

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК 616-002.5-037-084-055.2(043.3)

ГОПОНЯКО
Светлана Владимировна

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
В УСЛОВИЯХ ЦИРКУЛЯЦИИ ВИРУСА SARS CoV-2**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Минск 2023

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Научный руководитель **Буйневич Ирина Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии с курсом ФПКиП учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Вольф Сергей Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Катибникова Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом аллергологии, иммунологии и профпатологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 15 февраля 2024 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, проспект Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел. 8 (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 12 января 2024 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.04,
кандидат медицинских наук, доцент



А.П.Музыченко

ВВЕДЕНИЕ

Республика Беларусь остается в числе стран европейского региона приоритетных по туберкулезу (ТБ), страной с высоким социально-экономическим бременем, в том числе, за счет распространенности мультирезистентного ТБ [ВОЗ, 2018; Гуревич Г. Л., 2021]. ТБ поражает женщин в возрасте наибольшей репродуктивной, социальной и экономической активности. ТБ является одной из основных инфекционных причин смертности молодых женщин и материнской смертности в мире. Особенно неблагоприятна ситуация в регионах с распространением сочетанной инфекции ВИЧ и ТБ [ВОЗ, 2020; The global fund, 2021]. Всестороннее изучение проблемы ТБ у женщин репродуктивного возраста актуально для Республики Беларусь и для Гомельской области – региона с наибольшей распространенностью ТБ и сочетанной инфекции ВИЧ-ТБ.

В публикациях последнего времени все чаще представляются свидетельства о наличии взаимодействия двух инфекций – COVID-19 и ТБ, их взаимного негативного влияния и высоком риске прогрессии, обсуждается роль инфекции COVID-19 в активации латентной туберкулезной инфекции [ВОЗ, 2020; The global fund, 2021; Viscaab, D, 2021; Comella-Del-Barrío, P, 2021; Климук Д. А., 2022]. Влияние пандемии инфекции COVID-19 на резервуар туберкулезной инфекции еще только предстоит оценить в течение ближайших лет. Отмечается, что пандемия инфекции COVID-19 может оказать колоссальное негативное воздействие на ТБ как глобальную инфекцию – это может быть связано как с биологическим взаимодействием патогенов, так и с вынужденным отвлечением ресурсов от выполнения противотуберкулезных программ, в том числе в Республике Беларусь [ВОЗ 2021, 2022; Климук Д. А., 2022].

Усовершенствование диагностики ТБ легких у женщин репродуктивного возраста, в том числе во время беременности и после деторождения, в условиях циркуляции вируса SARS CoV-2 необходимо как для сохранения женского здоровья, так и для предупреждения трансмиссии *M.tuberculosis* от матери к ребенку.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Разработать алгоритм прогнозирования пост-

COVID-19 ассоциированной патологии на основании изучения клинико-лабораторных и функциональных показателей» (791-8.1 ГПНИ 11951551), выполняемой в рамках ГПНИ 4 «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки». Сроки выполнения с 01.01.2022 по 31.12.2024.

Цель исследования: усовершенствовать диагностику туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста в условиях циркуляции вируса SARS CoV-2 с учетом факторов риска и клинических особенностей заболевания у данного контингента пациентов.

Задачи исследования

1. Провести эпидемиологическую оценку туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста, исследовать значимость данного контингента пациентов в формировании резервуара туберкулезной инфекции в Гомельской области, в том числе в условиях циркуляции вируса SARS CoV-2.

2. Изучить факторы риска, клинические характеристики, особенности диагностики туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста, в том числе заболевших во время беременности и после деторождения.

3. Провести исследование цитокинового и гормонального статуса у женщин репродуктивного возраста с туберкулезом легких в сравнении со здоровыми женщинами, а также у беременных женщин, в том числе при инфекции COVID-19.

4. Провести иммунологическое обследование на латентную туберкулезную инфекцию беременных женщин с инфекцией COVID-19, обосновать показания для молекулярно-генетических и иммунологических тестов обнаружения туберкулезной инфекции у женщин репродуктивного возраста, в том числе в постковидном периоде.

Объект исследования – женщины 18–45 лет с туберкулезом легких и без туберкулеза легких, беременные женщины без инфекции COVID-19 и с инфекцией COVID-19.

