсинчатом пространстве) входили в основу хронической ПН (рис. 4.8).

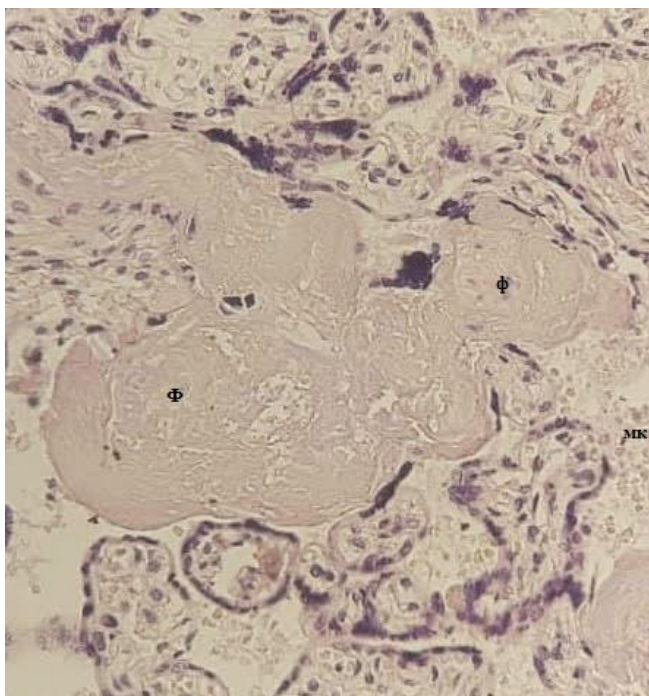


Рис. 4.8. - Послед родильницы с преждевременными родами. Устойчивая форма инфильтративного ТБ лёгких. Представлен очаг фибриноида: Ф – фибриноид, МК – межворсинчатое кровоизлияние. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофотография, объектив $\times 40$

В табл. 4.5 представлены данные о распределении частоты обнаружения инволютивно-дистрофических изменений в плацентах родильниц обеих групп. Как следует из таблицы, их частота была выше в основной в группе, чем в контрольной, по всем параметрам, однако без достижения уровня значимости различий.

Таблица 4.5. - Частота инволютивно-дистрофических и воспалительных процессов плацент родильниц исследуемых групп

Показатель	Основная (n=15)		Контрольная (n=11)		p
	n	%	n	%	
Ворсинчатый хорион					
- геморрагическая имбибиция	4	27	1	9	>0,05 ($\chi^2=0,38$)
- ворсинок	3	20	-	-	-
- отёк стромы	3	20	1	9	>0,05 ($\chi^2=0,04$)
- воспаление					
Межворсинчатое пространство	11	73	7	64	>0,05 ($\chi^2=0,01$)
- фиброз	3	20	1	9	>0,05 ($\chi^2=0,04$)
- воспаление	4	27	-	-	-
- кальциноз					

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йетса)

Что касается инволютивно-дистрофических изменений, то лишь по одному из них (наличие очагов обызвествления в строме ворсин) частота их обнаружения оказалась выше в основной группе по сравнению с контрольной – в 53% и 9% случаев соответственно ($p=0,004$; $\chi^2=8,35$) (рис. 4.9, 4.10):

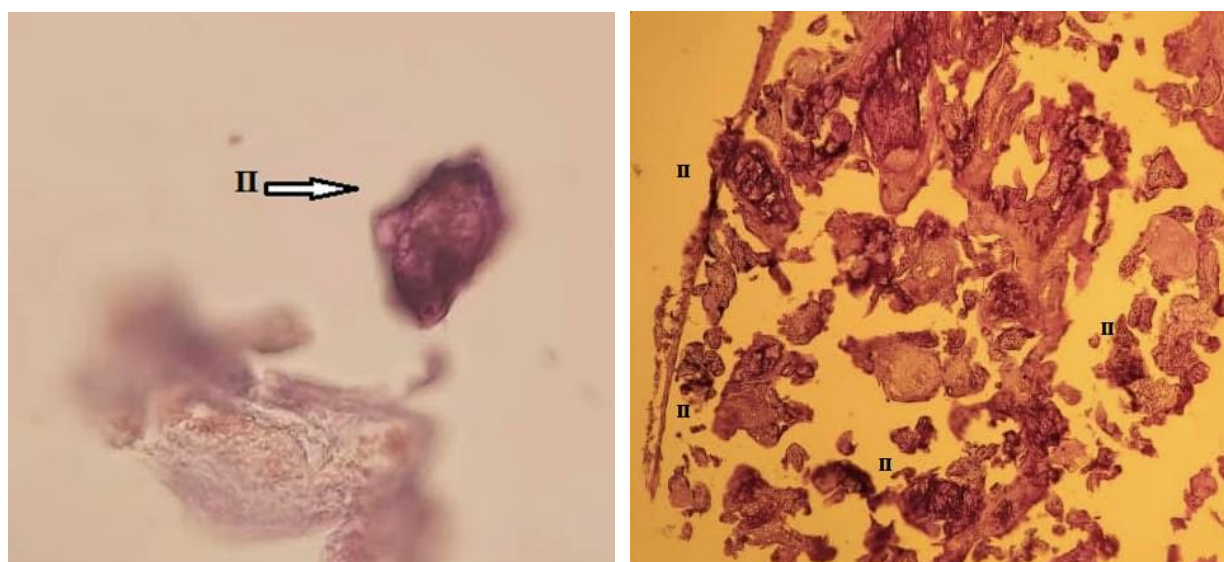


Рис. 4.9, 4.10. - Отложение солей кальция в плаценте родильницы с ТБ: П – кальцификаты (петрификаты). Окраска гематоксилин-эозином. Микрофотография, объектив $\times 10$

Отёк стромы ворсин и отложение солей кальция в межворсиночном пространстве отмечались лишь в плацентах родильниц основной группы. Жировое перерождение наблюдалось в 13% случаев в основной группе и отсутствовало в контрольной.

В таблице 4.6 представлены данные по нарушению плацентарного кровообращения по исследуемым группам.

Таблица 4.6. - Распределение признаков нарушения плацентарного кровообращения в основной и контрольной группах родильниц

Морфологический объект	Основная (n=15)		Контрольная (n=11)		p
	n	%	n	%	
Инфаркты, в т.ч. выраженный	7/15	47	1/11	9	=0,040 ($\chi^2=4,21$)
	2/7	29	-	-	-
Тромбоз межворсинчатого пространства, в т.ч. выраженный	6/15	40	3/11	27	>0,05 ($\chi^2=0,07$)
	1/6	17	-	-	-
Фибриноид, в т.ч. выраженный	11/15	73	6/11	55	>0,05 ($\chi^2=0,33$)
	1/11	8	-	-	-

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йетса)

Как следует из таблицы 4.6, по всем показателям нарушения плацентарного кровообращения частота обнаружения была выше в основной группе, чем в контрольной. Однако лишь по частоте обнаружения инфарктов в строме ворсин различия между двумя группами оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Морфологическое исследование плацент пациенток выявило статистически значимо высокую частоту хронической ПН, составляя 100% в основной группе и 91% – в группе сравнения ($p > 0,05$; $\chi^2=0,03$). В группе ТБ преобладали более выраженные морфологические проявления хронической ПН, хотя и статистически не значимые (33% против 9% в контрольной ($p > 0,05$; $\chi^2=0,96$), приведшие к преждевременным родам (27% и 9% соответственно

группам сравнения ($p>0,05$), ЗВУР плода (13% только в основной группе), дородовому разрыву плодных оболочек (20% только в основной группе) и другим акушерским и перинатальным осложнениям. В группе плацент здоровых родильниц, хотя и статистически незначимо, но преобладала лёгкая форма хронической ПН (55% против 27%) ($p>0,05$; $\chi^2=0,46$). При анализе показателей массы тела новорождённых обнаружено, что их средняя масса тела при рождении от родильниц основной группы была $2956,0\pm 674,9$ г, а контрольной группы – $3247,3\pm 311,2$ г ($p>0,05$; $U=328,5$; $Z=-1,87$), в то время как показатели окружности головы ($p=0,025$; $U=303,0$; $Z=-2,28$) и груди ($p=0,005$; $U=266,0$; $Z=-2,81$) были статистически значимо выше у родильниц контрольной группы.

Ангиоматоз ворсинчатого хориона составлял 47% в основной группе (рис. 4.11). В группе же сравнения ангиоматоз был выявлен в 45% наблюдений ($p>0,05$; $\chi^2=0,11$). Однако выраженный ангиоматоз статистически значимо чаще отмечался в плацентах основной группы женщин, что составило 86%, по сравнению с контрольной группой (20%) ($p=0,045$; $\chi^2=5,18$).

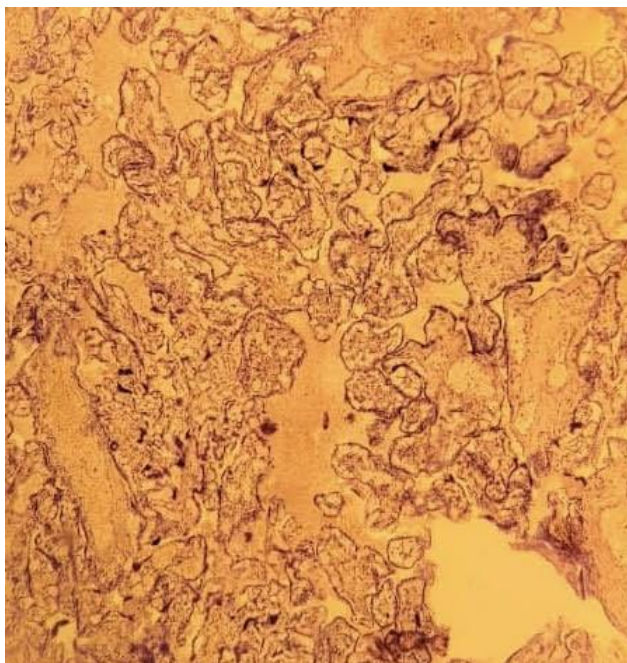


Рис. 4.11. - Плацента родильницы с инфильтративным ТБ лёгких. Представлен ангиоматоз (обилие сосудов в ворсинах хориона), крупные синцитиальные узлы. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофотография, объектив $\times 10$

Гиперплазия терминальных ворсин, как компенсаторная реакция, наблюдается чаще в группе здоровых беременных. С другой стороны, образовавшаяся гиперплазия приводит к сужению межворсинчатого пространства, что вызывает гемоциркуляторные нарушения [58].

Гиперваскуляризация ворсин, образование функционально активных синцитиальных узелков способствовали достижению компенсации хронической ПН, что в совокупности было, хотя и статистически незначимо, но более выражено в группе здоровых родильниц – 55% против 33% в группе родильниц с ТБ ($p>0,05$; $\chi^2=0,46$).

На рисунке 4.12 представлена картина, характерная для ПН субкомпенсированной формы.

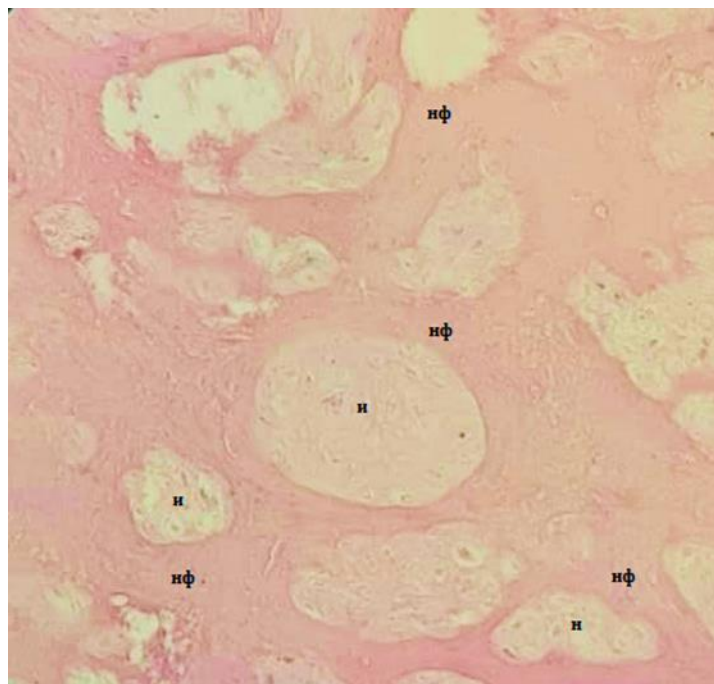


Рис. 4.12. - Послед родильницы с инфильтративным ТБ лёгких. Преобладание промежуточных незрелых ворсин, очагов инфарктов, фиброзов. И – инфаркты, НФ – нити фибрина. Окрашивание гематоксилин-эозином. Микрофотография, объектив ×40

Как видно из рис. 4.12, в препарате преобладают промежуточные дифференцированные незрелые ворсины, очаговые кровоизлияния в межворсинчатое пространство, очаги некрозов (инфарктов), замурованные ворсинки хориона в фибрине и полнокровие сосудов.

Клетки Кащенко-Гофбауэра, или синцитиальные макрофаги ворсинчатого хориона (рис. 4.13), присутствовали в плацентах обеих групп родильниц, а у одной из родильниц основной группы они образовывали скопления.

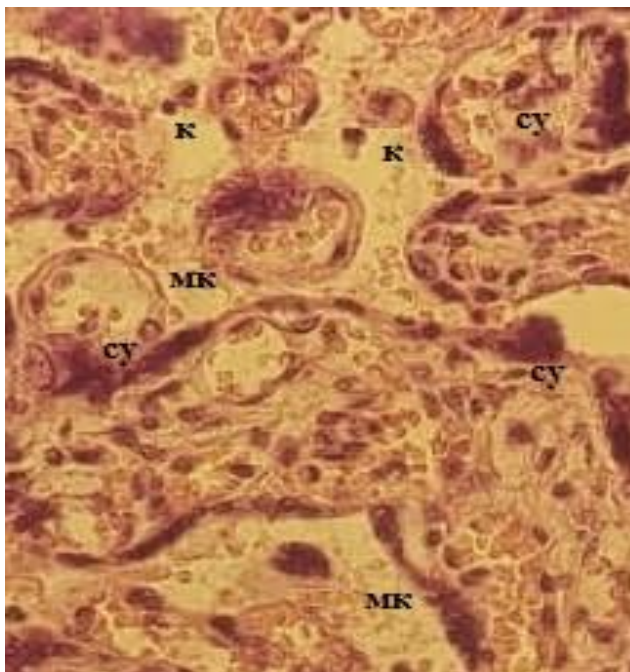


Рис. 4.13. Микроскопия плаценты родильницы с инфильтративным ТБ лёгких. Визуализируются синцитиальные макрофаги (клетки Кащенко-Гофбауэра), крупные синцитиальные узлы (местами с отложением кальцинатов) и очаги межворсинчатого кровоизлияния. К – клетки Кащенко-Гофбауэра, СУ – синцитиальные узлы, МК – межворсинчатое кровоизлияние. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофотография, объектив ×40

Следует отметить, что клетки Кащенко-Гофбауэра обеспечивают иммунную защиту, связанную с антиген-презентирующей функцией [16].

Ни в одной плаценте основной группы при гистологическом исследовании не обнаружены специфические ТБ гранулёмы, в отличие от описанных случаев [111]. Обнаружены признаки воспаления децидуальной ткани в виде очаговых инфильтратов (сегментоядерные нейтрофилы) в 27% случаев в основной группе, против 9% в группе здоровых родильниц ($p > 0,05$; $\chi^2 = 0,04$) (рис. 4.14, 4.15).

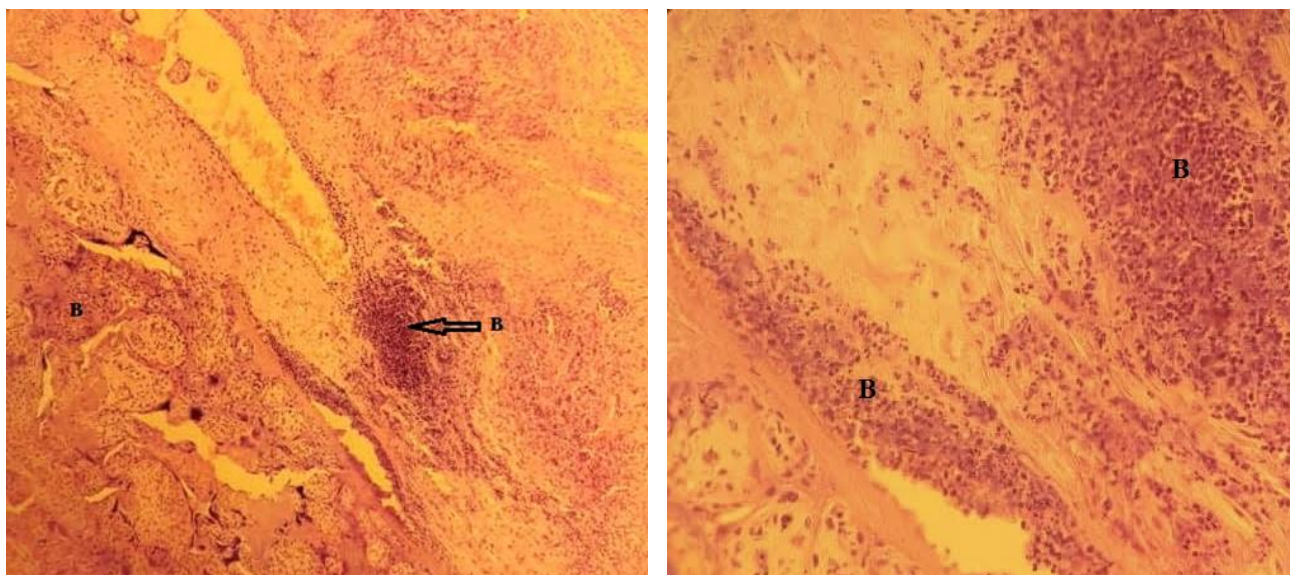


Рис. 4.14, 4.15. - Послед родильницы от срочных родов, с инфильтративным ТБ лёгких чувствительной формы. Обширные очаги воспалительной инфильтрации, выраженного фиброза, некрозы, встречаются клетки Кашенко-Гофбауэра, очаги кровоизлияния. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофотография, объектив ×10

Изменения в морфологической структуре плацент имели неспецифический характер. Макро- и микроскопические изменения плацент родильниц, страдающих ТБ, такие как снижение средней толщины и объёма, инволютивно-дистрофические изменения, гемоциркуляторные нарушения – способствовали развитию более выраженных форм ПН. Хроническая ПН была диагностирована у всех родильниц основной группы исследования и у большинства женщин контрольной группы, однако её декомпенсированная форма наблюдалась статистически значимо чаще у родильниц с ТБ. Гиперваскуляризация ворсин, образование функционально активных синцитиальных узелков и синцитиокапиллярных мембран, ангиоматоз являлись защитной реакцией, однако они не были способны в полной мере поддержать трофику и компенсировать проявления ПН, что, в конечном итоге, приводило к ухудшению перинатальных исходов (ЗВУР, уменьшение размеров тела новорождённых).