Предмет исследования – факторы риска и клинические характеристики туберкулеза легких, показатели цитокиново-гормонального статуса, латентная туберкулезная инфекция.

Научная новизна

Впервые проведена эпидемиологическая оценка туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста в Гомельской области, показана значимость этого контингента пациентов в формировании резервуара туберкулезной инфекции, отмечена достоверно более высокая доля

мультирезистентного туберкулеза у женщин репродуктивного возраста, по сравнению с общей когортой.

Впервые женщины репродуктивного возраста выделены как целевая группа с повышенной подверженностью туберкулезу легких, выделены факторы риска, наиболее характерные для этого контингента пациентов. Показана взаимосвязь изменений показателей гормонального статуса с туберкулезом легких (более высокий уровень кортизола и пролактина, и более низкий уровень прогестерона в сыворотке крови, по сравнению со здоровыми женщинами).

Впервые проведено исследование, направленное на выявление латентной туберкулёзной инфекции с помощью теста для выявления возбудителя туберкулеза in-vitro (квантифероновый тест) у беременных женщин с инфекцией COVID-19, показано, что латентная туберкулезная инфекция выявляется у женщин, имеющих факторы риска развития туберкулеза. Предложено использование у беременных женщин с инфекцией COVID-19 метода определения ожидаемого объема поражения лёгких, основанного на оценке высоты и длительности гипертермии, для определения показаний к проведению молекулярно-генетических и иммунологических исследований, направленных на выявление туберкулеза легких.

Положения, выносимые на защиту

1. Женщины 18–45 лет составляют около 15,1% от числа пациентов, впервые заболевших туберкулезом легких. Отмечается достоверно более высокая, чем в общей когорте, доля мультирезистентного туберкулеза ($p < 0,05$). В условиях циркуляции вируса SARS CoV-2 отмечено увеличение числа новых случаев лекарственно-чувствительного туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста.

2. К значимым факторам риска у женщин репродуктивного возраста следует относить астенический конституционный тип телосложения с индексом массы тела менее 20, тубконтакт, отягощенный по туберкулезу наследственный анамнез, интергенетический интервал менее 2 лет. В большинстве случаев туберкулез легких у женщин репродуктивного возраста, в том числе при заболевании во время беременности и после деторождения, характеризуется олигобациллярностью.

3. У женщин репродуктивного возраста с туберкулезом легких, по сравнению со здоровыми женщинами, в сыворотке крови отмечается более высокий уровень кортизола и пролактина, а также более низкий уровень прогестерона, при этом достоверно чаще отмечается недостаток прогестерона ($p < 0,05$). У здоровых женщин при беременности отмечается

более низкий уровень интерферона- γ и более высокий уровень кортизола, по сравнению с небеременными женщинами. У беременных женщин с инфекцией COVID-19 отмечается резкое снижение уровня интерферона- γ , по сравнению с беременными женщинами без инфекции COVID-19.

4. Латентная туберкулезная инфекция выявляется у 7,0% беременных женщин с инфекцией COVID-19 и связана с наличием факторов риска развития туберкулеза. В условиях циркуляции вируса SARS CoV-2 при появлении у беременных женщин кашля или гипертермии, в том числе при инфекции COVID-19, целесообразно дифференцированное использование молекулярно-генетических и иммунологических исследований, направленных на раннюю диагностику туберкулеза легких, с учетом наличия факторов риска.

Личный вклад соискателя ученой степени

В ходе проведения диссертационного исследования соискателем совместно с научным руководителем определена тема, цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования с выбором соответствующих методов исследования, на основании полученных результатов сформулированы положения, выносимые на защиту.