4.3. Перинатальные исходы беременных, страдающих туберкулёзом

Данные результатов сравнительного анализа состояния новорожденных представлены в данном разделе.

Роды закончились рождением живых детей (100% и 100%). Медиана гестационного срока родоразрешения составила 38 недель в основной и 40 недель в группе сравнения.

При анализе показателей массы тела новорожденных было обнаружено, что средняя масса тела при рождении - $2935,5 \pm 84,9$ г и $3221,4 \pm 83,1$ г, соответственно группам исследования ($p > 0,05$ ($U = 328,5$; $Z = -1,87$)). Статистически значимая разница выявлена в показателях окружности головы ($p = 0,025$ ($U = 303,0$; $Z = -2,28$)) и груди ($p = 0,005$ ($U = 266,0$; $Z = -2,81$)) (таблица 4.7).

Таблица 4.7. - Антропометрические данные новорождённых исследуемых групп ($M \pm SE$)

Показатели	Группа основная (n=43)	Группа сравнения (n=21)	p
Вес (гр)	$2935,6 \pm 84,9$	$3221,4 \pm 81,1$	$>0,05$ ($U = 328,5$; $Z = -1,87$)
Рост (см)	$48,8 \pm 0,5$	$49,9 \pm 0,3$	$>0,05$ ($U = 389,5$; $Z = -1,03$)
Окружность головы (см)	$33,6 \pm 0,3$	$34,7 \pm 0,3$	$=0,025$ ($U = 303,0$; $Z = -2,28$)
Окружность гр.клетки	$32,4 \pm 0,3$	$33,8 \pm 0,2$	$=0,005$ ($U = 266,0$; $Z = -2,81$)

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между основной группой и группой сравнения (по критерию Манна-Уитни).

Новорождённые от женщин с туберкулёзом имели сравнительно меньшие антропометрические данные – окружность головы составляла $33,6 \pm 0,3$ и $34,7 \pm 0,3$ см, и окружность груди $32,4 \pm 0,3$ и $33,8 \pm 0,2$ см соответственно группам.

Новорожденные с низкой массой тела (до 2500г) родились лишь в основной группе исследования (ТБ), составляющие 20,4% от всех рождённых. С массой до 3000г родилось 27,3% новорождённых в группе туберкулёза и 23,8% новорожденных в группе сравнения (рисунок 4.16). В группе здоровых

беременных в основном родились новорожденные с диапазоном массы тела от 3001 до 3500г – 52,4%, что выявило статистически значимое различие в сравнении с основной группой – 38,6% случаев.

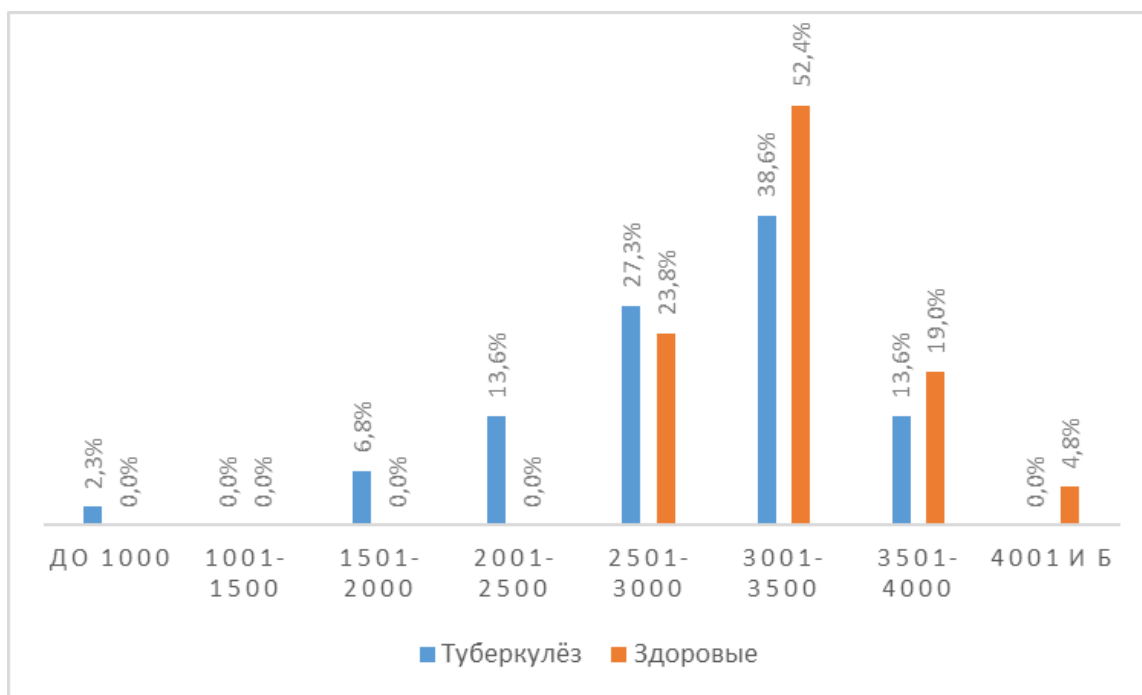


Рисунок 4.16. – Масса новорождённых исследуемых групп (%)

С массой от 3501 до 4000г родилось 13,6% и 19,0% новорожденных, соответственно I и II группам исследования. Частота рождения детей с массой более 4001г составила 4,8%, зафиксированная только в группе здоровых беременных.

Ценность шкалы Апгар убедительно подтверждена, несмотря на широкое использование современных методов обследования, и является наиболее простым и адекватным методом оценки статуса ребенка после рождения.

Средний балл по шкале Апгар в основной группе составил $6,9 \pm 1,0$ балл, оценённые на первой минуте, и $7,8 \pm 0,8$ - на пятой минуте рождения. Средний балл по шкале Апгар в основной группе был ниже относительно здоровой группы новорожденных ($7,2 \pm 0,5$ и $7,8 \pm 0,3$, соответственно группам сравнения), хотя статистическую значимость данный показатель при сравнительном анализе не выявил (рисунок 4.17).

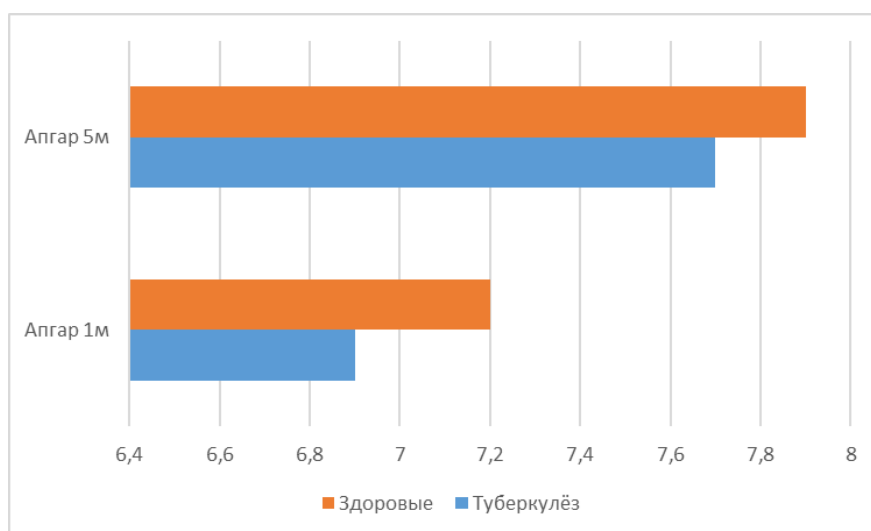


Рисунок 4.17. - Сравнительная характеристика состояния новорожденных по шкале Апгар

При оценке медианы показателей баллов на 1й и 5й минутах рождения оказался равным, что не выявило статистической значимости ($p > 0,05$ ($U=402,0$; $Z=-0,96$)) (таблица 4.8):

Таблица 4.8. - Оценка новорождённых по шкале Апгар (абс, (%))

Показатели	Группа I n=44		Группа II n=21	
	абс.	%	абс.	%
1-я минута рождения				
0-3 балла	-	-	-	-
4-6 баллов	5	12,8	-	-
7-9 баллов	35	87,2	20	100
5-я минута рождения				
0-3 балла	-	-	-	-
4-6 баллов	3	7,5	-	-
7-9 баллов	37	92,5	20	100

Примечание: статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию Манна-Уитни).

14 (31,8%) основной группы родились в относительно удовлетворительном состоянии, 8 (18,2%) - в состоянии средней степени тяжести и 5 (11,4%) в тяжелом состоянии. В удовлетворительном состоянии родилось 16 (38,6%) новорождённых из группы ТБ, что было статистически значимо ниже, чем в группе здоровых беременных – 13 (61,9%) ($p=0,05$ ($\chi^2=2,79$)), где также были рождены дети в состоянии средней (14,3% ($p > 0,05$ ($\chi^2=0,0$)) и тяжёлой степени тяжести (4,8% ($>0,05$ ($\chi^2=0,16$)). У 6 (13,6%) новорожденных отмечена задержка

внутриутробного развития (ЗВУР) по гипотрофическому типу. Нормотрофия – у 38 (86,4%).

Перинатальная энцефалопатия I и II ст. различного генеза диагностирована у 9,1% новорождённых (таблица 4.9).

Таблица 4.9. - Осложнения раннего неонатального периода в группах (n,%)

Диагноз	Группа I n=44		Группа II n=21	
	Абс.	%	Абс.	%
Недоношенность	8	18,2	-	-
Морфофункциональная незрелость	6*	13,6	1	5,0
ЗВУР	6	13,6	0	0
Перинатальная энцефалопатия	4	9,1	3	15,0
Асфиксия	7*	15,9	1	5,0
Неонатальная смертность (ранняя)	2	4,5	-	-

*Примечание: статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию Манна-Уитни) - $p \leq 0,05$.

Следует отметить, что у 15,0% новорожденных из группы здоровых выявлена перинатальная энцефалопатия легкой степени (I ст.) (n=3). В состоянии асфиксии в основной группе родилось достоверно больше новорожденных - 7 (15,9%), а в группе сравнения - 1, которым была оказана первичная реанимационная помощь. Эмбриофетопатий обнаружено не было ни в группе женщин с туберкулезом, ни в группе здоровых беременных.



Рисунок 4.18. - Новорождённый Э., от преждевременных родов (36 нед.), масса 1500,0г, длина 42см. Длительность жизни 4сут 21ч 45мин.

У двух недоношенных новорождённых констатирована ранняя неонатальная смертность (3и и 5е сутки послеродового периода), в связи с чрезмерной слабостью адаптационных процессов и очень низкой массой тела (1100 и 1500,0г.) (рисунок 4.18).

При распределении частоты перинатальных исходов в зависимости от формы заболевания женщины основной группы разделены на подгруппы легочные и внелегочные, где выявлена значимо высокая доля неонатальных осложнений у новорожденных от матерей, страдающих лёгочной формой туберкулёза (рис. 4.19).

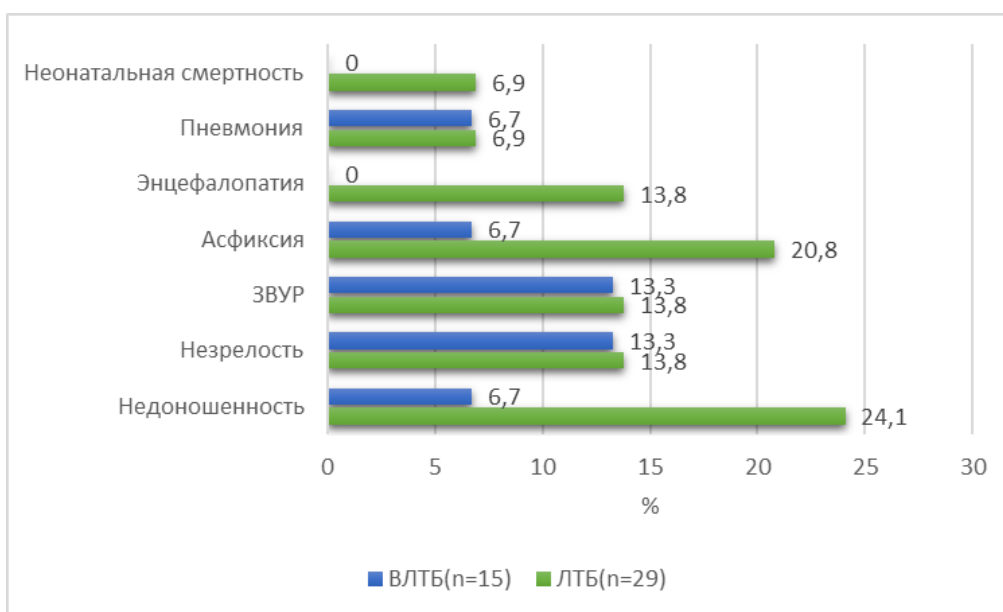


Рисунок 4.19. - Перинатальные исходы в зависимости от формы туберкулёза

Частота рождения недоношенных статистически значимо высока у беременных с ЛТБ (24,1%), чем у беременных с ВЛТБ (6,7%) ($p=0,05$). Также из неонатальных осложнений у новорожденных от женщин с лёгочной формой чаще отмечаются асфиксия (20,8%), энцефалопатия (13,8%) и неонатальная смертность (6,9%).

Сравнительным анализом течения гестационного процесса и перинатальных исходов установлено, что использование рекомендаций по прегравидарной подготовке и алгоритма ведения беременности женщин и родильниц с туберкулёзом позволяет улучшить перинатальные исходы путем

снижения частоты преждевременных родов на 33,5%, рождение маловесных детей до 9,1% случаев.

Вопрос грудного вскармливания решался совместно с фтизиатром. 30 (76,9%) родильницам, имеющим неактивный туберкулёз без бактериовыделения, разрешалось кормление грудью. У 9 (23,1%) матерей новорожденные не прикладывались к груди, - среди которых бактериовыделители, носители ВИЧ инфекции, а также тяжелое послеродовое состояние родильниц и новорожденных. Все младенцы, рожденных от матерей с ВИЧ, получали зидовудин 13,3мг с рождения в течении 6 недель, с последующим тестированием на ВИЧ после курса терапии.

Обязательная БЦЖ-вакцинация проведена всем живым новорождённым, а малыши от матерей-бактериовыделителей разобщались от них до достижения БК (-) статуса матери. Медиана койко-дней, проведенных в стационаре, составляла $6,2 \pm 0,8$ дней у родильниц из группы туберкулёза, и $3,3 \pm 0,3$ дня в группе здоровых родильниц ($p=0,009$ ($U=278,0$; $Z=2,69$)).

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают, что специфический процесс у женщины создает неблагоприятные условия для внутриутробного развития плода. Эта патология также является одним из факторов, влияющих на развитие перинатальной патологии и нарушения морфофункционального созревания новорождённых (недоношенность, низкая масса тела при рождении, ЗВУР, асфиксия, перинатальная энцефалопатия и даже ранняя неонатальная смертность).

4.4. Оптимизация прегравидарной подготовки и ведения беременности женщин с туберкулёзом

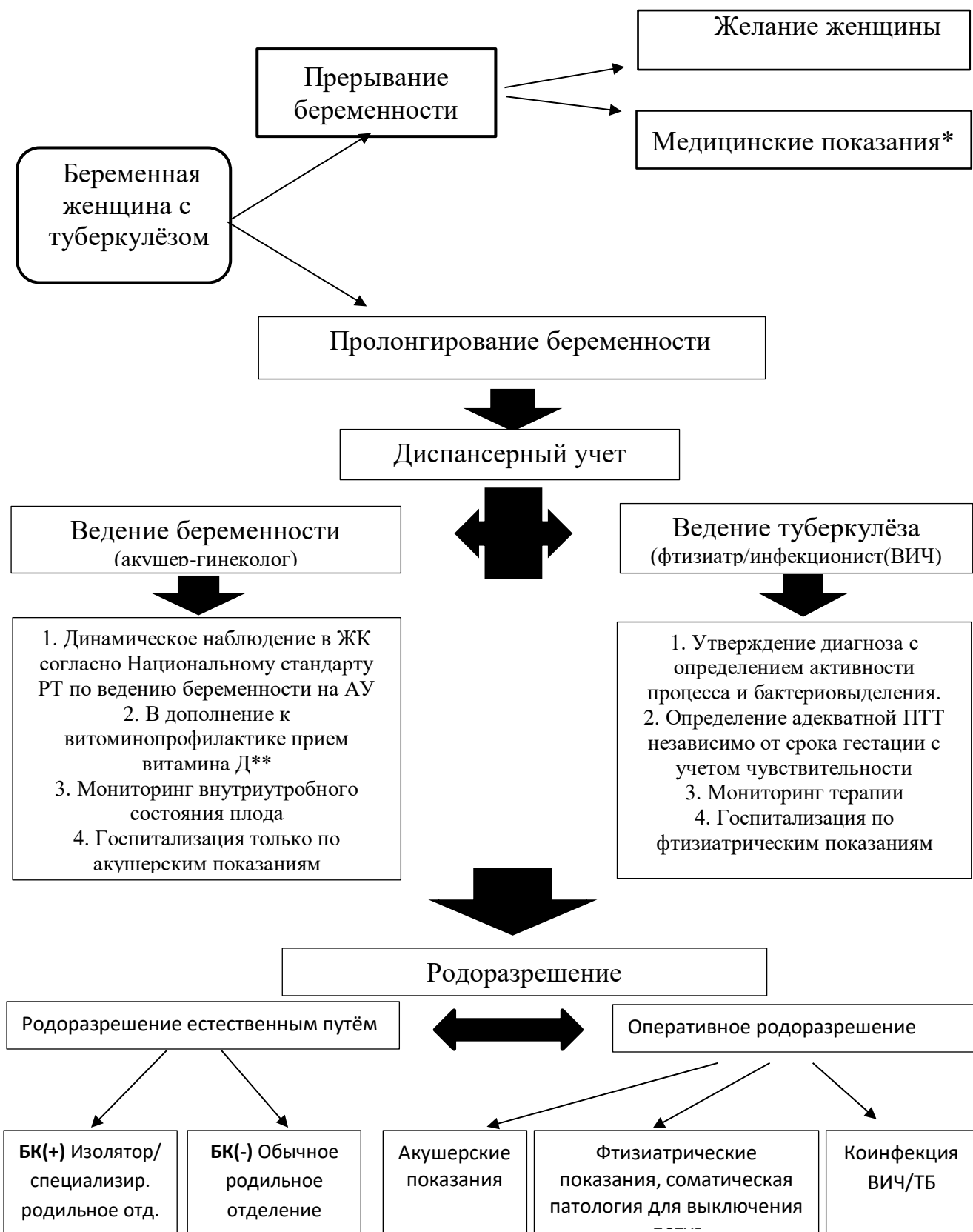
С целью оценки эффективности рекомендаций по прегравидарной подготовке и алгоритма ведения беременных, женщины основной группы разделены на две подгруппы: Ia группа – 30 женщин, которым была проведена прегравидарная подготовка с использованием предложенных рекомендаций и алгоритма, и группа IIб – 21 беременная женщина, не прошедшие

прегравидарную подготовку, туберкулёз у которых диагностирован в разные trimestры беременности.

Прегравидарная подготовка осуществлялась у женщин, находящихся на этапе противотуберкулёзной химиотерапии, так как все пациентки являлись женщинами активного репродуктивного возраста (20-36 лет). Основой прегравидарной подготовки явилась консультация по планированию семьи на этапе лечения специфического процесса и реабилитационных мероприятий. Женщинам предлагалась эффективная, кратко- или долгосрочная и индивидуализированная контрацепция (внутриматочное противозачаточное средство, пролонгированные гестагены и др.) на период лечения и прегравидарной подготовки (от 1 до 3-х месяцев, в зависимости от желания женщины), позволяющими обеспечить женщине возможность иметь здоровых детей, а также сохранить репродуктивное здоровье. 25 (83,3%) женщин отдали выбор краткосрочным методам контрацепции, таким как барьерные (48%), комбинированные оральные контрацептивы (32%) и естественные (20%). 5 (16,7%) женщин выбрали долгосрочные методы контрацепции – внутриматочный (80%) и инъекционные прогестины (20%).

Выявленные анемия, дефицит массы тела и витамина Д у беременных с ТБ обязало включить в реабилитационные мероприятия их коррекцию у всех женщин. С целью коррекции витамина Д у женщин и беременных использовались препараты витамина Д с индивидуальной коррекцией дозы, на основании исходного уровня показателей, где на этапе прегравидарной подготовки использовались стандартные дозы препаратов согласно международным рекомендациям, а при наступлении беременности - в первом триместре до 4000МЕ препарата в сутки, либо 200 000МЕ однократно, а в более поздних сроках – также стандартные схемы.

Из 30 женщин основной подгруппы Ia беременность наступила у 22 (73,0%), у которых далее беременность проведена по предложенным алгоритмам ведения беременности (рисунок 4.20, рисунок 4.21):



* - ТБ не является противопоказанием к беременности. Решение о прерывании беременности решается врачебным консилиумом.

** - прием препаратов 25гидроксивитамина Д осуществлять после определения его уровня в сыворотке крови

Рисунок 4.20. - Алгоритм ведения беременности у больных туберкулёзом женщин

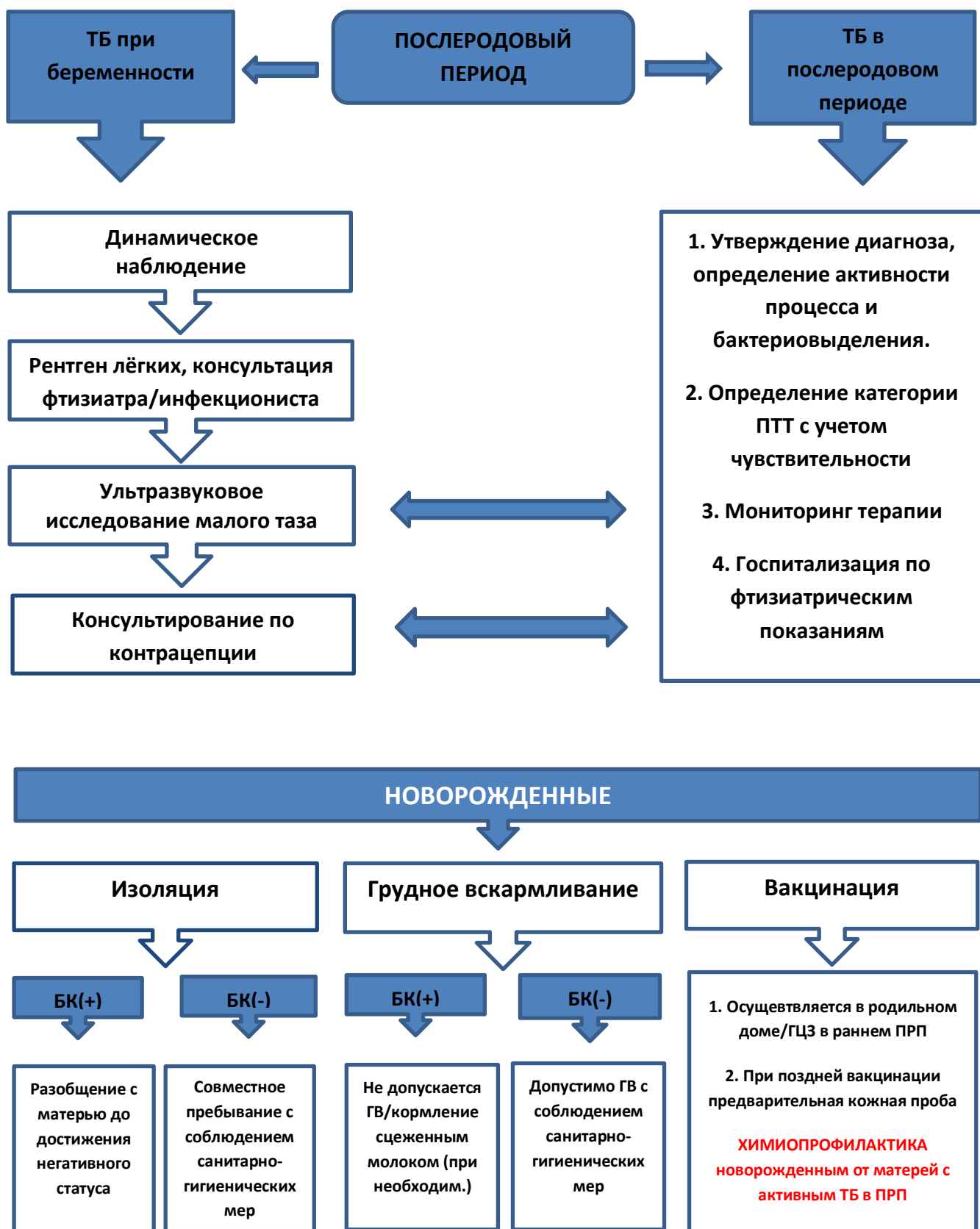


Рисунок 4.21. - Алгоритм ведения больных туберкулезом родильниц

Решение о пролонгировании беременности, вопрос родоразрешения решался консилиумом врачей смежных специальностей (акушер-гинеколог, фтизиатр, врач ультразвуковой диагностики, инфекционист), учитывая желание женщины, общее состояние больной и течение основного заболевания, форму заболевания, приверженность к лечению, срок беременности и её течение, внутриутробное состояние плода и др.

Критериями эффективности ведения пациенток согласно предложенному алгоритму явились: частота развития беременности до доношенного срока, преждевременных родов, рождение детей с массой тела менее 2 500,0 грамм и неонатальных осложнений.

Срочные роды наступили у 21 (95,4%) роженицы из основной подгруппы Ia, при среднем сроке гестации $38,8 \pm 2,2$ недель, где в подгруппе сравнения Ib наступили у 14 (61,9%) рожениц в сроках гестации $37,5 \pm 2,9$ недель гестации. Средний срок родоразрешения здоровых беременных их группы контроля составил $39,5 \pm 1,2$ недели гестации. Частота преждевременных родов была статистически значимо выше в группе рожениц Ib – у 8/21 (38,1%) ($p < 0,05$).

Проводя анализ акушерских осложнений в родах, выявлено, что у родильниц подгруппы Ia осложнения выявлены у 13/21 (59,1%), в подгруппе сравнения Ib этот показатель составил 71,4% (у 15/21), в группе же контроля – у 3/21 (14,3%) родильниц.

Роды закончились рождением живых детей (100% и 100%). При анализе показателей массы тела новорожденных было обнаружено, что медиана массы тела при рождении – 3162,5г (Ia подгруппа), 2880г (Ib подгруппа) и 3221,4 \pm 83,1г (группа контроля). Новорожденные с низкой массой тела (до 2500г) родились в основной подгруппе исследования (Ia) в 9,1% случаев от всех рождённых, а в Ib – 36,4%. С массой до 3000г родилось 5 (22,7%) новорождённых в подгруппе родильниц Ia и 31,8% новорожденных в подгруппе сравнения. В группе здоровых беременных в основном родились новорожденные с диапазоном массы тела от 3001 до 3500г – 52,4%, что выявило статистически значимое различие в

сравнении с подгруппой Ib (18,2%) ($p < 0,05$), а в подгруппе Ia составили 13 (59,1%). С массой от 3501 до 4000г родилось 9,1% и 18,2% новорожденных, соответственно Ia и Ib подгруппам исследования. Частота рождения детей с массой более 4001г составила 4,8%, зафиксированная только в группе здоровых беременных.

Анализ неонатальных осложнений выявил, что у женщин, которым проведена прегравидарная подготовка и беременность которых велась по предложенному алгоритму, у 7 (31,8%) новорожденных диагностирована патология неонатального периода, где у новорождённых подгруппы сравнения неонатальные осложнения диагностированы в 13 (61,9%) случаев. Следует отметить, что у 4,5% новорожденных из подгруппы Ia выявлена перинатальная энцефалопатия легкой степени (Iст.) ($n=1$), против 9,1% из подгруппы Ib. В состоянии асфиксии в основной Ib подгруппе родилось достоверно больше новорожденных - 4 (18,1%), а в подгруппе Ia – 13,6%, которым была оказана первичная реанимационная помощь ($p=0,05$).

Таким образом, результаты оценки эффективности использования рекомендаций по прегравидарной подготовке и алгоритма ведения беременности женщин с туберкулёзом позволяют улучшить акушерские исходы на 12% и перинатальные исходы путем снижения частоты преждевременных родов на 33,5%, рождение маловесных детей до 9,1% случаев.

Глава 5. Обсуждение результатов исследования.

Проблема туберкулёза является приоритетной в республике и является одной из основных целей Стратегии охраны здоровья населения Республики Таджикистан на период до 2030 года. С целью снижения заболеваемости и смертности, управления возрастающей проблемой лекарственной устойчивости и защиты домохозяйств от расходов, связанных с туберкулёзом, в рамках Национального стратегического плана защиты населения от туберкулёза (2015-2020) и Национальной программы защиты населения от туберкулёза (2021-2025) предусмотрены задачи и действия для их достижения, пересматриваемые каждые 5 лет [34, 35, 51].

Для выполнения поставленной цели и задач, проведено проспективное когортное исследование в городе Душанбе за период 2017-2022гг. Под наблюдением находились 64 беременных женщины: 43 беременных женщины, больных туберкулёзом разных форм (I) и 21 относительно здоровых беременных – группа сравнения (II), выявленные в центрах репродуктивного здоровья, туберкулезных диспансерах, а также родильных домах города. При изучении же клинико-лабораторных особенностей заболевания у беременных, основная группа разделена на подгруппы IA (ТБ, выявленный во время беременности) и IB (беременность, диагностированная на определённом этапе ПТТ).

Выявляемость и диагностика туберкулёза осуществлялась по мере обращаемости и наличия жалоб у женщин в учреждениях ПМСП (30,9%), родильных домах (23,0%), туберкулезном диспансере (38,4%) и стационаре (7.7%).

Результаты настоящих исследований выявили, что у беременных женщин ведущее место занимает туберкулёз легких (ЛТБ) (58,1%), чувствительный к ПТП 1-го ряда, а именно инфильтративная его форма (46,6%). Реже были выявлены другие формы: кавернозный (2,3%), диссеминированный – (4,6%), плеврит (18,6%), лимфатических узлов (14,0%) и мягких тканей (2,3%).

Первичный эпизод болезни был диагностирован у 37 (86,0%) беременных женщин, у 6 (14,0%) – заболевание развилось вторично.

6 (14,0%) больных с внелегочным туберкулёзом (ВЛТБ) входили в классификацию туберкулеза лимфатических узлов, а у 8 (18,6%) больных поражённым участком была плевра. 4 (9,6%) случая ВЛТБ, входящие в категорию «другие», имели поражение различных локализаций, включая абдоминальный и другие. Обнаруженная частота плевральной формы и туберкулёза лимфатической системы, аналогична исследованиям различных авторов, как наиболее часто поражаемых внелёгочных органов [84, 90]. Внелегочная локализация и неспецифические проявления также усложняют диагностику заболевания у беременных женщин, что является риском материнской заболеваемости и смертности, а также перинатальной патологии.

В преобладающем большинстве случаев - у 36 (83,7%) женщин была чувствительная к основным противотуберкулёзным препаратам (ПТП) форма. Однако, по-прежнему, серьёзную угрозу здоровью населения представляет лекарственно-устойчивый туберкулёз [11, 91, 148]. В 2019г устойчивой формой заболело почти пол миллиона человек по всему миру, из которых 78% приходилось на множественную лекарственную форму (МЛУ) заболевания [196].

Новую проблему сегодня представляет лекарственно-устойчивая форма туберкулёза, в особенности у беременных женщин, выявленная в 7 (16,3%) случаях множественная лекарственная устойчивость (МЛУ-ТБ). Устойчивая форма туберкулёза у беременных является серьёзным поводом для беспокойства, поскольку не доказана безопасность препаратов второго ряда, т.к. беременные женщины не включаются в клинические испытания.

Также наблюдались случаи присоединения вторичной туберкулёзной инфекции у людей с иммунодефицитными состояниями (ТБ+ВИЧ), что составило 4,6% беременных от общего числа наблюдаемых. Согласно результатам метаанализа Yaghoubi A et al. (2020г), заболеваемость туберкулёзом

увеличена у ВИЧ-позитивных беременных женщин в 2,56 раза (95% ДИ=1,57–4,17, $p=0,055$), что приводит к трехкратному повышению неонатальной смертности [204]. Отметим, что это выявленная частота коинфекции в нашем исследовании - довольно высокий показатель, в сравнении с данными обзора Национального стратегического плана по защите населения от туберкулёза на 2015-2020гг (1,6%). Объяснением может служить увеличение масштаба клинического скрининга людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) на ТБ за последние годы [35].

Беременные, страдающие туберкулёзом, традиционно были активного репродуктивного возраста (88,3%), позднего репродуктивного возраста было 11,6% беременных, в том числе 1 была в возрасте 44 года. Средний возраст беременных основной группы был равен $27,4\pm 5,7$ лет, а группы сравнения – $24,4\pm 3,5$ лет ($p>0,05$ ($U=319,0$; $Z=1,89$)). По данным литературы, заболевание поражает преимущественно женщин молодого репродуктивного возраста [24]. По данным ВОЗ, в 2020 году насчитывалось 3,2 млн. инфицированных женщин среди 10 млн. всего выявленных туберкулёзом человек во всем мире, большинство из которых женщины репродуктивного возраста [6, 151]. При распределении возраста исследуемых нами женщин замечено, что туберкулёз легких (ЛТБ) чаще был выявлен у женщин после 25 лет, а внелёгочный туберкулёз (ВЛТБ) в наиболее ранние годы активного репродуктивного возраста - до 25 лет.

В наши дни ТБ продолжает оставаться болезнью бедности. Такие взаимосвязанные явления, как демографический взрыв, перенаселенность, плохие жилищные условия, многодетность, низкое качество жизни, отсутствие образования, недоедание, низкий индекс массы тела, курение, злоупотребление алкоголем, неосведомленность о причине и передаче заболевания относятся к социальным факторам развития [31, 49, 70, 94, 104, 112].

Согласно значениям скорректированного отношения шансов, с 95% ДИ для изучаемых факторов риска выявлено, что такие факторы как средний

достаток, социальная занятость, высшее образование препятствуют развитию заболевания. Низкий достаток, низкое и среднее образование, а также безработность являлись существенными факторами, способствующими развитию ТБ ($p=0,004$).

Так, около трети женщин явились безработными (60,5%), рабочих (садовник, дворник, уборщица, официант) – 7 (16,3%), служащих (медсестра, менеджер, артист, преподаватель, работник банка, учащаяся) – 10 (23,3%). Среди больных туберкулёзом беременных 6 (14,0%) являлись трудовыми мигрантами, что является довольно высоким показателем, т.к. значительную часть от общего населения республики представляют собой трудовые мигранты [35, 164].

Выявлена статистически значимая отягощенность нутритивного статуса у женщин с туберкулёзом – высокая частота дефицита массы тела у беременных. Полученные данные дефицита массы тела показывают, что недостаточность питания является социальным фактором развития заболевания. Средний индекс массы тела беременных основной группы статистически значимо ниже, и составил $21,2 \pm 4,2 \text{ кг/м}^2$, а в группе здоровых беременных $23,3 \pm 3,0 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,003$ ($U = 249,0$; $Z = -2,89$)). Дефицит массы тела ($<18,9 \text{ кг/м}^2$) у 12 (27,9%) беременных I группы, что статистически значимо отличалось от группы сравнения - 4,8% ($p=0,043$ ($\chi^2=3,35$)). Результаты средних показателей ИМТ свидетельствуют о «маскировании» потери веса больными туберкулёзом, за счёт прибавки его при беременности, что подтверждают исследования Мирзоевой Ф.О. и соавт. (2018), которые утверждают, что лица с недостаточностью питания являются группой риска по туберкулёзу [31].

Общая прибавка массы за беременность, также сравнительно меньшая, чем у здоровых беременных, что приводит к худшим перинатальным последствиям. При изучении средней массы тела беременных на этапе антенатального наблюдения проведено сравнение общей прибавки массы тела за беременность. Выявлены статистически значимые различия массы в начале ($p=0,015$), составляющие $53,9 \pm 9,7 \text{ кг}$ и $58,4 \pm 8,5 \text{ кг}$ соответственно, и конце беременности -

65,3±9,0 кг и 72,8±8,4 кг ($p < 0,001$), соответственно. Общая прибавка массы тела за беременность в группе женщин с туберкулёзом и в группе сравнения имела статистически значимое различие и составила 11,0±0,7 кг и 14,3±1,0 кг соответственно ($p = 0,012$).