Соискателем самостоятельно изучены опубликованные научные данные, касающиеся темы научно-исследовательской работы, проведен патентно-информационный поиск; проведен анализ эпидемиологических данных; проведен отбор пациентов для исследования, сформированы группы исследования; изучены факторы риска развития туберкулеза, данные о паритете беременностей и родов у исследуемых женщин, проведен анализ клинических данных у женщин с туберкулезом, изучены особенности заболевания во время беременности; произведен сбор материала для лабораторного исследования цитокиново-гормонального статуса, выполнены анализ и интерпретация результатов лабораторного исследования; проведен расчет ожидаемого объема поражения легких у беременных женщин с инфекцией COVID-19 и сопоставление с клиническими данными, произведен сбор материала для иммунологического исследования крови на *M.tuberculosis*, выполнены анализ и интерпретация результатов. Лабораторные исследования проведены научно-исследовательской лабораторией учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». Соискателем проведена статистическая обработка результатов, полученных при проведении научно-исследовательской работы, подготовлен текст диссертации.

Результаты диссертационного исследования изложены в научных публикациях. Данные об эпидемиологии, факторах риска, клинических

характеристиках туберкулеза у женщин репродуктивного возраста изложены в статьях [1–А–5–А, 7–А] и материалах научно-практических конференций и съездов [10–А–20–А], личный вклад соискателя – 80%. Результаты изучения цитокинового, гормонального и иммунологического статуса женщин изложены в статьях [8–А] и материалах научно-практических конференций [16–А], личный вклад соискателя – 90%. Результаты исследования, касающиеся взаимодействия туберкулезной инфекции и инфекции COVID-19 – представлены в статьях [6–А, 8–А] и материалах научно-практических конференций [16–А, 21–А, 22–А], личный вклад соискателя – 90%. Суммарное доленое участие автора в научных публикациях, подготовленных в соавторстве, составляет 85%.

По теме диссертации подготовлена и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению [23–А], личный вклад соискателя – 80%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты научного исследования, обосновывающие положения диссертации, представлены и обсуждены на научно-практической конференции, посвященной 60-летию Гродненского государственного медицинского университета (Гродно, 2018), ежегодных международных конгрессах European Respiratory Society International Congress (ERS 2018, 2020, 2021), республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инфекции в акушерстве и гинекологии» (Гомель, 2023).

Разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению. Результаты исследования внедрены в работу учреждений здравоохранения Гомельской области: учреждениях здравоохранения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница», «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», «Гомельская городская клиническая больница №2», «Гомельская городская клиническая больница №3», а также в образовательный процесс учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», представлены 6 актов о внедрении.

Опубликованность результатов диссертации

Результаты научного исследования, обосновывающие положения диссертации, опубликованы в 22 научных работах (8 статей в научных журналах и сборниках, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертационных исследований, соответствующих пункту 19

Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий – 3,8 авторских листов; 1 статья в зарубежном издании, 7 статей в сборниках научных трудов и материалов научно-практических конференций – 2,1 авторских листов; 6 тезисов в сборниках материалов научно-практических конференций и съездов – 0,2 авторского листа), 1 инструкции по применению. Всего в зарубежных изданиях опубликовано 8 научных работ, единолично – 2 научные работы. Общий объем опубликованных материалов по теме диссертации составляет 6,1 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке, объем текста составляет 93 страницы, содержит 9 таблиц, 11 рисунков. Структура диссертации включает содержание, термины и определения, перечень сокращений и обозначений, введение, общую характеристику работы, 5 глав, излагающих аналитический обзор научной литературы, описание материалов и методов исследования, материалы собственного исследования, заключение, список использованных источников, состоящий из библиографического списка (110 источников на русском и английском языке), списка публикаций соискателя (22 авторские работы), приложения, включающее инструкцию по применению, акты внедрения результатов диссертационного исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

В ретроспективном когортном исследовании ($n = 2450$ пациентов, в том числе, 1703 мужчины и 747 женщин) изучена эпидемиологическая значимость ТБ легких у женщин репродуктивного возраста. Определено абсолютное число случаев впервые выявленного ТБ легких у женщин в возрасте 18–45 лет в 2016–2022 годах; доли женщин 18–45 лет от общего числа пациентов с ТБ легких и от числа женщин с ТБ легких; доли женщин 18–45 лет от общего числа пациентов и от числа женщин с впервые выявленным мультирезистентным ТБ легких; доли женщин 18–45 лет среди ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных женщин с впервые выявленным ТБ легких. Проанализирована динамика эпидемиологических показателей в условиях циркуляции вируса SARS CoV-2 (2020–2022 годы).

Изучены все случаи ТБ легких у женщин 18–45 лет ($n = 370$). Проанализированы клинические данные: возраст наибольшей подверженности ТБ легких у женщин при различном ВИЧ-статусе (в

сравнении с мужчинами); клиническая структура ТБ легких; данные о бактериовыделении, лекарственной чувствительности / устойчивости *M.tuberculosis*; данные о ВИЧ-статусе заболевших женщин; о гистологической верификации ТБ легких, особенностях выявления заболевания, в том числе в условиях циркуляции вируса SARS CoV-2. Проанализированы особенности ТБ лёгких у женщин, заболевших х во время беременности и в течение 3 лет после деторождения.

С целью изучения факторов риска развития ТБ легких у женщин репродуктивного возраста и взаимосвязи туберкулезной инфекцией с инфекцией COVID-19 была сформирована группа исследования (ГИ), включающая 163 женщины 18–45 лет, в том числе: 47 женщин с ТБ легких (ГИ1), 35 здоровых женщин без беременности (ГИ2), 36 беременных женщин (ГИ3), 45 беременных женщин с инфекцией COVID-19 (ГИ4). У всех женщин, включенных в группу исследования, получено информированное согласие на участие в исследовании.

В выборочном контролируемом исследовании изучены факторы риска развития ТБ легких у женщин репродуктивного возраста (ГИ1) и показатели цитокиново-гормонального статуса в сравнении со здоровыми женщинами (ГИ2). У женщин с ТБ легких в сравнении со здоровыми женщинами проведено исследование уровня в сыворотке крови следующих гормонов и цитокинов: эстрадиол, прогестерон, тестостерон, пролактин, кортизол, интерферон- γ , фактор некроза опухоли α (ФНО- α). У беременных женщин без инфекции COVID-19 (ГИ3) и с инфекцией COVID-19 (ГИ4) проведено исследование уровня кортизола, интерферона- γ и ФНО- α .

С целью изучения возможности применения метода определения ожидаемого объема поражения легких у беременных женщин с инфекцией COVID-19 для обоснования показаний к проведению обследования на ТБ в ГИ4 был рассчитан ожидаемый объем поражения легких, согласно инструкции по применению «Метод определения объема поражения легких у пациентов с инфекцией, вызванной SARS CoV-2», и сопоставлен с рентгенологически определяемым объемом поражения легких [23].

Определение ожидаемого объема поражения легких проведено всем пациенткам с инфекцией COVID-19, у которых имелись симптомы заболевания (с легким течением и нетяжелой / тяжелой пневмонией).

Определение ожидаемого объема поражения легких проводилось следующим образом:

1. Подсчет дней от начала заболевания с повышением температуры тела в диапазоне 38,0–38,9°C.

2. Подсчет дней от начала заболевания с повышением температуры тела в диапазоне 39,0°C и выше.

3. Определение ожидаемого объема поражения по следующей формуле:

$$\text{Ожидаемый объем поражения легких} = N_{(38,0-38,9)} \times 5\% + N_{(\geq 39,0)} \times 10\%$$

где:

$N_{(38,0-38,9)}$ – число дней от начала заболевания с повышением температуры тела в диапазоне 38,0–38,9°C

$N_{(\geq 39,0)}$ – число дней от начала заболевания с повышением температуры тела в диапазоне 39,0°C и выше

Полученное расчетное значение ожидаемого объема поражения легких было сопоставлено с объемом поражения легких, определяемым рентгеновскими методами исследования грудной клетки.

Беременным женщинам с инфекцией COVID-19 (ГИ4) было также проведено иммунологическое исследование с целью выявления латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) с использованием квантиферонового теста (валидный результат теста был получен у 43 пациенток). Женщины с выявленной ЛТБИ наблюдались в течение постковидного периода (в течение 12 месяцев).

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы Statistica 8.0, программы MS Office Excel, языка программирования Python (библиотека sklearn.metrics). Статистически значимыми считались различия при показателе $p < 0,05$.

Эпидемиологическая значимость туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста

Женщины 18–45 лет в 2016–2022 составили 15,1% (13,7–16,6) от числа пациентов с впервые выявленным ТБ легких. Среди пациентов с лекарственно-чувствительным и мультирезистентным ТБ легких доли женщин 18–45 лет составили 13,1% (11,5–14,9) и 19,0% (16,4–21,9) соответственно.