Так, у большинства женщин беременность наступила на фоне терапии специфического процесса (51,2%), что указывает на неотъемлемое желание родить и выносить ребенка у данного контингента. Туберкулёз также был диагностирован в первом триместре беременности (16,2%), во втором (18,6%), в третьем (4,7%). В раннем послеродовом периоде выявлен у 4 (9,3%) родильниц. Европейские исследователи связывают выявление активного туберкулёза у женщин в послеродовом периоде с задержкой постановки диагноза в связи с беременностью, а также поздней постановкой на учет или плохим посещением антенатального звена [105, 185].

Достоверно значимое различие в потере общей массы тела обнаружено при сравнении средних значений в подгруппах, где при заболевании, диагностированном во время беременности, обнаружена меньшая его потеря, чем до беременности (42,9% и 72,7% соответственно подгруппам) ($p \leq 0,04$).

Анализ сопутствующих заболеваний выявил более отягощенный соматический анамнез в группе беременных с туберкулёзом, среди которых наблюдались патология щитовидной железы (32,6% и 23,8% в группах соответственно), неврастения (9,3% и 4,8% соответственно), заболевания ЖКТ (7,0% и 4,8% в группах). Хроническое воспаление почек, как наиболее частое сопутствующее соматическое заболевание, диагностировано как в основной (41,9%), так и в группе сравнения (33,3%), напротив, гестационный пиелонефрит (14,0%) выявлен лишь в группе женщин, страдающих туберкулёзом.

Обнаружено статистически значимое ($p = 0,008$; $X^2 = 7,11$) преобладание беременных, перенесших анемию различной тяжести в анамнезе у 29 (67,4%) в группе беременных, страдающих туберкулёзом, и 6 (28,6%) группы сравнения, что является предрасполагающим к возникновению заболевания фактором.

Заслуживают внимания перенесенные пневмонии в 4,7% случаев и перенесенный туберкулёз в анамнезе, который наблюдался у 8 (18,6%) женщин основной группы.

Анемия разной степени тяжести статистически значимо чаще сопутствовала женщинам, страдающим туберкулёзом, чем группе женщин без туберкулёза, и диагностирована в первой группе у 35 (81,4%) женщин из 43, а во второй группе – у 3 (14,3%) беременных ($p < 0,001$; $X^2=23,64$).

Проявления заболевания у беременных в целом не отличались от таковых у небеременных. В то же время беременность может косвенно влиять на течение заболевания, маскируя ранние симптомы туберкулёза (усталость, утомляемость, тахипноэ и др.), отсрочив диагностику и лечение заболевания. Наиболее частыми симптомами были симптомы общей интоксикации, как недомогание и слабость - 90,4% и 86,7% в подгруппах соответственно ($p > 0,05$ ($\chi^2=0,00$)).

У женщин, заболевших до беременности, статистически значимо проявлялся кашель ($p=0,047$ ($\chi^2=3,94$)), по сравнению с беременными больными (42,9% и 72,7% соответственно подгруппам). Одышка отягощала заболевание у каждой второй женщины как в первой, так и второй подгруппе (61,9% и 59,1% соответственно), локальная боль (76,2% и 77,3% соответственно), субфебрильная температура (61,9% и 59,1%), не имеющие статистически значимого различия при статистическом сравнительном анализе ($p > 0,05$ ($\chi^2=0,02-0,08$)). Кровохарканье – как симптом деструкции лёгочной ткани наблюдалось в 9,5% случаев, только у женщин с туберкулёзом, диагностированным во время беременности.

Так и анализ течения специфического процесса у беременных, проведенный Суюновой Э.Ш., подтверждает отягощающее влияние беременности на течение и исход заболевания – усиливаются симптомы интоксикации, заболевание прогрессирует и увеличивается частота осложнений, таких как кровохарканье и др. [52].

Достоверно значимое различие в исследовании обнаружено при сравнении средних значений потери общей массы тела в подгруппах, где при заболевании, диагностированном во время беременности обнаружена меньшая его потеря, чем до беременности (42,9% и 72,7% соответственно подгруппам) ($p=0,047$ ($\chi^2=3,94$)). Следовательно, заболевание, выявленное во время беременности, имеет более «стертые» проявления, чем выявленное вне беременности.

Описанные в литературе особенности лабораторных показателей у больных с активным туберкулёзом беременных, указывают на изменения биохимических маркёров - высокие показатели АсАТ в крови у женщин, больных туберкулёзом лёгких, чаще, чем у здоровых беременных пациенток, что, вероятно, является маркёром гепатотоксичности противотуберкулёзных химиопрепаратов. Также авторы отметили снижение общего белка и сывороточного железа. Общий анализ крови больных туберкулёзом беременных отличался низким уровнем эритроцитов и гемоглобина, а также повышением показателей скорости оседания эритроцитов [50, 72].

Согласно данным нашего исследования, средние показатели ферментов АЛаТ и АСаТ были в пределах нормы у большинства женщин обеих групп. В основной группе значения АЛаТ варьировали до 64 Ед/л, в группе сравнения – до 54 Ед/л. Среднее значение АСаТ оказалось немного выше у женщин, заболевших во время беременности ($28,1 \pm 17,0$ Ед/л против $26,5 \pm 13,1$ Ед/л заболевших до беременности) ($p > 0,05$ ($df=2$; $N=5,0$)), а значения АЛаТ, также, преобладали в основной 1 подгруппе ($p > 0,05$ ($df=2$; $N=2,6$)).

Статистически значимые изменения обнаружены в показателях общего белка крови у беременных основной 1А подгруппы. Среднее его значение составило $56,9 \pm 8,3$ г/л, что является ниже пороговых значений (65-85 г/л). В подгруппе 1Б уровень общего белка крови также оказался относительно низким, но был более приближен к нижним границам нормы ($62,1 \pm 12,3$ г/л). Статистически значимое различие показателей общего белка крови выявлено

также при сравнении показателей здоровой группы ($65,7 \pm 4,0$ г/л) с подгруппой 1А ($p=0,003$), а также показателей между всеми группами ($p=0,004$).

Из результатов общего анализа крови, исследуемых нами сравниваемых групп также отмечено, что показатели медианы гемоглобина у беременных обеих подгрупп при сравнении статистически не значимы ($p > 0,05$) - ниже у женщин, которые заразились туберкулёзом до беременности (101 г/л). В 1А подгруппе медианное значение гемоглобина составляло 102,5 г/л. Количество клеток красной крови также оказалось статистически не значимо выше в основной 1А подгруппе – 3,5 млн., против 3,2 млн. в 1Б подгруппе сравнения и 4,0 млн. в группе контроля.

Общий анализ крови больных туберкулёзом беременных отличался низким уровнем эритроцитов и гемоглобина, а также повышением показателей скорости оседания эритроцитов. Следовательно, железодефицитная анемия, в свою очередь, усугубляет течение беременности и родов, раннего послеродового периода, а также влияет на состояние плода, вплоть до задержки его развития [44, 50, 72].

Из выявленных нами результатов общего анализа крови видно, что средние показатели гемоглобина у беременных статистически значимо ниже у женщин с туберкулёзом ($p < 0,001$ ($df=2$; $N=20,4$)), а именно, диагностированном во время беременности ($100,3 \pm 19,7(4,3)$ г/л ($p < 0,001$)), в отличие от женщин, заразившихся незадолго до ее наступления ($106,6 \pm 10,8(2,3)$ г/л. У здоровой группы беременных он составил $117,1 \pm 5,8(1,3)$ г/л.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) также статистически значимо ниже в группе здоровых беременных и в подгруппе женщин 1Б ($p=0,027$), и варьировала от 15 до 55 мм/ч, в среднем составляя $23,7 \pm 7,0(1,5)$ мм/ч в 1А подгруппе, во 1Б подгруппе колебалась от 5 до 41 мм/ч, при среднем значении $18,0 \pm 6,8(1,4)$ мм/ч. В группе контроля среднее значение СОЭ составило $18,4 \pm 5,6(1,2)$ мм/ч. Показатели СОЭ между всеми группами также выявили статистически значимое различие ($p=0,009$ ($df=2$; $N=9,5$)).

Изучение общего анализа мочи выявило лейкоцитоз в основной группе женщин - $9,9 \pm 3,4$ в подгруппе 1А, и $10,5 \pm 5,1$ во 1Б подгруппе женщин. У здоровых беременных показатели лейкоцитов мочи были ниже ($7,6 \pm 3,5(0,8)$), однако статистически значимого различия при сравнении показателей в группах не выявлено ($p > 0,05(df = 2; N = 5,1)$).

Исследователи отмечают, что необходимы дальнейшие РКИ для изучения влияния витамина Д на активацию ЛТИ [185]. Показано резкое снижение уровня основной формы витамина Д у всех больных туберкулёзом беременных. Молодые и здоровые беременные города также демонстрируют недостаточную обеспеченность витамином Д, что видимо связано с особенностями происхождения (смуглый цвет кожи) и религиозными предпочтениями в одежде, а также недостаточным потреблением морепродуктов.

Выраженный дефицит витамина Д ($8,35 \pm 9,06$ нг/мл) у женщин с туберкулёзом обязывает включить в обследование определение его статуса в крови, помимо остальных методов исследования, а также провести своевременную коррекцию, для усиления иммунного ответа в терапии основного заболевания и улучшения его исходов. Кроме того, учитывая недостаток витамина Д и в группе здоровых беременных ($17,24 \pm 18,6$ нг/мл), следует проводить обследование на авитаминоз Д в прегравидарном и гравидарном периоде у женщин с фактором риска по дефициту витамина, с последующей его профилактикой и лечением, для улучшения материнских и перинатальных исходов.

Причиной статистической незначимости дефицита при является незначительное число наблюдений и большой разброс данных. Стандартная ошибка в показателях контрольной группы соизмерима со средним значением в основной группе. Следовательно, значения среднего отклонения больше средних значений, что свидетельствует о неоднородности полученных результатов и большом разбросе значений.

В основной группе исследуемых ранняя явка отмечена у 34 (79,1%) беременных, а в группе здоровых беременных она превышала на 62,7% (85,7%). Поздняя явка, соответственно, превалировала в группе беременных, страдающих туберкулёзом (20,9% против 14,3% группы сравнения) ($p < 0,05$).

Выявлены наиболее значимые экстрагенитальные заболевания, которые отягощали течение беременности исследованного контингента. Железодефицитные анемии легкой и средней тяжести осложняли течение беременности как в I (58,2%), так и во II (60,5%) и III (65,2%) триместрах, что выявило статистически значимое различие при сравнении в группах ($p < 0,001$; $\chi^2 = 11,26$).

Средний срок родоразрешения составил $38,2 \pm 2,6$ и $39,5 \pm 1,2$ недель гестации, соответственно группам ($p > 0,05$ ($U = 326,5$; $Z = -1,81$)). В 72,1% случаев родоразрешение в основной группе проводилось через естественные родовые пути. Показанием к абдоминальному родоразрешению традиционно являлась, в основном, акушерская патология. Из фтизиатрических показаний к абдоминальному родоразрешению были: прогрессирование туберкулёза и ухудшение состояния беременной (24,9%), а также, в одном случае беременной проведено досрочное оперативное родоразрешение из-за нарастающей дыхательной недостаточности (8,3%).

Следовало бы заметить, что средний показатель общей продолжительности родов при родоразрешении через естественные родовые пути был меньше в группе женщин с туберкулёзом – $502,6 \pm 44,9$ мин, и $600,2 \pm 49,2$ мин в здоровой группе соответственно, за счет укорочения первого периода и, незначительно, периода изгнания. Причиной повышенной активности матки и, как следствие, сокращения продолжительности родового акта, авторы связывают с повышением уровня кортикостероидов у больных туберкулёзом беременных, а также с влиянием токсических продуктов жизнедеятельности возбудителя на нервную систему больных беременных, приводящим к повышению выработки эндогенного окситоцина [61].

Выявленное количество осложнений беременности и родов, а также выявленные клинические проявления плацентарной недостаточности (ЗВУР, недоношенность, асфиксия) свидетельствуют о том, что эти показатели значительно более выражены у беременных, страдающих туберкулёзом, чем у здоровой группы беременных.

Наиболее частыми и ожидаемыми акушерскими осложнениями в первом триместре беременности следует указать на угрозу прерывания у 37,2% - в первом триместре беременности; 67,4% - во втором и 30,2% - в третьем. На рвоту беременных различной степени тяжести указали 26 (60,5%) женщин.

Заслуживает внимания преэклампсия (ПЭ), которая была диагностирована лишь у 4 (9,3%) женщин. Такое грозное осложнение беременности и родов как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) также было выявлено у двух беременных (4,7%). Среди патологий беременности также наблюдались умеренные маловодие (4,7%) и многоводие (20,9%).

Наиболее частой патологией, осложнившей течение беременности и родов, в основной группе дородовой разрыв плодных оболочек (ДРПО) - 9 (21,0%) случаев. Длительность безводного периода отличалась при сравнении в группах, превышая у беременных женщин с туберкулёзом, и в среднем составила $483,3 \pm 142,3$ и $203,3 \pm 62,2$ минуты соответственно сравниваемым группам.

Также роды в основной группе осложнились такими акушерскими патологиями, как преждевременные роды (18,6%), механизмом которых считаются биохимические изменения, приводящие к снижению прочности плодных оболочек при активном туберкулёзном процессе [18]. Медиана срока беременности при преждевременных родах составила 34 недели.

Выявлено статистически значимое увеличение общей кровопотери только при естественных родах, что значительно превысило в группе беременных с туберкулёзом, и в среднем составило $244,0 \pm 16,0$ мл и $186,5 \pm 10,2$ мл, соответственно основной и контрольной группам ($p=0,004$ ($U=166,0$; $Z=2,86$)). При изучении средней кровопотери в зависимости от индекса массы тела в

сравниваемых группах выявлено, что в среднем она превышала в основной группе, однако отмечена прямая зависимость кровопотери от увеличения индекса массы тела в группе беременных с туберкулёзом, и обратная зависимость кровопотери и индекса массы тела беременных здоровой группы.

При изучении данных скрининговой фетометрии, значения бипариетального размера головки ($43,9 \pm 1,4$ и $46,3 \pm 1,1$ мм, соответственно группам), а также другие показатели имели сравнительно меньшие размеры, при сравнении с группой здоровых беременных. Статистически значимо отличался диаметр бедра плода основной группы, что составило $29,0 \pm 1,2$ мм, а в группе здоровых – $33,4 \pm 1,3$ мм ($p=0,027$ ($U=200,5$; $Z=-2,19$)).

Полученные доплерометрические показатели СДО КСК в основных сосудах плода и матки выявили нарушение кровотока в системе мать-плацента-плод различной степени выраженности в основной группе беременных, что диагностировано в 10 (29,4%) случаях. Кровоток в маточных артериях группы женщин, страдающих туберкулёзом, имеет статистически значимые различия в скорости кровотока правой ($1,65 \pm 0,05$ и $1,86 \pm 0,03$, в группах ($p=0,002$ ($U=173,5$; $Z=-3,00$)) и левой ($1,64 \pm 0,06$ и $1,85 \pm 0,03$, соответственно группам ($p=0,003$ ($U=195,0$; $Z=-2,62$)) маточных артерий. Данные плацентарного коэффициента были выше в группе беременных, страдающих туберкулёзом ($0,31 \pm 0,19$), чем в группе здоровых беременных ($0,24 \pm 0,03$) ($p > 0,05$ ($U=223,0$; $Z=1,59$)).

Очевидно, что туберкулёз сказывается на исходе беременности: сокращение общей продолжительности родов; увеличение общего объёма кровопотери; увеличивается частота кесарева сечения, в том числе из-за возникших акушерских осложнений; повышается частота возникновения плацентарной недостаточности (преждевременные роды, ЗВУР и др.).

Все данные позволяют утверждать, что туберкулёз у беременных является одним из важных факторов риска, влияющих на развитие перинатальной патологии и неблагоприятных исходов у новорождённых. Исследования также

сообщают о двукратном увеличении числа преждевременных родов и шестикратном увеличении перинатальной смертности у беременных женщин, которые отложили или прервали противотуберкулезное лечение [120].

При анализе показателей массы тела новорожденных было обнаружено, что средняя масса тела при рождении - $2935,5 \pm 84,9$ г и $3221,4 \pm 83,1$ г, соответственно группам исследования ($p > 0,05$ ($U=328,5$; $Z=-1,87$)). Статистически значимая разница выявлена в показателях окружности головы ($p=0,025$ ($U=303,0$; $Z=-2,28$)) и груди ($p=0,005$ ($U=266,0$; $Z=-2,81$)).

Также многие авторы утверждают, что в 3,7 раза чаще возникают осложнения неонатального периода у детей, рожденных от больной туберкулёзом матери, чем от здоровой [5, 21, 37]. У 6 (13,6%) новорожденных отмечена задержка внутриутробного развития (ЗВУР) по гипотрофическому типу.

Перинатальная энцефалопатия I и II ст. различного генеза диагностирована у 9,1% новорождённых. Следует отметить, что у 14,2% новорожденных в группе здоровых выявлена перинатальная энцефалопатия легкой степени (I ст.). В состоянии асфиксии в основной группе родилось достоверно больше новорожденных - 7 (15,9%), а в группе сравнения - 1, которым была оказана первичная реанимационная помощь. Эмбриофетопатий обнаружено не было ни в группе женщин с туберкулезом, ни в группе здоровых беременных. У двух недоношенных новорождённых констатирована ранняя неонатальная смертность (3-ьи и 5-ые сутки послеродового периода), в связи с чрезмерной слабостью адаптационных процессов и критической массой тела (1100 и 1500,0 г.)

Морфологические исследования плацент родильниц проводились в послеродовом периоде. Как было отмечено выше, исследованию подверглись 26 последов, из которых 15 последов основной группы и 11 последов группы здоровых женщин.

Морфологическое исследование плацент родильниц выявили достоверно высокую частоту морфологических маркеров хронической плацентарной недостаточности (ХПН), составляя 100% и 90,9% соответственно в группах, что подтвердили исследования Якимовой А.В. (2014), которая описывала морфологические изменения плацент женщин с туберкулёзом в виде 100% случаев хронической плацентарной недостаточности в суб- и декомпенсированных его вариантах, приводящие к хронической гипоксии и синдрому задержки развития плода (СЗРП) [62].

В основной группе исследуемых нами плацент преобладала тяжелая форма ХПН (33,3%), приводящая к задержке внутриутробного развития плода, преждевременным родам, ДРПО и др ($p > 0,05$ ($\chi^2 = 0,96$)). В группе здоровых плацент ХПН в основном была легкой формы (54,5%) ($p > 0,05$ ($\chi^2 = 0,46$)). ХПН выражалась преобладанием незрелых промежуточно дифференцированных ворсин (46,7%), инволютивно-дистрофических процессов (соли кальция, функционально неактивные синцитиальные узелки), гемоциркуляторных нарушений (ишемические некрозы, фибриноидные тромбы).