Из числа ВИЧ-негативных женщин, заболевших ТБ легких, к возрасту 18–45 лет относились 45,1% (41,2–49,0) пациенток, из числа ВИЧ-позитивных женщин – 77,4% (68,1–85,1) пациенток.

В 2021–2022 годах, в условиях циркуляции вируса SARS CoV-2, тенденция ежегодного уменьшения заболеваемости сменилась увеличением числа новых случаев ТБ легких, в том числе лекарственно-чувствительного

ТБ легких у женщин репродуктивного возраста. В 2022 году число случаев лекарственно чувствительного ТБ легких у женщин 18–45 лет увеличилось на 40,0% по сравнению с 2021 годом. Данные представлены на рисунке 1.

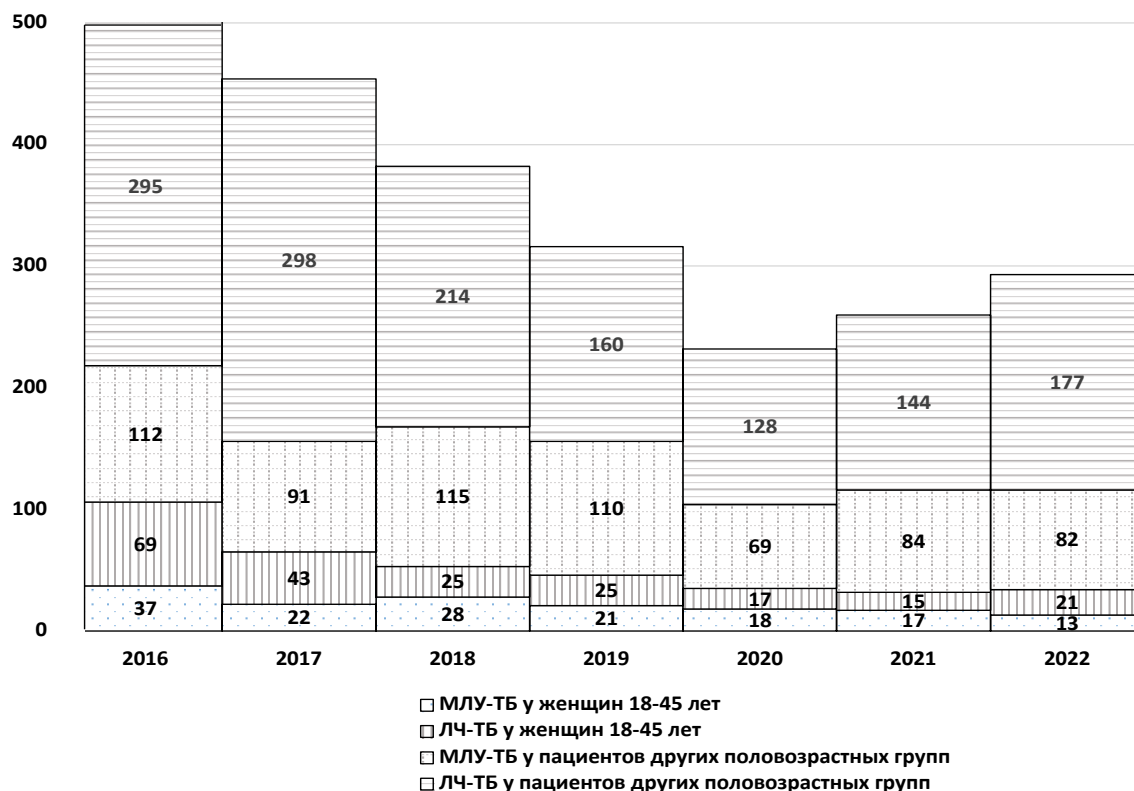


Рисунок 1 – Резервуар туберкулезной инфекции, образованный новыми случаями ТБ легких (число новых случаев, n)

Клиническая характеристика и факторы риска туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста

Распределение по возрасту взрослых пациентов с впервые выявленным ТБ легких различалось в зависимости от пола и ВИЧ-статуса.

При ВИЧ-негативном статусе женщины имеют наибольшую подверженность ТБ легких в более молодом, по сравнению с мужчинами, возрасте – в 23–43 лет (наиболее активный репродуктивный возраст). При ВИЧ-позитивном статусе возраст наибольшей подверженности ТБ легких у женщин и мужчин одинаков, составляет 30–50 лет.

У 46,8% (32,1–61,9) женщин с ТБ легких, включенных в ГИ1, имелись медицинские факторы риска (заболевания, способствующие развитию ТБ).

Наиболее частым заболеванием была ВИЧ-инфекция (III–IV клиническая стадия), доля женщин с ВИЧ-ассоциированным ТБ в ГИ1 составила 31,9% (19,1–47,1).

У 6,4% (1,3–17,5) пациенток ГИ1 имелся сахарный диабет I типа, у 8,5% (2,4–20,4) – другие заболевания (хронические неспецифические заболевания легких, хронические заболевания печени).

Социальные факторы риска в ГИ1 имели 25,5% (13,9–40,3) пациенток, в том числе, такие как: пребывание в пенитенциарных учреждениях 17,0% (7,6–30,8), злоупотребление алкоголем 12,8% (4,8–25,7), неудовлетворительные бытовые условия и материальный статус – 8,5% (2,4–20,4), наркозависимость – 6,4% (1,3–17,5).

К значимым факторам у женщин репродуктивного роста с ТБ легких также относились: астенический конституциональный тип телосложения с ИМТ < 20 (OR = 12,1, 95% ДИ 3,3–45,1, $p < 0,001$), тубконтакт (OR = 21,1, 95% ДИ 2,7–167,9, $p = 0,003$), отягощенный по ТБ наследственный анамнез (OR = 5,7, 95% ДИ 1,2–27,2, $p = 0,031$), интергенетический интервал менее 2 лет (OR = 9,2, 95% ДИ 1,1–75,6, $p = 0,039$).

Доли деструктивных форм ТБ легких (с рентгенологически определяемыми полостями распада) при ВИЧ-негативном и ВИЧ-позитивном статусе составили 13,4% (9,7–17,9) и 16,5% (9,1–26,5) соответственно, статистически не различались ($\chi^2 = 0,5$, $p = 0,489$).

Наиболее частыми клиническими формами ТБ легких у женщин репродуктивного возраста были инфильтративный и очаговый ТБ. При ВИЧ-позитивном статусе достоверно чаще, по сравнению с ВИЧ-негативным, встречались диссеминированный ($\chi^2 = 17,6$, $p < 0,001$), милиарный ТБ ($p = 0,001$), достоверно реже – туберкулома ($p = 0,004$), а также, кроме перечисленных форм ТБ легких, ТБ внутригрудных лимфатических узлов ($p = 0,001$).

Развитие тяжелых остро прогрессирующих форм ТБ (милиарный ТБ, казеозная пневмония) отмечалось не только у ВИЧ-позитивных, но и у ВИЧ-негативных женщин репродуктивного возраста.

Бактериовыделение (*M.tuberculosis* в мокроте) было обнаружено у 70,5% (65,6–75,1) женщин 18–45 лет с впервые выявленным ТБ легких. При ВИЧ-позитивном статусе *M.tuberculosis* в мокроте обнаруживалась достоверно чаще, чем при ВИЧ-негативном, доли составили 84,8% (75,0–91,9) и 66,0% (60,2–71,4) соответственно, $\chi^2 = 10,4$, $p = 0,001$).

Массивное бактериовыделение, обнаруживаемое микроскопией мазка мокроты, определялось в 28,1% (23,5–33,0) случаях. При ВИЧ-позитивном статусе массивное бактериовыделение определялось достоверно чаще, чем при ВИЧ-негативном, доли составили 21,6% (17,1–26,8) и 51,9% (40,4–63,3) соответственно ($\chi^2 = 28,1$, $p < 0,001$).

У 71,9% (67,0–76,4) женщин 18–45 лет ТБ легких был олигобациллярным – *M.tuberculosis* обнаруживалась только молекулярно-генетическими (Xpert MTB/Rif) и / или культуральными методами (посев на плотные питательные среды и в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960), характеризующимися высокой чувствительностью, или бактериовыделение в мокроте не определялось.