Статистически значимое различие выявлено в наличии очагов обызвествления и инфарктов, замурованных в нитях фибрина, что превышало в группе беременных, страдающих туберкулёзом ($p = 0,040$ ($\chi^2 = 4,21$)).

Гиперваскуляризация ворсин, образование функционально активных синцитиальных узелков и синцитиокапиллярных мембран способствовали достижению компенсации ХПН, что было выражено в группе здоровых беременных (33,3% и 54,5% в группах соответственно) ($p > 0,05$ ($\chi^2 = 0,46$)). Ангиоматоз ворсинчатого хориона, что является одним из показателей компенсаторно-приспособительных процессов, составлял 50,0% в основной группе. В 85,7% случаев он оказался более выраженным.

Клетки Кашенко-Гофбауэра, или синцитиальные макрофаги ворсинчатого хориона обнаружены в плацентах 1 группы в 66,7% случаев. В группе сравнения синцитиальные макрофаги выявлены в 6ти препаратах (54,5%), в том числе

умеренные 60% и 83% в группах соответственно ($p=0,05$), а множественные – лишь в группе родильниц с туберкулёзом (10,0%) ($p>0,05$ ($\chi^2=0,05$)). Клетки эти играют большую роль в иммунной защите, путем своей антиген-презентирующей функции [16].

Ни в одной плаценте основной группы при гистологическом исследовании не обнаружены специфические туберкулёзные гранулёмы, в отличие от описанных случаев подобных исследований [111]. Обнаружены признаки воспаления децидуальной ткани в виде очаговых инфильтратов (сегментоядерные нейтрофилы) в 26,6% случаев в основной группе, против 9,1% в группе здоровых родильниц.

Изменения в морфологической структуре плацент имели неспецифический характер. Макро- и микроскопические изменения плацент родильниц, страдающих ТБ, такие как снижение средней толщины и объёма, инволютивно-дистрофические изменения, гемоциркуляторные нарушения – способствовали развитию более выраженных форм ПН. Хроническая ПН была диагностирована у всех родильниц основной группы исследования и у большинства женщин контрольной группы, однако её декомпенсированная форма наблюдалась статистически значимо чаще у родильниц с ТБ. Гиперваскуляризация ворсин, образование функционально активных синцитиальных узелков и синцитиокапиллярных мембран, ангиоматоз являлись защитной реакцией, однако они не были способны в полной мере поддержать трофику и компенсировать проявления ПН, что, в конечном итоге, приводило к ухудшению перинатальных исходов (ЗВУР, уменьшение размеров тела новорождённых).

Совместная работа фтизиатров и акушеров-гинекологов - своевременная диагностика заболевания, правильный подход к оценке состояния и улучшение качества наблюдения за беременными и родильницами путем следования предложенным рекомендациям, дает положительную динамику и является профилактикой неблагоприятных исходов.

Выводы

1. Наиболее значимыми факторами риска развития туберкулёза явились низкий достаток, низкое и среднее образование, а также безработность, способствующие развитию заболевания ($p=0,004$, OR =7,579, 95% ДИ =29,600) [1-А, 2-А, 8-А, 11-А, 12-А, 17-А, 22-А, 23-А, 24-А].

2. Особенности гестационного процесса явились: угроза выкидыша и преждевременных родов, меньшая прибавка массы тела за беременность, повышение частоты ДРПО и преждевременных родов, сокращение общей продолжительности родов, увеличение общего объёма кровопотери, увеличение частоты кесарева сечения, в том числе из-за возникших акушерских осложнений. Анемии разной степени тяжести ($p<0,001$) и дефицит массы ($p=0,006$) тела чаще сопутствовали женщинам, страдающим туберкулёзом. Обнаружен низкий уровень показателя общего белка крови ($56,9\pm 8,3$ г/л) у беременных с заболеванием, диагностированным во время беременности ($p=0,004$), выявлен выраженный дефицит витамина Д ($7,8\pm 8,7$ г/мл) у женщин с туберкулёзом, что обязывает включение в обследование определение его статуса в крови, помимо остальных методов исследования, а также провести своевременную коррекцию для усовершенствования терапии основного заболевания и улучшения ее исходов [4-А, 5-А, 6-А, 9-А, 10-А, 11-А, 13-А, 15-А, 16-А, 19-А, 25-А, 26-А].

3. Туберкулёз является одним из факторов, влияющих на развитие перинатальной патологии и нарушение морфофункционального созревания новорождённых (недоношенность, низкая масса тела при рождении, ЗВУР, асфиксия, перинатальная энцефалопатия и даже ранняя неонатальная смертность). Частота рождения недоношенных статистически значимо высока у беременных с легочным туберкулёзом (24,1%), чем у беременных с внелёгочным туберкулёзом (6,7%) ($p<0,05$). Также из неонатальных осложнений у новорожденных от женщин с лёгочной формой чаще отмечаются асфиксия (20,8%), энцефалопатия (13,8%) и неонатальная смертность (6,9%). Использование рекомендаций по прегравидарной подготовке и алгоритма

ведения беременности женщин с туберкулёзом позволяет улучшить акушерские исходы на 12% и перинатальные исходы путем снижения частоты преждевременных родов на 33,5%, рождение маловесных детей до 9,1% случаев [4-А, 5-А, 6-А, 14-А, 18-А, 20-А, 24-А, 26-А].

4. Туберкулёз у беременных способствовал изменению морфофункциональных характеристик плаценты (нарушение созревания ворсин, расстройство маточно-плацентарного кровообращения), что приводило к развитию более тяжёлых форм плацентарной недостаточности. Компенсаторные механизмы при плацентарной недостаточности (ангиоматоз, гипертрофия ворсин) были не способны полноценно сохранять трофическую функцию плаценты, что в конечном итоге приводило к худшим перинатальным исходам [3-А, 21-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. При любом повышении температуры у беременных неясного генеза, а также беременным с ВИЧ-инфекцией, наряду с другими обязательными исследованиями, следует включить обследование на туберкулёз (проба манту, экспресс тестирование, рентген), с целью своевременной диагностики и лечения туберкулёза необходимо провести обследование, включая рентгенологическое (с защитой плода), с последующим совместным ведением и наблюдением пациентки врачом акушером-гинекологом, фтизиатром, врачом-инфекционистом.

2. После утверждения диагноза, применять адекватную химиотерапию во время беременности, не допуская её отмены; также своевременно проводить коррекцию побочных явлений противотуберкулезной химиотерапии. Рекомендуются каждые 4 недели проводить динамические тесты функции печени в течении всего периода ПТТ во время беременности и в раннем послеродовом периоде.

3. Решение о пролонгировании беременности, вопрос абдоминального родоразрешения решается консилиумом врачей смежных специальностей (акушер-гинеколог, фтизиатр, врач ультразвуковой диагностики, инфекционист), учитывая желание женщины, общее состояние больной и течение основного заболевания, форму заболевания, приверженность к лечению, срок беременности и её течение, внутриутробное состояние плода и др.

4. Выявленная анемия, дефицит массы тела и витамина Д у беременных с ТБ обязывает обследование всех беременных с туберкулёзом и беременных из группы риска, с дальнейшей их коррекцией. С целью коррекции витамина Д у беременных рекомендуется использование, в первом триместре до 4000МЕ препарата в сутки, либо 200 000МЕ однократно, а в более поздних сроках - стандартные схемы.

6. Обязательна консультация фтизиатром беременных с наличием остаточных изменений после перенесенного туберкулёза.

7. Роды у беременных с активным БК (+) туберкулёзом должны проводиться в специализированном акушерском отделении, а беременные с неактивной формой заболевания и с отрицательным на БК мазком мокроты – в обычном родильном отделении.

8. Учитывая токсическое воздействие препаратов МЛУ-ТБ на мать и плод, консультирование и пропаганда среди пациенток предупреждения наступления нежелательной беременности; обеспечение полноценными контрацептивными средствами на весь период лечения, позволяющими обеспечить женщине возможность иметь здоровых детей, а также сохранить репродуктивное здоровье. Крайне важно предлагать эффективную, долгосрочную и индивидуализированную контрацепцию (внутриматочные противозачаточные средства, пролонгированные гестагены).

9. На основании полученных результатов проведенного исследования, а также существующих современных научно-обоснованных рекомендаций по ведению беременных женщин данного контингента, разработанные алгоритмы ведения беременных и родильниц с туберкулёзом, основанные на междисциплинарном подходе (рисунок 4.20 и рисунок 4.21) следует утвердить на уровне Министерства здравоохранения Республики Таджикистан и распространить для пользования специализированными учреждениями.

Список использованных источников

1. Акушерство [Текст]: национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1200 с. – (Серия «Национальные руководства»).
2. Айламазян, Э.К. Функциональная морфология плаценты человека в норме и патологии[Текст]/ Э.К Айламазян, В.О Полякова, И.М.Кветной // СПб.: Изд-во Н-Л, 2012. – 176 с.
3. Акматова, Б.А. Результаты оценки услуг по выявлению и диагностике туберкулёза, предоставляемых людям, живущим с ВИЧ[Текст]/ Акматова Б.А.// Вестник Авиценны. – 2018. – Т.20. – №2-3. – С.202-206.
4. Анализ результатов ведения и интенсивного лечения беременных с тяжелыми формами туберкулеза[Текст]/ В.Б.Цхай, А.М.Полстяной, Г.В. Грицан [и др.] //Акушерство, гинекология и репродукция. –2015. –№1. – С.38-43.
5. Анализ течения и исходов туберкулёза и беременности при их сочетании у пациенток репродуктивного возраста[Текст]/ А.А.Яковлева, А.В. Мордык, Н.В.Жукова[и др.]//Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – №1(73). – С. 1-9.
6. Афанасьев, А.Е. Характеристика социального статуса у больных туберкулёзом [Электронный ресурс]/ Афанасьев А.Е., Шмакова А. А.// Scientist. – 2021. – №4 (18). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-sotsialnogo-statusa-u-bolnyh-tuberkulyozom>.
7. Борисова, М.И. Туберкулез и беременность: обоснование актуальности проблемы [Текст]/ М.И.Борисова, Т.Р.Сулейманова Т.Р.// Туберкулёз и социально значимые заболевания. –2016. – №5. – 2016. – С 26-29.
8. Ведение беременности, родов и послеродового периода у пациентки с лекарственно-устойчивым, деструктивным туберкулезом легких после этапного хирургического лечения [Текст]/С.И. Каюкова [и др.] //Туберкулез и болезни легких. 2018 – Т.96, №6. – С.58-63. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-58-63

9. Ветушенко, С.А. Осложнения беременности и родов у женщин с туберкулезом различной локализации в Красноярском крае [Текст]/ С.А.Ветушенко, Т.Г.Захарова// Земский врач. –2014. – №2(23). – С. 29-33
10. Ветушенко, С.А. Частота и тяжесть осложнений беременности и родов у женщин с туберкулезом различной локализации в Красноярском крае [Электронный ресурс] /С.А.Ветушенко, Т.Г.Захарова // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2014. – Т.LXIII. –№3. – С.58-65.
11. Ветушенко С.А. Профилактика тяжелых перинатальных исходов беременности у пациентов с туберкулезом и гепатитами В и С в Красноярском крае [Электронный ресурс] /С.А.Ветушенко, Т.Г.Захарова // Земский врач. – 2014. №3-4 (24). – С.37 – 42. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-tyazhelyh-perinatalnyh-ishodov-beremennosti-u-patsientov-s-tuberkulezom-i-gepatitami-v-i-s-v-krasnoyarskom-krae>
12. Викторова, И.Б. Коинфекция (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин [Текст]/И.Б.Викторова, А.В.Нестеренко, В.Н.Зиминова// Туберкулез и болезни легких. 2015. –№12. – С.8-18.
13. Внелегочный туберкулез: клинико-эпидемиологическая характеристика и диагностика [Текст]/ И.И. Солонко, Г.Л.Гуревич, Е.М.Скрягина [и др.]// Туберкулез и болезни лёгких. –2018. –Т.96, № 6. – С. 22-28.
14. Внелегочный туберкулез: факторы риска [Текст]/ М.А.Юденко, И.В. Буйневич, Д.Ю.Рузанов, С.В. Гопоняко// Проблемы здоровья и экологии. 2021. –№4. – С.48-54.
15. Воронцова, З.А. Морфофункциональные особенности плаценты при акушерской и соматической патологии (обзор литературы) [Текст]/З.А. Воронцова, О. Д. Жилаева, А. С. Гуреев //Вестник новых медицинских технологий. – 2018.–Т.25.–№3.– С.34–43.
16. Груздев, СА. Об участии клеток Кащенко-Гофбауэра в тканевом обмене хорионического гонадотропина на ранних этапах беременности[Текст]/

- С.А.Груздев, Р.М.Хайруллин, А.П.Милованов// *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 5 (1) – С. 68-71.
- 17.** Дефицит витамина Д у взрослых: клинические рекомендации [Текст] /Российская ассоциация эндокринологов. –ID: КР342. – М., 2016. – 39с.
- 18.** Евстигнеев, С.В. Лечение и профилактика перинатальных осложнений у беременных, страдающих активным туберкулёзом лёгких [Текст]: автореф. дис. ... канд.мед.наук / С.В.Евстигнеев. – М.,2009 - 154с.
- 19.** Закурина, А.Н. Внутриплацентарный кровоток в III триместре беременности, осложнённой плацентарной недостаточностью [Текст]/ А.Н.Закурина, Н.Г.Павлова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2014. – Т.23. –№5. – С. 51-57.
- 20.** Запорожан, В.Н. Особенности фетоплацентарного комплекса и коррекции его нарушений у женщин с туберкулёзом легких, отягощённым железодефицитной анемией [Текст] /В.Н. Запорожан, А.А. Задорожный; Одесский НМУ // *Journal of Health Sciences*. – 2014. – Т.4. – №1. –С. 313-324
- 21.** Заячникова, Т.Е. Дефицит витамина D в системе «мать — плацента — плод» как фактор риска нарушений физического и неврологического развития у недоношенных детей [Электронный ресурс]/ Т.Е.Заячникова, Э.Б. Белан, Красильникова//РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т.3. –№5. – С. 20-25 –URL:https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Deficit_vitamina_D_v_sisteme_maty__placenta__plod_kak_faktor_riska_narusheniy_fizicheskogo_i_nevrologicheskogo_razvitiya_u_nedonoshennyh_detey/ (дата обращения – 28.02.2023).
- 22.** К вопросу о морфологии плаценты человека [Текст]/Е.Д.Луцай, И.В.Митрофанова, Ю.А.Ферхова [и др.]//*Оренбургский медицинский вестник*. –2021.-Т.9, №1(33). –С.10-17.
- 23.** Копылова И.Ф. Материнство и туберкулёз [Текст] /И.Ф.Копылова, Г.Е.Петерс //Мать и дитя в Кузбассе. – 2003.- №3(14). - С.3-8.

24. Корецкая, Н.М. Туберкулёз, беременность, материнство/ Н.М.Корецкая [Текст]// *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2012. –№1(48). – С. 12-19.
25. Кравченко, Е.Н. Гормональная контрацепция у больных туберкулёзом [Электронный ресурс]/Е.Н.Кравченко [и др.] // *Крымский терапевтический журнал*. 2018. №1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gormonalnaya-kontratsepsiya-u-bolnyh-tuberkulezom>
26. Кукурика, А.В. ВИЧ-ассоциированный мультирезистентный туберкулёз у беременной: клиническое течение, эффективность лечения и перинатальные исходы [Текст]/ А.В.Кукурика, Е.И.Юровская, О.В.Сердюк// *Туберкулез и болезни легких*. –2021. – Т.99, №7. – С. 48-54.
27. Кульчавеня, Е.В. Туберкулёз и беременность[Текст]/ Е.В.Кульчавеня, Т.А.Рейхруд// *Медицина и образование в Сибири*. – 2014 –№ 6. –С. 1-6.
28. Мальцев, С.В. Витамин D: новое время, новый взгляд [Текст]/С.В.Мальцев, Г.Ш.Манчурова//*Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. – 2020. – Т.99, №4. – С.195–200.
29. Милованов, А.П. Стандартизация методов морфометрии плаценты человека [Текст]/А.П.Милованов, А.И.Брусилловский // *Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии*. – 1986. – Т.91. – Вып.8. – С.72-73
30. Мирзоева, Ф. О. Эффективность внедрения активного скрининга и быстрых методов выявления случаев туберкулёза в Республике Таджикистан [Текст] // *Вестник Авиценны*. – 2018. – Т. 20. –№2-3. – С. 249–253.
31. Мирзоева, Ф.О. Недостаточность индекса питания как один из предикторов развития туберкулёза в стране с высоким бременем заболевания [Текст]/Ф.О.Мирзоева, М.М.Нуралиев//*Вестник Авиценны*. – 2018. – Т. 20. – №2-3. – С.245-248.
32. Можинская, Ю.В. Влияние туберкулезного процесса легких на течение беременности [Текст]/ Ю.В.Можинская, С.Н. Белик, И.В.Подгорный// *Восточно-европейский научный журнал*. – 2016. – Т.8, №2. – С.76-78.