У 11,1% (8,1–14,7) пациенток ТБ был подтвержден гистологическим исследованием и обнаружением *M.tuberculosis* в ткани легкого, у 1,9% (0,7–3,9) пациенток – только гистологическим исследованием ткани легкого без обнаружения *M.tuberculosis*. При выделении *M.tuberculosis* из ткани легкого мультирезистентность была обнаружена в 56,1% (39,7–71,5) случаев.

У 17,8% (14,1–22,1) женщин 18–45 лет ТБ легких не удалось верифицировать обнаружением *M.tuberculosis* в мокроте или ткани легкого, что дает основание считать целесообразным применение иммунологических тестов обнаружения туберкулезной инфекции (γ -интерфероновых тестов) у данного контингента пациентов.

Отмечается высокая подверженность женщин репродуктивного возраста мультирезистентному ТБ, у 42,2% (37,1–47,5) женщин 18–45 лет с ТБ легких была определена мультирезистентность *M.tuberculosis*, это достоверно больше, чем в общей когорте пациентов в 2016–2022 годах ($\chi^2 = 10,8$; $p = 0,001$) – показатель в общей когорте составил 33,4% (31,6–35,3).

При ВИЧ-негативном статусе у 82,1% (77,2–86,4) пациенток ТБ легких был выявлен при проведении скринингового рентгеновского исследования органов грудной клетки. У 17,8% (13,6–22,7) заболевание имело выраженные клинические проявления и было выявлено при обращении за медицинской помощью с жалобами интоксикационного и респираторного характера. При ВИЧ-позитивном статусе ТБ легких проявлялся выраженными симптомами и выявлялся при обращении достоверно чаще, чем при ВИЧ-негативном статусе, доля составила 45,6% (34,3–57,2), $\chi^2 = 26,3$, $p < 0,001$.

Во время беременности и в течение 3 лет после деторождения ТБ легких развился у 14,1% (10,1–18,0) женщин, заболевших в возрасте 18–45 лет. У 58,8% (32,9–81,6) женщин, заболевших во время беременности, имело место отсроченное выявление – заболевание выявлялось после родов. Доля ВИЧ-ассоциированного ТБ легких у женщин, заболевших во время беременности и в течение 3 лет после деторождения, составила 5,7% (1,2–15,9) что достоверно меньше, чем в популяционной группе женщин 18–45 лет, $p = 0,008$.

В мокроте *M.tuberculosis* обнаружена у 71,2% (56,9–82,9) пациенток, заболевших ТБ во время беременности и в течение 3 лет после деторождения. Микроскопическим методом возбудитель в мокроте обнаруживался у 25,0% (14,0–38,9) женщин, у 75,0% (61,0–86,0) женщин, заболевших во время беременности и в течение 3 лет после деторождения, ТБ легких был олигобациллярным – *M.tuberculosis* в мокроте обнаруживалась только высокочувствительными методами исследования (молекулярно-генетическими, культуральными) или не обнаруживалась.

Доля мультирезистентного ТБ составила 51,9% (37,6–66,0) от числа случаев ТБ легких, выявленных у женщин, заболевших во время беременности и в течение 3 лет после деторождения (статистически не различалась от показателя в группе женщин 18–45 лет, $\chi^2 = 2,2$; $p = 0,139$).

У 28,8% (17,1–43,1) женщин, заболевших ТБ во время беременности и в течение 3 лет после деторождения, до выявления заболевания рентгенография органов грудной клетки не проводилась более 2 лет, это приводит к отсроченному выявлению ТБ легких.

В условиях циркуляции вируса SARS CoV-2 отмечено увеличение доли диссеминированного ТБ в клинической структуре ТБ легких у женщин репродуктивного возраста. Наибольшая доля диссеминированного ТБ в годы, предшествовавшие распространению вируса SARS CoV-2, составляла 9,4% в 2018 году, в 2021 году доля составила 19,8%. В 2021–2021 годах также отмечены случаи позднего выявления ТБ легких (казеозная пневмония, фиброзно-кавернозный ТБ).