33. Мордык, А.В. Взаимовлияние туберкулёза и беременности: есть ли возможность преодолеть негативные тенденции [Текст]/ А.В.Мордык, Л.В. Пузырёва Г.А.Валиева // Медицинский альманах. –2015. – №4 (39). – С.72-5.
34. Национальная программа защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы: программа [Текст]/Правительство РТ от 27.02.2021, №49. –Душанбе, 2021.
35. Национальный стратегический план защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на период 2015 – 2020гг. [Текст] /Правительство РТ. – Душанбе, 2014. – 105с.
36. Новикова, О.Н. Регуляторные процессы в системе «мать-послед-плод» при инфицировании плодного яйца [Текст]/ О.Н.Новикова, И.С.Гребнева, С.В.Фанасков// Сибирский медицинский журнал. –2010. – Т25, №4 (2). – С. 108-110.
37. Обеспеченность витамином d и коррекция его дефицита при беременности [Текст]/ Л.И.Мальцева,Э.Н.Васильева,Т.Г.Денисова[и др.] // Практическая медицина. – 2017. – №5 (106). – С.18-21.
38. Особенности течения беременности, перинатальные исходы и результаты лечения туберкулеза в послеродовом периоде у коинфицированных (ВИЧ/ТБ) женщин [Текст]/ А.В.Нестеренко, В.Н.Зими́на, Н.В.Козырина [и др.] //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. - №2. – С. 33-38.
39. Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких у беременной женщины [Текст]/ М.В.Павлова, Н.В.Сапожникова, Л.И.Арчакова [и др.] //Туберкулез и болезни легких. – 2014. –№. – С.67–71.
40. Особенности течения туберкулёза на фоне беременности [Текст]/ А.В.Мордык, Е.Н.Кравченко, Г.А.Валиева, Л.В.Пузырёва// Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – №2(144). – С.87-91.
41. Пигарова, Е.А. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина

- D у взрослых [Текст]/Е.А.Пигарова // Проблемы эндокринологии. –2016. – Том. 62. – № 4. – С. 60–84.
- 42.** Полиморфизм генов, регулирующих витамин D-гормональную систему, и оптимизация дозы витамина D у женщин с преэклампсией и высоким риском ее развития [Текст]/Л.И.Мальцева, Э.Н.Васильева, Т.Г.Денисова[и др.] //Акушерство и гинекология. – 2019. – №9. – С.67-74.
- 43.** Приемлемость и эффективность гормонального контрацептива регулон у женщин, страдающих различными формами туберкулеза[Текст]/ Р.С.Бозорова, Л. Д.Сироджова, Г.Ш. Курбонова [и др.] // Наука и инновация.–2022.–№1.– С.24–30.
- 44.** Пузырева, Л.В. Влияние туберкулеза на течение беременности и развитие плода [Текст]/ Л.В.Пузырева, А.В.Мордык, Г.А.Валеева//Земский Врач. –2016. – №1–2 (29–30).–С.22-27.
- 45.** Результаты ретроспективного анализа акушерских и перинатальных осложнений у беременных с туберкулёзом легких, отягощенным железодефицитной анемией [Текст]/ О.А. Задорожный, Н.М. Рожковская, В.С.Лапай, О.Б.Задорожная// Вестник морской медицины. – 2018. – №2(79). – С. 22-26.
- 46.** Решетник, Л.А. Заболеваемость туберкулезом у детей и потребление витамина Д в Иркутской области [Текст]/ Л.А.Решетник, Т.А. Спасич, М.Е.Григорьева// Российский Вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – №62(4). – С.154-155.
- 47.** Роль витамина d в системе мать-плацента-плод [Текст]/ С.В.Мальцев, Г.Ш.Мансурова, А.М.Закирова [и др.] //Практическая медицина. – 2016. – №1. –С.93.
- 48.** Роль имплантируемой порт системы в лечении туберкулёза лёгких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (предварительные результаты) [Текст]/ О.Р.Разаков, Р.Р. Батиров, Р.Г.Гаипов [и др.] //Вестник Авиценны. –2018. –Т.20. – №2-3. – С.271-275.

49. Скрыгина, Е. М. Клиническая характеристика и методы выявления туберкулеза у женщин [Электронный ресурс] / Е. М. Скрыгина, И. И. Солонко // Современные аспекты здоровьесбережения: сб. материалов юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 55-летию мед.-проф. фак-та УО БГМУ, Минск, 23-24 мая 2019 г. / под ред. А. В. Сикорского, А. В. Гиндюка, Т. С. Борисовой. - Минск, 2019. – С. 504–507. –URL: <http://rep.bsmu.by:8080/handle/BSMU/25968>
50. Сравнительный анализ особенностей течения беременности у здоровых и больных туберкулёзом лёгких женщин [Текст]/ А.В.Мордык, Е.Н.Кравченко, Г.А.Валеева// Сибирский медицинский журнал. –2014. –№2. – С.26-31.
51. Стратегия охраны здоровья населения Республики Таджикистан на период до 2030г. [Электронный ресурс]. –Душанбе, 2021. – 90с. –URL: http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?rgn=140295
52. Суюнова, Э.Ш. Течение беременности женщин на фоне туберкулеза легких [Текст]/Э.Ш.Суюнова // European science. –2021. – №6 (62). –С.44-47.
53. Туберкулез и беременность[Текст]/ Т.А.Рейхруд, Е.В. Кульчавеня, Е.П. Мышкова [и др.] // Акушерство и Гинекология. – 2017. –№10. – С. 124-129.
54. Чернявская, О. А. Ведение беременной пациентки с ВИЧ-инфекцией и множественными вторичными заболеваниями на фоне выраженного иммунодефицита [Текст]/О.А.Чернявская// Вестник РГМУ. – 2017. – №1. – С. 52–58.
55. Чумаченко, Г.В. Актуальность проблемы сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулёз в современных эпидемиологических условиях [Текст]/ Г.В.Чумаченко И.Ю.Бабаева, М.Г.Авдеева// Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – №21(6). – С.304–312.
56. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных [Текст]. –М.:Триада, 2005. – 816с.

57. Шурыгин, А.А. Клинические случаи врожденного туберкулеза в Пермском крае [Текст]/ А.А.Шурыгин, Е.В.Фурина, А.А.Быкова// Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2022. – Т.24. №4. – С. 16–22.
58. Щербина Н.А. Патоморфологические особенности фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности и синдроме задержки развития плода [Текст]/ Н.А.Щербина, М.В.Макаренко, И.Ю.Кузьмина//Научные ведомости БелГМУ. Сер.Медицина.Фармация. –2014.–Вып.28. –№24 (195). – С. 60-64.
59. Эпидемиологический надзор за туберкулезом в г. Душанбе: пути совершенствования [Текст]/ А.А.Сиджотхонов, З.Х.Тиллоева, Н.Дж. Джафаров [и др.] //Туберкулез и болезни легких. –2022. – Т.100. –№3. – С.33-38.
60. Эпидемиология впервые выявленного туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста [Текст]/ С.В.Гопоняко, И.В.Буйневич, С.В.Буцько, В.Н.Бондаренко// Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – №3 (53). – С.79–83
61. Якимова, А.В. Беременность и роды у больных туберкулёзом органов дыхания женщин: особенности развития и исход[Текст]/ А.В.Якимова, В.А. Шкурупий //Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, Вып.4. –С. 70-78.
62. Якимова, А.В. Морфологические изменения плаценты человека при туберкулёзе лёгких [Текст]/ А.В.Якимова, В.А. Шкурупий, И.О. Маринкин //Бюллетень СО РАМН. – 2014. – Т.34. – №2. – С.34-38.
63. A Review on Placental Tuberculosis [Text]/ Trivedi, Nupur & Gupta, Deepti & Sood, Ruchika & Singh, Arti & Tewari [et al.]// Journal of Advances in Medicine and Medical Research. – 2020. –P. 42-47. –10.9734/jammr/2020/v32i1530605.
64. Abramowsky, C.R. Mycobacterium tuberculosis Infection of the placenta: a study of the early (innate) inflammatory response in two cases [Text]/ C.R. Abramowsky, J.Gutman, J.A Hilinski// Pediatr Dev Pathol. –2012– Mar-Apr;15(2).

- P.132-136. doi: 10.2350/11-05-1039-CC.1. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22260536; PMCID: PMC4393328.
- 65.** Adjobimey, M. Prevalence, acceptability, and cost of routine screening for pulmonary tuberculosis among pregnant women in Cotonou, Benin [Text]/ M.Adjobimey, S. Ade, P.Wachinou [et al]//Plos one. – 2022. – №17(2): e0264206. DOI: 10.1371/journal.pone.0264206. PMID: 35192665; PMCID: PMC8863221.
- 66.** Aibana, O. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis [Text]/ O. Aibana, C.C. Huang, S .Aboud [et al.] //PLoS Med. –2019. –16(9). – 1002907. Published 2019 Sep 11. doi:10.1371/journal.pmed.1002907
- 67.** Alene, K.A. Multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource]/ K.A. Alene, A. Jegnie, A.A.Adane//BJOG.–2021.–Jun.–V.128(7).–P.1125-1133.–doi:10.1111/1471-0528.16573. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33068306. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.16573>
- 68.** Amimo, F. What does the COVID-19 pandemic mean for HIV, tuberculosis, and malaria control[Text]/ Amimo F, Lambert B, Magit A.// Trop Med Health. – 2020. – May 13. – P.48:32. Doi: 10.1186/s41182-020-00219-6. PMID: 32425653; PMCID: PMC7218555.
- 69.** Amy Heerema-McKenney. Defense and infection of the human placenta [Text]/ Amy Heerema-McKenney //Journal of Pathology, Microbiology and Immunology - the APMIS journal. Special Issue: Placental Pathology. –2018. –Vol.126. – Issue7. – July. –P.570-588.
- 70.** An Overview on Epidemiology of Tuberculosis [Text]/ M.K. Khan, M.N. Islam, J.Ferdous, M.M. Alam [et al.]//Mymensingh Med J. –2019. – Jan. – Vol 28. – №1. –P.259-266. PMID: 30755580.
- 71.** Baergen, R.N. Benirschke's Pathology of the Human Placenta. Seventh Edition [Electronic resource] / R.N. Baergen, G.J. Burton, C.G. Kaplan//Springer Nature. – 2021. – 939p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-84725-8>

- 72.** Baluku, J.B. Treatment outcomes of pregnant women with drug-resistant tuberculosis in Uganda: A retrospective review of 18 cases [Text]/ J.B. Baluku, F.Bongomin//nt J Infect Dis. – 2021. – Apr; 105. –P.230-233. – Doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.032. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33610787.
- 73.** Baquero-Artigao, F. Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases guidelines on tuberculosis in pregnant women and neonates (ii): Prophylaxis and treatment [Text] / F. Baquero-Artigao, M.J. Mellado Peña, T.del Rosal Rabes [et.al.] //Anales de Pediatría (Barcelona, Spain: 2003). – 2015. – Oct; 83(4). –P.286.e1-7. – DOI: 10.1016/j.anpedi.2015.01.010. PMID: 25754314.
- 74.** Bates, M. Perspectives on tuberculosis in pregnancy [Text]/ M.Bates, Y Ahmed, N. Kapata [et.al.]//International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases. 2015. – Mar;32. – P.124-127. – Doi: 10.1016/j.ijid.2014.12.014. PMID: 25809768.
- 75.** Bereda, Gudisa. First line anti-tuberculosis medication for pregnant women [Text]/ Gudisa. Bereda//International Journal of Pharmacy and Chemistry. –2022. – March. –Vol. 8, Issue 2. –P.20-23. – Doi: 10.11648/j.ijpc.20220802.11.
- 76.** Bi,W.G. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality [Text]/ W.G.Bi, A.M.Nuyt, H.Weiler[et.al.] //JAMA Pediatrics. – 2018. –Jul. –172(7). –P.635-645. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.0302.
- 77.** Burton G.J. The placenta: a multifaceted, transient organ: Philosophical Transactions Royal Society London B [Text]/ G.J. Burton, A.L.Fowden//Biological Sciences. 2015. – №5. – 370(1663): 20140066.
- 78.** Burton, G.J. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction [Electronic resource]/ G.J. Burton, E. Jauniaux //Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Feb; 218(2S). –P.745-761.–doi:10.1016/j.ajog.2017.11.577.PMID:29422210. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29422210/>

- 79.** Caminero, J.A. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis [Text]/ J.A. Caminero //International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. –2013. –264p.
- 80.** Case-control study of the risk of adverse perinatal outcomes due to tuberculosis during pregnancy [Text]/ B. Asuquo, A. Vellore, G. Walters, S. Manney [et.al.] //Journal of Obstetrics&Gynaecology. – 2012. –Vol. 32,№7. –P.635-638.
- 81.** Case Reports in Pulmonology [Text]. – 2015. – Article ID 370462. – 6 pages.
- 82.** Cazacu Zoreana. Characteristics of placental complexes in patients with active tuberculosis = Complexele placentare la pacientele cu tuberculoză active [Electronic resource] / Cazacu Zoreana // Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21-23 octombrie 2020: Abstract book. – Chișinău, 2020. – p. 598. – <https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/15000/>
- 83.** Chapter 10: Treatment of active tuberculosis in special populations [Electronic resource] / Ryan Cooper, Stan Houston, Christine Hughes & James C. Johnston [et al.] // Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine. –Vol.6.– Issue sup1.–P.149-166. – DOI: 10.1080/24745332.2022.2039500 /.–URL.: https://login.research4life.org/tacsgr1www_tandfonline_com/doi/full/10.1080/24745332.2022.2039500
- 84.** Clinical forms and determinants of different locations of extra-pulmonary tuberculosis in an African country [Text]/ E.W. Pefura-Yone, A.P. Kengne, A.D. Balkissou, I.N. Onana [et al.] // Indian J Tuberc. – 2013. –Vol.60. – P.107–113.
- 85.** Congenital tuberculosis: presentation of a rare case[Text]/V. Şen, Şen H. Selimoğlu, F.Aktar, Ü .Uluca[et al.] // Arch Argent Pediatr. – 2015. – Apr. – Vol.113(2.)–P.101-105.-English, Spanish. –doi: 10.5546/aap.2015. eng.e101. PMID: 25727833.
- 86.** Detecting tuberculosis in pregnant and postpartum women in Eswatini [Electronic resource]/M.Pasipamire, E.Broughton, M.Mkhontfo, G.Maphalala [et al.]//Afr J Lab Med.–2020.–9(1).–P.1–9.–doi:10.4102/ ajlm. v9i1. 837.URL.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7433265/>

- 87.** Diagnosing Common Deadly Infections in the Era of COVID-19: A Case Report [Text]/ M.Zyablitskaya, M.J .Suarez, A Gupta [et al.] //Infect Dis Clin Pract (Baltim Md).–2021.–№29(6).–P.462-464. doi: 10.1097/IPC.0000000000001042. Epub 2021 May 25. PMID: 34803352; PMCID: PMC8594391.
- 88.** Disseminated hematogenous tuberculosis in puerperium-case report [Text]/ O.A. Barbosa, F.M. Teles, AC.C. Maia, G.M.F. Pessoa [et.al.]//Oxf Med Case Reports. 2019. – Dec 9. – 2019(11). –P.479-481. – doi: 10.1093/omcr/omz116. PMID: 31844532; PMCID: PMC6902631.
- 89.** Disseminated Mycobacterium avium complex infection in an immunocompetent pregnant woman [Text] /J.Y. Song, C.W. Park, S. Kee [et al.]// BMC Infectious Diseases. – 2006. – №6. –P.154.
- 90.** Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model [Text]/ T.Gomes, B.Reis-Santos, A.Bertolde, J.L.Johnson [et.al.] // BMC Infect Dis. –2014. –9p.
- 91.** Examining family planning and adverse pregnancy outcomes for women with active tuberculosis disease: a systematic review [Text]/ Y. Nguyen, K.C. McNabb, J.E. Farley [et al.] // BMJ Open. – 2022. – Vol.12. – e054833. – Doi: 10.1136/bmjopen-2021-054833.
- 92.** Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis [Electronic resource] / P.Nahid, S.E.Dorman, N.Alipanah, P.M.Barry, J.L.Brozek [et al.] // Clin Infect Dis. – 2016.– Oct.1. –Vol.63(7)/P.853-67. – doi: 10.1093/cid/ciw566. PMID: 27621353; PMCID: PMC6366011.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366011/pdf/ciw566.pdf>
- 93.** Extra-pulmonary tuberculosis: A retrospective study of patients in Accra, Ghana [Text] / S.A.Ohene, M.I.Bakker, J.Ojo, A.Toonstra, D.Awudi[et al.] // PLoS One. – 2019. – Jan 9. –Vol. 14(1). –P.1-13. –0209650. – doi: 10.1371/journal.pone.0209650. PMID: 30625188; PMCID: PMC6326428.

- 94.** Food for thought: addressing undernutrition to end tuberculosis [Text]/ P. Sinha, K.Lonnroth, A.Bhargava, S.K.Heysell [etal.]//LancetInfections Diseases.– 2021.–21(10).–P.318-325.–Doi:10/1016/S1473-09992)30792-1.
- 95.** Furin, J. Tuberculosis [Electronic resource] / J. Furin, H.Cox, M.Pai //Lancet. – 2019. – Apr 20. – 393(10181). –P.1642–1656. – doi: 10.1016/S0140-6736(19)30308-3. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30904262. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30904262/>
- 96.** Global Epidemiology of tuberculosis and progress toward achieving global targets – 2017 [Text]/ A.MacNeil, P.Glaziou, C.Sismanidis, S.Maloney [et al.]//MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2019. – 68(11). –P.263–266. – doi: 10.15585/mmwr.mm6811a3
- 97.** Gould, J.M. Tuberculosis and pregnancy – maternal, fetal and neonatal consideration [Text]/ J.M. Gould, S.C. Aronoff //Microbiology Spectrum. –2016. – № 4(6). –P. 571-5.
- 98.** Hertz, D. Sex differences in tuberculosis [Text]/D.Hertz, B.Schneider// Seminars in Immunopathology. – 2019. – Vol.41. – P.225-377.
- 99.** Hoo R. Innate Immune Mechanisms to Protect Against Infection at the Human Decidual-Placental Interface[Electronic resource] / R. Hoo, A.Nakimuli, R.Vento-Tormo//Front Immunol. – 2020. – Sep 10. – Vol.11. –2070. – doi: 10.3389/fimmu.2020.02070. PMID: 33013876; PMCID: PMC7511589. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.02070/full>
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008873.pub4/full#0>
- 100.** Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems [Text]/ M.Knöfler, S.Haider, L. Saleh, J. Pollheimer [et al.] // Cell Mol Life Sci. – 2019. – Sep. –76(18). –P.3479-3496. – doi: 10.1007/s00018-019-03104-6. Epub 2019 May 3. PMID: 31049600; PMCID: PMC6697717.
- 101.** Immunological function of vitamin D during human pregnancy[Text]/ J.L. Ji, K.P. Muyayalo, Y.H. Zhang, X.H. Hu[et.al.]// Am J Reprod Immunol. – 2017. – Aug;78(2). – doi: 10.1111/aji.12716. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28585734.

- 102.** Impact of the GeneXpert MTB/RIF Technology on Tuberculosis Control [Text]/ W.S. Stevens, L. Scott, L. Noble [et al.]// Microbiology Spectrum. – 2017. – Jan. – №5(1). – doi: 10.1128/microbiolspec.TBTB2-0040-2016
- 103.** Impact of vitamin D and vitamin D receptor on the trophoblast survival capacity in preeclampsia [Electronic resource] / M.Hutabarat, N. Wibowo, B.Obermayer-Pietsch [et.al.]//PLoS. One. – 2018. – Nov 8. –Vol.13. – №11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6226106/>
- 104.** Inadequate housing and pulmonary tuberculosis: a systematic review [Text]/ J.Y. Lee, N.Kwon, G.Y. Goo, S.I.Cho [et al.] // BMC Public Health. – 2022. – Mar 30. –; 22(1). –P.622. – doi: 10.1186/s12889-022-12879-6. PMID: 35354400; PMCID: PMC8966856.
- 105.** Increased risk of active tuberculosis during pregnancy and postpartum: a register-based cohort study in Sweden [Text] / J. Jonsson, S.Kühlmann-Berenzon, I. Berggren [et.al.]// Eur. Respir. J. – 2020. – Vol.55. – №3. –1901886. – DOI: 10.1183/13993003.01886-2019. PMID: 31862768; PMCID: PMC7083553.
- 106.** Increased risk of hepatotoxicity and temporary drug withdrawal during treatment of active tuberculosis in pregnant women [Text] / J .Beck-Friis, M.Studahl, A.Yilmaz [et.al.] //Int J Infect Dis. – 2020. –V. 98. –P.138–143.
- 107.** Integrating tuberculosis screening into antenatal visits to improve tuberculosis diagnosis and care: Results from a pilot project in Pakistan [Text] / R.F. Ali, D.A. Siddiqi, A.A.Malik [et al.]// International Journal of Infectious Diseases: IJID// Official Publication of the International Society for Infectious Diseases. –2021. – Jul; 108. – P.391-396. – DOI: 10.1016/j.ijid.2021.05.072. PMID: 34087487.
- 108.** Jyotsna M. Joshi. Tuberculosis chemotherapy in the 21st century: Back to the basics [Text] / M. Joshi. Jyotsna // Lung India. – 2011. – 28(3). –P.193–200.
- 109.** Kampenhout, Van. Pharmacokinetics of moxifloxacin and linezolid during and after pregnancy in a patient with multidrug-resistant tuberculosis[Text] / Van Kampenhout, M.S. Bolhuis, J.C. Alffenaar [et al.]//Eur Respir J. – 2017. –49(3). – 1601724. doi: 10.1183/13993003.01724-2016

- 110.** Karamali, M. Effects of high-dose Vitamin D supplementation on metabolic status and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia [Text] / Karamali M. [et al.] // *Horm. Metab. Res.* –2015. –Vol. 47. – № 12. – P. 867–872.
- 111.** Kgathi, M.A. Association of tuberculosis treatment with pregnancy complications: A protocol for systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / M.A. Kgathi, W.N.Phoswa // *Medicine (Baltimore)*.–2021. – Vol. 100. – №46. –:e27849.–
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8601312/pdf/medi-100-e27849.pdf>
- 112.** Koethe, J. Protein-calorie malnutrition, macronutrient supplements, and tuberculosis [Text] / J. Koethe, C. von Reyn // *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases.* – 2016. – 20970. –P.857-863. –doi: 10.5588/ijtld.15.0936. PMID: 272876334.
- 113.** Kourtis, A.P. Pregnancy and infection [Text] / A.P. Kourtis, J.S. Read, D.J.Jamieson // *N Engl J Med.* – 2014. – Jun 5. – 370(23). –P.2211-8. – doi: 10.1056/NEJMra1213566. PMID: 24897084; PMCID: PMC4459512.
- 114.** Lahbabi, M. Tuberculous peritonitis in pregnancy: a case report [Text] / M.Lahbabi, J.Brini, K.Massaoudi//*Journal of Medical Case Report* – 2014. – Jan 2. –P.8:13.
- 115.** Loto, O.M. Tuberculosis in pregnancy: a review [Text] /O.M. Loto, I. Awowole// *Journal of Pregnancy.* – 2012. – Article ID 379271. – 7 pages.
- 116.** Macias, C.P. TB or not TB? Challenges in diagnosing and treating maternal and neonatal tuberculosis [Text] / C.P.Macias, I.Monedero-Recuero//*International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2019. – Mar. –23(3). –P.280-282. – DOI: 10.5588/ijtld.18.0548. PMID: 30871658.
- 117.** Management of drug-resistant tuberculosis in special sub-populations including those with HIV co-infection, pregnancy, diabetes, organ-specific dysfunction, and in the critically ill [Electronic resource] / A Esmail, N.F Sabur, I .Okpechi, K .Dheda [et.al.]//*J.Thorac Dis.* – 2018. – May; 10(5). –P.3102-3118. – Doi:

10.21037/jtd.2018.05.11. PMID: 29997980; PMCID: PMC6006072.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006072/>

- 118.** Mangnale, S.V. Placental changes in patients of asthma and tuberculosis with relation to fetal outcome [Text] / S.V. Mangnale, A.S. Mangnale // *MedPulse International Journal of Gynaecology*. – 2018. – Vol.7. – Issue 2. – P. 50-53.
- 119.** Maternal and Infant Outcomes Among Pregnant Women Treated for Multidrug [Text] / Rifampicin-Resistant Tuberculosis in South Africa/ M. Loveday J. Hughes, B. Sunkari, I. Master [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2021. – Apr 8. – 72(7). – P. 1158-1168. – Doi: 10.1093/cid/ciaa189. PMID: 32141495; PMCID: PMC8028100.
- 120.** Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Sobhy, Z. Babiker, J. Zamora, K.S. Khan, H. Kunst [et al.] // *Br J Obstet Gynaecol*. – 2017. – Vol.124. – P. 727–733.
- 121.** Mathad, J. S. Tuberculosis in Pregnant and Postpartum Women: Epidemiology, Management, and Research Gaps [Text] / J. S. Mathad, A. Gupta // *Clinical Infectious Diseases*. – 2012. – 55(11). – P. 1532-1549
- 122.** McAdam, A.J. Infectious diseases [Text] / A.J. McAdam, D.A. Milner, A.H. Sharpe // V.K. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster, eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 9th ed. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. – P. 371–376.
- 123.** Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis [Electronic resource] / K.C. Horton, P. MacPherson, R.M. Houben, R.G. White [et al.] // *PLoS Med*. – 2016. – Sep – 6. – Vol.13. – №9. – <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002119>
- 124.** Miele, K. Tuberculosis in Pregnancy [Text] / K. Miele, S. Bamrah Morris, N.K. Tepper [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2020. – Jun. – 135(6). – P. 1444-1453. – Doi: 10.1097/AOG.0000000000003890. PMID: 32459437; PMCID: PMC7975823.
- 125.** Mirzayev, F. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update [Text] / F. Mirzayev, K. Viney, N.N. Linh [et

- al.] // Eur Respir J. – 2021. –57(6). –P.2003300. – doi: 10.1183/13993003.03300-2020
- 126.** Mittal, H. Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: current recommendations & gaps in knowledge [Text] / H.Mittal, S.Das, M.M.Faridi//Indian J Med Res. – 2014. – Jul. –140(1). –P.32-39. – PMID: 25222775; PMCID: PMC4181157.
- 127.** Mnyani, C.N. McIntyre JA. Tuberculosis in pregnancy [Text] / C.N. Mnyani, J.A. McIntyre//An International Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2011. – 118(2). – P.226-231.
- 128.** Mor, G. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy [Electronic resource] / G.Mor, P. Aldo, & A.Alvero //Nat Rev Immunol. – 2017. – №17. – P.469–482. – <https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
- 129.** Morphological changes in the placenta of pregnant mice in experimental tuberculosis[Text] / L. Cherdantseva, A.Yakimova, A.Nadev, V.Shkurupy[et.al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2008. – 146 (2). – P.264-266.
- 130.** Mycobacterium tuberculosis-Specific T-Cell Responses are impaired During late pregnancy with elevated biomarkers of tuberculosis risk postpartum [Electronic resource] / A.Saha, J.Escudero, L.Troy, R.Barbra [et al.]// J Infect Dis. –2022.– May4.–Vol.225(9).–P.1663-1674.–URL.: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34929030/>
- 131.** National programm for protection population from tuberculosis in the Republic of Tajikistan for 2021-2025. [Online]. – Available: http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?Rgn=138961.
- 132.** National, regional and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis [Text] / H.Blencowe, Julia Krasevec, J. Mercedes //Lancet Glob Health. –2019. –Jul. –№7 (7). –P.849-860. – Doi: 10.1016/S2214-109X (18)30565-5. Epub 2019 May 15. PMID: 31103470; PMCID: PMC6560046.

- 133.** Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children [Text] / D.M.Lewinsohn, M.K.Leonard, P.A.Lobue, D.L.Cohn [et al.]// Clin Infect Dis. – 2017. –№6. –P.1–33.
- 134.** Performance of QuantiFERON-TB Gold Plus for detection of latent tuberculosis infection in pregnant women living in a tuberculosis- and HIV-endemic setting [Text] / J.Konig Walles, F.Tsfaye, M.Jansson, T.Tolera Balcha [et al.] // PLoS One. – 2018. – Apr 4. – 13(40: e0193589
- 135.** Perumal, R. TB epidemiology: where are the young women? Know your tuberculosis epidemic? Know your response [Text] / R.Perumal, K. Naidoo, N. Padayatchi// BMC Public Health. – 2018. – Vol.18. –P.1-6.
- 136.** Phoswa, W.N. The Association of Tuberculosis Mono-infection and Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus (TB-HIV) Co-infection in the Pathogenesis of Hypertensive Disorders of Pregnancy[Electronic resource] / W.N. Phoswa, S .Eche, O.P Khaliq // Curr Hypertens Rep. – 2020. – Nov 7. –Vol.22 (12). – P.104. – Doi: 10.1007/s11906-020-01114-5.PMID 33159613.<https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-020-01114-5>
- 137.** Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in earlyonset severe preeclampsia[Text] / C.J. Robinson, M.C. Alanis, C.L. Wagner, B.W. Hollis BW, D.Johnson [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2010. – 203 (4). –P.366.
- 138.** Population pharmacokinetics of rifampin in pregnant women with tuberculosis and HIV coinfection in Soweto, South Africa[Text] / P.Denti, N. Martinson, S.Cohn [et.al.]//Antimicrob Agents Chemother. – 2015. – Vol. 60. –P.1234–1241.
- 139.** Pregnancy and infection [Text] / E. Champion, A. Kourtis, J. Read, D. Jamieson //N English J Med. –2014. – 23370: p. 2211-8.
- 140.** Pregnancy and post-partum tuberculosis; a nationwide register-based case-control study, Denmark, 1990 to 2018 [Text] / A.C. Nordholm, C.H. Suppli, A.Norman [et al.] // Euro Surveillanc: Bulletin Europeen sur les Maladies

- Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin. – 2022. – Mar.–27(12).
– DOI: 10.2807/1560-7917.es.2022.27.12.2100949.PMID:35332863; PMCID:
PMC8950853.
- 141.** Pregnancy in patients with tuberculosis: a TBNET cross-sectional survey [Text]
/ G.H Bothamley, C.Ehlers, I.Salonka [et.al.] //BMC Pregnancy Childbirth. –2016.
–Vol.16 (1). –Article number: 304
- 142.** Prevalence and Determinants of QuantiFERON-Diagnosed Tuberculosis
Infection in 9810 Mongolian Schoolchildren[Electronic resource] / D Ganmaa, P.
Khudyakov, U Buyanjargal, B.Jargalsaikhan [et.al.]//Clin Infect Dis. – 2019. – Aug
16. –69(5). –P.813-819. – Doi: 10.1093/cid/ciy975. PMID: 30481273; PMCID:
PMC6695506.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695506/pdf/ciy975.pdf>
- 143.** Prevalence of Pulmonary Tuberculosis but Low Sensitivity of Symptom
Screening among HIV-Infected Pregnant Women in South Africa[Text] / C.J.
Hoffmann, E. Variava, M.Rakgokong, K.Masonoke [et.al.]// PLoS One. –2013. –
Vol.8. – №4. – E-62211:1–5. – Doi: 10.1371/journal.pone.0062211
- 144.** Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers:
evidence for action for maternal, neonatal, and child health services[Text] / H.
Getahun, D. Sculier, C.Sismanidis, M.Grzemska, M.Raviglione[et.al.]// Journal of
Infection Diseases. –2012. – 205(2). –P. 216-227.
- 145.** Protocol for a case–control study of vitamin D status, adult multidrug-resistant
tuberculosis disease and tuberculosis infection in Mumbai, India [Text] / N.Mistry,
E.C.Hemler, Y .Dholakia [et al.] //BMJ Open. – 2020. –№10. – P.039935.
- 146.** Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy
[Electronic resource] / C.Palacios, M.Angelica, T.Fellermeier [et al.] // Cochrane
Database Syst. Rev.– 2019.–Vol.2019.–№10.–188p.– URL.:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6776191/>

- 147.** Repossi, A.C. Tuberculosis and pregnancy: an updated-systematic review [Text] / A.S.Repossi, G.H.Botamley //Pulmonary research and respiratory medicine Open Journal.–2015.–2(1).–P.63-68.– Doi: 10.17140/PRRMOJ-2-109
- 148.** Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State [Text] / W. Mulu, D.Mekonnen, M.Yimer, A.Admassu, B.Abera[et al.] // Afr Health Sci. – 2015. – Jun. –15(2). –P.368-377. – doi: 10.4314/ahs.V15i2.9. PMID: 26124781; PMCID: PMC4480497.
- 149.** Risk factors for tuberculosis: A case-control study in Addis Ababa, Ethiopia [Text] / E.Shimeles, F.Enquselassie, A.Aseffa, M.Tilahun [et al.] // PLoS One.– 2019.–Apr.2.–Vol.14 (4).–:e0214235.–doi: 10.1371 /journal. pone. 0214235. PMID: 30939169; PMCID: PMC6445425.
- 150.** Risk of adverse infant outcomes associated with maternal tuberculosis in a low burden Setting: a population-based retrospective cohort study [Text] / S.LaCourse, S. Greene, E. Dawson-Hahn [et al.] // Infect Dis Obstet Gynecol. – 2016. – 6413713.
- 151.** Risk of tuberculosis during pregnancy in Mongolia, a high incidence setting with low HIV prevalence [Electronic resource] / N.L. Rendell, N.Batjargal, N.Jadambaa [et al.] //The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – Vol.20. – P.1615–1620. URL.: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27931336/>
- 152.** Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study [Electronic resource] / D .Zenner, M.E. Kruijshaar, N.Andrews [et al. //Am. J Respir Crit Care Med. – 2012. – Apr 1. – V.185 (7). – P.779-784. URL. : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161161/>
- 153.** Rostami, M. Effectiveness of prenatal Vitamin D deficiency screening and treatment program: A stratified randomized field trial [Text] / Rostami M. [et al.]// J. Clin. Endocrinol. Metab. –2018. –Vol.103. –№ 8. –P. 2936–2948.
- 154.** Saramba, M.I. A Perspective of the Diagnosis and Management of Congenital Tuberculosis [Electronic resource] / M.I. Saramba, D.Zhao //J Pathog. – 2016. – 8623825. –doi: 10.1155/2016/8623825. Epub 2016 Nov 24. PMID: 27999684;

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5143719/>

- 155.** Screening for tuberculosis in pregnancy: do we need more than a symptom screen? [Text] / R.J.Kosgei, D.Szkwarko, S.Callens, P.Gichangi [et al.] // Experience from western Kenya. – 2013. – I (4). –P.294–308. – doi: 10.5588/pha.13.0073
- 156.** Sensitivity and specificity of WHO's recommended four-symptom screening rule for tuberculosis in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis [Text] / Y.Hamada, J.Lujan, K.Schenkel, N.Ford [et.al.]// Lancet HIV. – 2018. – 5(9). –P.515–523.
- 157.** Sex Differences in Tuberculosis Burden and Notifications in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis [Text] / K.C. Horton, P. MacPherson, R.M. Houben, R.G. White [et.al.]// PLoS Med. – 2016. – Sep 6. – 13(9). – e1002119. doi: 10.1371/journal.pmed.1002119
- 158.** Soldevilla, P. Mouse models for Mycobacterium tuberculosis pathogenesis: show and do not tell [Text] / P. Soldevilla, C.Vilaplana, P.Cardonna//Pathogens.– 2023.–Jan.–Vol.12 (1).P.49.
- 159.** Stival, A. Sexual dimorphism in tuberculosis incidence: children cases compared to adult cases in Tuscany from 1997 to 2011[Text] / A.Stival, E.Chiappini, C.Montagnani, E.Orlandini [et al.] //PLoS One. – 2014. – №9 (9). – e105277.
- 160.** Success of community-based directly observed anti-tuberculosis treatment in Mongolia [Text] / Dobler C.C., Korver S., Batbayar O., Oyuntsetseg S., //International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases. – Jun 2015. – 19(6).- P.657-62. –Doi: 10.5588/ijtld.14.0927.
- 161.** Sulis, G. Tuberculosis in Pregnancy: A Treacherous Yet Neglected Issue [Text] / G Sulis, M.Pai //J Obstet Gynaecol Can. – 2018. – Aug; 40(8). –P.1003-1005. – doi: 10.1016/j.jogc.2018.04.041. PMID: 30103870.
- 162.** Sun, J.-M. Fatal congenital tuberculosis owing to late diagnosis of maternal tuberculosis: case report and review of congenital tuberculosis in China [Text] / J.-

- M.Sun, C.Wang, D.-Q. Jin, F.Deng // Paediatr Int Child Health. – 2020. –V.40 (3). –P.194–198. – DOI: [10.1080/20469047.2020.1743932](https://doi.org/10.1080/20469047.2020.1743932)
- 163.** Taweevisit, M. Intrauterine Tuberculosis Manifesting as Acute Chorioamnionitis: A Case Report and Review of the Literature [Text] / M.Taweevisit, C.Nisagornsen, P.S.Thorner //Pediatric and Developmental Pathology. – 2015. –V.18 (4). –P.335-338. – doi:10.2350/15-02-1607-CR.1
- 164.** The association between vitamin D deficiency and extrapulmonary tuberculosis: Case-control study [Electronic resource] /F.Hammami, M.Koubaa, Y.Mejdoub, M.Turki [et.al.]// Tuberculosis (Edinb). – 2021. – Jan. –Vol.126:102034. – doi: 10.1016/j.tube.2020.102034. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33291025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33291025/>
- 165.** The contraceptive depot medroxyprogesterone acetate impairs mycobacterial control and inhibits cytokine secretion in mice infected with tuberculosis [Text] / L. Kleynhans, N. Du Plessis, N.Allie, M.Jacobs [et al.] // Infect Immun. – 2013. – Vol 81(4). – P. 1234-11244.
- 166.** The immune response to Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-coinfected persons [Text] / H. Esmail, C.Riou, E du Bruyn [et.al.]// Annu Rev Immunol. – 2018. – Vol.36. Vol.P.603–638.
- 167.** The Pathology of the Human Placenta[Electronic resource] / Kurt Benirschke & Shirley G.Driscoll.–https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-662-38455-8_2.pdf
- 168.** The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer [Text] / C. Herr, T. Greulich, R.A. Koczulla, S. Meyer [et.al.]// Respiratory Research. – 2011. – Vol.12. –№1. –P.p. 31.
- 169.** Tikmani, S.S. Trends of antenatal care during pregnancy in low- and middle-income countries: Findings from the global network maternal and newborn health registry [Text] / S.S. Tikmani, S.A. Ali, S Saleem [et al.] //Seminars in Perinatology. –2019. – Aug; 43(5). –P.297-307. –DOI: 10.1053/j.semperi.2019.03.020. PMID: 31005357; PMCID: PMC7027164.

- 170.** Treatment and pregnancy outcomes of pregnant women exposed to second-line anti-tuberculosis drugs in South Africa[Text] / I.Mokhele, N.Jinga, R.Berhanu, T.Dlamini[et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. – Jun 28. –21(1). –P.453.
- 171.** Treatment Outcomes Among Pregnant Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis [Electronic resource] / K.A. Alene, M.B. Murray [et al.] // JAMA Netw Open. – 2022 .– 1;5(6) .– URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9187956/>
- 172.** Tuberculosis (TB) in pregnancy - A review [Electronic resource] / N.Orazulike, J.B.Sharma, S.Sharma, O.U.J.Umeora [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2021. – Apr. – Vol.59. – P.167-177. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.02.016. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33684671. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 173.** Tuberculosis clinical presentation and treatment outcomes in pregnancy: a prospective cohort study [Text] / B.J. Van de Water, M.B. Brooks, C.C. Huang, L.Trevisi [et al.]//BMC Infect Dis. – 2020. – Sep 18.- –№20(1). –P.686.
- 174.** Tuberculosis disease during pregnancy and treatment outcomes in HIV-infected and uninfected women at a referral hospital in Cape Town[Text] /A. Bekker, H.S. Schaaf, H.R. Draper, M. Kriel [et al.]//PLoS One. –2016. –№11. – e0164249.
- 175.** Tuberculosis during pregnancy in the United States: Racial/ethnic disparities in pregnancy complications and in-hospital death [Text] / E.M. Dennis, Y. Hao, M.Tamambang [et.al.]//PLoS One. – 2018. –Vol.13 (3). –P.1-11.
- 176.** Tuberculosis in pregnancy [Text] / L.G.Pop, N. Bacalbasa, I.D. Suci, P.Ionescu P [et al.] // Journal of Medicine and Life. – 2021. – 14(2). –P.165-169.
- 177.** Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease [Text] / J.Sugarman, C .Colvin, A.C. Moran, O.Oxlade [et al.] //Lancet Glob Health. 2014 Dec;2(12):e710-6. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70330-4. PMID: 25433626.
- 178.** Tuberculosis in pregnancy: The challenges for South Asian countries [Text] / Jana N, Barik S, Arora N, Singh A.K. [et.al.]//J. Obstet. Gynaecol Res. – 2012. – Vol.38. – №9. –P.1125-1136.

- 179.** Tuberculosis in pregnant women and neonates: A meta-review of current evidence [Electronic resource] / K J Snow, A Bekker, G. K. Huang, S. M. Graham //Paediatric Respiratory Reviews. – 2020. – Nov. –Vol.36. – <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.02.001>
- 180.** Tuberculosis in pregnant women and neonates: A meta-review of current evidence [Electronic resource] / K.J. Snow, A.Bekker, G.K.Huang, S.M.Graham [et al.] //Paediatric RespiratoryReviews.–2020.–Vol.36.–P.27-32. – <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526054220300154?via%3Dihub>
- 181.** Tuberculosis infection and stillbirth in Ethiopia-A prospective cohort study [Electronic resource] / J Walles, L.G. Otero, F. Tesfaye [et al.]//PLoS One. 2022 Apr 11;17(4):e0261972. doi: 10.1371/journal.pone.0261972. PMID: 35404930; PMCID: PMC9000061. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9000061/pdf/pone.0261972.pdf>
- 182.** Tuberculosis infection in women reproductive age: a cross-sectional study at antenatal clinics in an Ethiopian city [Text] / J.Walles, F .Tefaye, M .Jansson [et al.] //Clinical Infectious Diseases. – 2021. – Jul.15. – V.73 (2). – P. 203-210
- 183.** Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta [Electronic resource] / M.Y. Turco, A.Moffett//Development/2019.–Nov.27.–146(22).–dev163428.–doi: 10.1242/dev.163428. – PMID: 31776138 <https://journals.biologists.com/dev/article/146/22/dev163428/223131/Development-of-the-human-placenta>
- 184.** Urogenital tuberculosis—epidemiology, pathogenesis and clinical features [Text] / A.Muneer, B.Macrae, S.Krishnamoorthy, A.Zumla [et al.] // Nat Rev Urol. – 2019. –Vol.16. –P.573–598.
- 185.** Vitamin D and the risk of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis [Text] /Y.Cao, X .Wang, P .Liu, Y.Su, H. Yu, J.Du //BMC Pulm Med. – 2022. – Jan 19. –22(1). –39. – doi: 10.1186/s12890-022-01830-5. PMID: 35045861; PMCID: PMC8772077.

- 186.** Vitamin D Deficiency among Patients with Tuberculosis: a Cross-Sectional Study in Iranian-Azari Population [Electronic resource] / M.Nouri-Vaskeh, S.Sadeghifard, P.Saleh, J.Farhadi [et al.] // Tanaffos. – 2019. – Jan; 18(1). – P.11-17. – PMID: 31423135; PMCID:PMC6690331.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6690331/pdf/Tanaffos-18-1.pdf>
- 187.** Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis [Electronic resource] / S.J. Huang, X.H. Wang, Z.D. Liu, W.L. Cao [et.al.]// Drug Des Devel Ther. –2016. – Dec 28. – №11. –P.91-102. –URL.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207333/>
- 188.** Vitamin D deficiency in patients with tuberculosis[Electronic resource] / R. Iftikhar, S.M. Kamran, A.Qadir, E. Haider[et.al.]//J Coll Physicians Surg Pak. – 2013. – Nov. –23(10). –P.780-783. –<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169384/>
- 189.** Vitamin D level and it is association with the severity of pulmonary tuberculosis in patients attended to Kosti Teaching Hospital, Sudan [Electronic resource] / SS.MS. Elsafi, B.M. Nour, A.D. Abakar [et.al.] //AIMS Microbiol. – 2020. – Mar 13. – Vol. 6(1). – P.65-74. – Doi: 10.3934/microbiol.2020004. PMID: 32226915; PMCID: PMC7099198. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32226915/>
- 190.** Vitamin D supplementation for women during pregnancy [Electronic resource] / C.Palacios, L.K.Kostiuk, J.P. Peña-Rosas J.P. [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2019.–Jul.–Vol.2019(7).–149p.–CD008873.–<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub4>
- 191.** Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and latent tuberculosis in Mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial [Electronic resource] / D .Ganmaa, E .Giovannucci, B.R. Bloom, W .Fawzi //Am J Clin Nutr. – 2012. –. Aug; 96(2). –P.391-6. – doi: 10.3945/ajcn.112.034967. Epub 2012 Jul.3. PMID: 22760564; PMCID: PMC3396446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22760564/>

- 192.** Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection [Text] / C. Chung, P. Silwal, I. Kim [et.al.] // Immune Netw. –2020. – Feb 11. –20(2):e12.
- 193.** Vitamin-D Supplementation in TB/HIV Co-Infected Patients [Text] / B.Ayelnig, M.Workneh, M.D Molla, G.Dessie [et.al.] // Infect Drug Resist. – 2020. – №13. – P.111-118. – Published 2020 Jan 10. doi:10.2147/IDR.S228336
- 194.** Wang, Q. Severe hypovitaminosis D in active tuberculosis patients and its predictors [Text] / Q.Wang, Y .Liu, Y .Ma, L. Han, M. Dou [et al.] // Clin Nutr. – 2018. – Jun; 37(3). –P.1034-1040. – doi: 10.1016/j.clnu.2017.04.018. Epub 2017 Apr 30. PMID: 285149
- 195.** WHO. Best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [Text]. – World Health Organization, 2017. – P.20. – Contract No.: WHO/HTM/TB/2017.
- 196.** WHO. Global Tuberculosis Report 2019. WHO/CDS/TB/2019.15. WHO, no. May 2020. – P. 2020-2022. – 2019, Accessed May 21, 2021. [Online]. Available: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-report-2019>.
- 197.** WHO. Global tuberculosis report [Text]. – 2020. – 202 c.
- 198.** Wolf, B. Tuberculosis in Pregnancy – a Summary [Text] / B.Wolf, M.Krasselt, J.de Fallois [et al.] //Geburtshilfe Frauenheilkd, 2019. – Vol.79, №4. – P.358-365.
- 199.** Workineh, M. Vitamin D deficiency among newly diagnosed tuberculosis patients and their household contacts: a comparative cross-sectional study [Text] / M.Workineh, B. Mathewos, B. Moges [et al.] // Arch Public Health. – 2017. –75: 25. Published 2017. – Jun 19.
- 200.** World Health Organization. World Health Organization [Text]. – Geneva: 2021.
- 201.** World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care [Text]. – 2017 update.
- 202.** World Health Organization. TB and Gender [Text]. – Geneva: WHO; 2018. – P.2.

- 203.** Yadav, V. Obstetrical and perinatal outcome in pregnant women with extrapulmonary tuberculosis [Text] / V. Yadav, J.B.Sharma, G .Kachhawa, V .Kulshrestha [et al.]//Indian J Tuberc. – 2019. – Jan; №66 (1). – P.158-162. – doi: 10.1016/j.ijtb. 2018.10.010. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30797275
- 204.** Yaghoubi, A. Tuberculosis, human immunodeficiency viruses and TB/HIV co-infection in pregnant women: a meta-analysis [Text] / A.Yaghoubi, S.Salehabadi, H. Abdeahad [et al.] //Clin Epidemiol Glob Health. – 2020; 8(4): – 1312–1320.
- 205.** Yap C. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: A randomized controlled trial [Text] / Yap C. [et al.] // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37, № 7. – P. 1837– 1844.
- 206.** Yi Annie H.Tuberculosis in pregnancy Best Practice & research [Text] / Yi Annie H, T.Lao //Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2022. – Jul. –PMCID: PMC9339097.
- 207.** Zhang, J. Effectiveness of vitamin D supplementation on the outcome of pulmonary tuberculosis treatment in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text]/ J.Zhang, C. Chen, J.Yang //Chinese Medical Journal (Engl). – 2019. – V.132 (24). –P.2950-2959.
- 208.** Zumla, A. Tuberculosis treatment and management—an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies [Text]/ A.Zumla, J. Chakaya, R.Centis [et al.]//Lancet Respir Med. – 2015. –№3. –P.220–234.

Перечень научных публикаций соискателя ученой степени

1. Статьи, опубликованные в рецензируемых и рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики

Таджикистан журналах:

[1-А]. Валдошова, С.Ш. Туберкулёз и беременность: проблемы и пути их решения [Текст]/ С.Ш. Валдошова, М.Ф. Додхоева, У.Ю. Сироджидинова // Ж. «Вестник Авиценны». – Душанбе. – 2019. – №1. – С. 147-153.

[2-А]. Валдошова, С.Ш. Медико-социальные особенности беременных женщин, больных туберкулёзом в Республике Таджикистан [Текст]/С.Ш. Валдошова, М.Ф. Додхоева// Ж. «Известия академии наук Республики Таджикистан». – Душанбе. – 2020. - №3(210). – С. 84-89.

[3-А]. Валдошова, С.Ш. Морфофункциональные особенности плаценты при туберкулёзе во время беременности [Текст]/ С.Ш. Валдошова // Ж. «Вестник Авиценны». – Душанбе. – 2023. - №25(3). – С. 314-324.

2. Научные статьи, опубликованные в сборниках и других научно-практических изданиях:

[4-А]. Валдошова, С.Ш. Перинатальные исходы у женщин Республики Таджикистан, страдающих туберкулёзом[Текст]/ С.Ш. Валдошова// Ж. «Вестник ЦНИИТ. Специальный выпуск». – Москва. – 2021. - №1. – С. 98-99.

[5-А]. Валдошова, С.Ш. Влияние туберкулёза лёгких на течение беременности, роды и перинатальные исходы[Текст]/ С.Ш. Валдошова// Ж. «Журнал кардиореспираторных исследований. Специальный выпуск». – Самарканд. – 2022. - №SI-1.1. – С. 361-365.

[6-А]. Валдошова, С.Ш. Некоторые аспекты акушерских и перинатальных исходов у беременных женщин с плевритом туберкулёзной этиологии[Текст]/С.Ш. Валдошова, М.Ф. Додхоева, Р.А. Абдуллаева, В.Ю. Мельникова // Международный научно-практический журнал Endless Light in Science. – Алматы. – 2022. – С.72-77.

[7-А]. Валдошова, С.Ш. Особенности развития туберкулёза у беременных[Текст]/ С.Ш. Валдошова // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых, студентов, посвященной «Году развития села, туризма и народных ремесел» - Душанбе. – 2019. – С. 156.

[8-А]. Валдошова, С.Ш. Медико-социальные аспекты туберкулёза у беременных женщин[Текст]/ С.Ш. Валдошова // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых, студентов, посвященной «Году развития села, туризма и народных ремесел» – Душанбе. – 2019. – С. 156.

[9-А]. Валдошова, С.Ш. Беременность и туберкулёз: особенности течения гестационного процесса[Текст]/ Валдошова С.Ш., М.Ш. Буронова, С.А. Шерова // Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел» (2019-2021). – Душанбе. – 2020. – С.135.

[10-А]. Валдошова, С.Ш. Перцентильная кривая высоты стояния дна матки и индекс массы тела беременных женщин, страдающих туберкулёзом[Текст]/ С.Ш. Валдошова, Ё.А. Имомназарова // Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». – Душанбе. – 2020. – С.135.

[11-А]. Валдошова, С. Ш. Клинико-лабораторные аспекты туберкулёза у беременных женщин[Текст]/ С.Ш. Валдошова, М.Ф. Додхоева // Материалы международной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (68-я годовщина) «Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». – Душанбе. – 2020. – С.56-7.

[12-А]. Валдошова, С.Ш. Репродуктивный анамнез и экстрагенитальные заболевания больных туберкулёзом беременных женщин[Текст]/ С.Ш.

Валдошова, М.Ф. Додхоева // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва. – 2021. – С. 26-27.

[13-А]. Валдошова, С.Ш. Особенности течения родов у беременных с туберкулёзом[Текст]/ Р.М. Рахимова, С.Ш. Валдошова // Материалы XVI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел» (2019-2021). – Душанбе. – 2020. – С. 123.

[14-А]. Валдошова, С.Ш. Состояние здоровья новорождённых от матерей больных туберкулёзом[Текст]/ С.Ш. Валдошова // Материалы XVI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел» (2019-2021). – Душанбе. – 2021. – С. 38-39.

[15-А]. Валдошова, С.Ш. Особенности клинического течения туберкулёза лёгких у беременных[Текст]/ С.Ш. Валдошова, В.Ю. Мельникова // Материалы 75-й Международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных «Современная медицина и фармацевтика: новые подходы и актуальные исследования». – Самарканд. – 2021. – С. 670-671.

[16-А]. Валдошова, С.Ш. К особенностям течения гестационного процесса у женщин с внелёгочным туберкулёзом[Текст]/ С.Ш. Валдошова, М.Ф. Додхоева, Х.Д. Давронбоева, М.Р. Давлатова// Материалы международной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (69-я годовичная) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». – Душанбе. – 2021. – С. 53-55.

[17-А]. Валдошова, С.Ш. Статус витамина Д у беременных, больных туберкулёзом[Текст]/ С.Ш. Валдошова, М.У. Юлдашева, В.Ю. Мельникова // Материалы международной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (69-я годовичная) «Достижения и проблемы фундаментальной

науки и клинической медицины», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». – Душанбе. – 2021. – С. 52-53.

[18-А]. Валдошова, С.Ш. Оптимизация прегравидарной подготовки и ведения беременности женщин с туберкулёзом [Текст]/С.Ш. Валдошова М.Ф. Додхоева, Р.А. Абдуллаева // Международный научно-практический журнал Endless Light in Science. – Алматы. – 2023. – С.115-120.

[19-А]. Валдошова, С.Ш. Клиническое течение туберкулёза у беременных с учётом времени выявления[Текст]/ С.Ш. Валдошова// Материалы XXIV Всероссийского научно-образовательного форума Мать и дитя. – Москва. – 2023. – С. 10-11.

[20-А]. Валдошова, С.Ш. Влияние туберкулёза на внутриутробное развитие плода[Текст]/ С.Ш. Валдошова, Р.Б. Якубова // Материалы XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел» (2019-2021). – Душанбе. – 2021. – С. 38-39.

[21-А]. Валдошова, С.Ш. Морфологическая характеристика плацентарного комплекса у родильниц с активным туберкулёзом[Текст]/ С.Ш. Валдошова, М.Ф. Додхоева, Р.А. Абдуллаева // Материалы XXIII Всероссийского научно-образовательного форума Мать и дитя. – Москва. – 2022. – С. 14-15.

[22-А]. Валдошова, С.Ш. Факторы риска туберкулёза у беременных женщин[Текст]/С.Ш. Валдошова// Материалы VII Съезда Акушеров-гинекологов и репродуктологов Республики Таджикистан. – Душанбе. – 2022. – С. 137-144.

[23-А]. Валдошова, С.Ш. К особенностям соматического анамнеза беременных, страдающих туберкулёзом[Текст]/ С.Ш. Валдошова // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и инновации в медицине – 2023» с международным участием. – Душанбе. – 2023. – С. 214.

[24-А]. Валдошова, С.Ш. Нутритивный статус беременных с туберкулёзом[Текст]/ С.Ш. Валдошова// Материалы XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и инновации в медицине – 2023» с международным участием. – Душанбе. – 2023. – С. 213.

[25-А]. Валдошова, С.Ш. Течение раннего послеродового периода больных туберкулёзом родильниц[Текст]/ С.Ш. Валдошова // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и инновации в медицине – 2023» с международным участием. – Душанбе. – 2023. – С. 214-215.

[26-А]. Валдошова, С.Ш. Акушерские исходы при туберкулёзе у беременных[Текст]/ С.Ш. Валдошова, Г.С. Разокова, О.Ф. Акрамова // Фундаментальная и прикладная наука: актуальные вопросы теории и практики: сборник статей III Международной научно практической конференции. – Пенза. – 2023. – С. 207-211.

Проект:

[27-А]. Валдошова, С. Ш. Перинатальные исходы у женщин, страдающих туберкулёзом, с учётом реализации стратегии ДОТС в Республике Таджикистан/С.Ш. Валдошова, М. Ф. Додхоева// Президентский фонд фундаментальных исследований (2019-2021гг.). - Стр. 69.