Исследование уровня цитокинов и гормонов в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста показало, что женщины ТБ легких, по сравнению со здоровыми женщинами, имели более высокий уровень кортизола ($> 196,1$ нмоль/л, AUC = 0,75, 95% ДИ 0,65–0,85, Se 85,1%, Sp 70,6%) и пролактина ($> 486,1$ мМЕ/л, AUC = 0,69, 95% ДИ 0,57–0,80, Se 59,6%, Sp 73,5%) и более низкий уровень прогестерона ($< 3,9$ нмоль/л, AUC = 0,71, 95% ДИ 0,60–0,82, Se 73,9%, Sp 64,7%). Данные отображены на рисунке 2 (а–с).

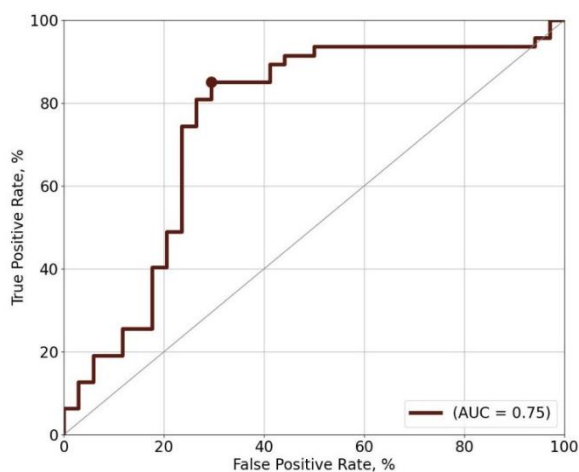


Рисунок 2 (а) – Анализ показателей цитокиново-гормонального статуса (кортизол) у женщин с ТБ легких и у здоровых женщин (ГИ1–ГИ2)

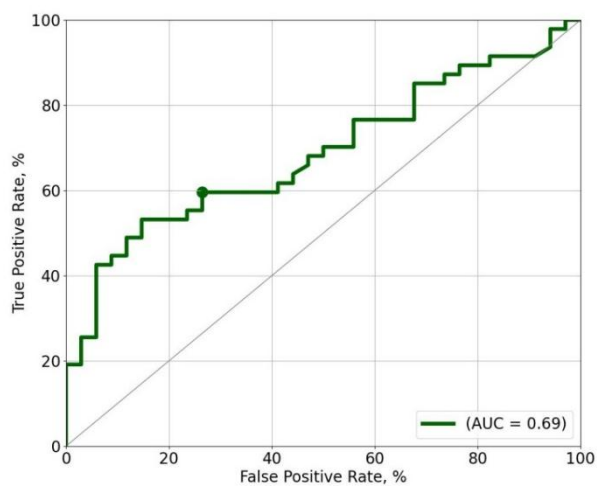


Рисунок 2 (б) – Анализ показателей цитокиново-гормонального статуса (пролактин) у женщин с ТБ легких и у здоровых женщин (ГИ1–ГИ2)

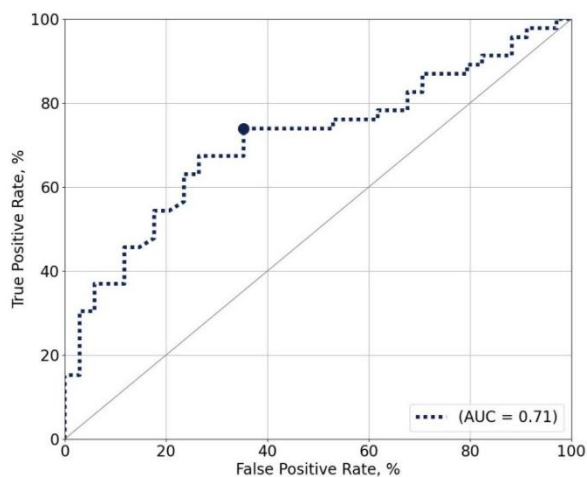


Рисунок 2 (с) – Анализ показателей цитокиново-гормонального статуса (прогестерон) у женщин с ТБ легких и у здоровых женщин (ГИ1–ГИ2)

У 68,1% (52,9–80,9) женщин ТБ легких в сыворотке крови отмечался недостаток прогестерона (достоверно чаще, чем у здоровых женщин, $\chi^2 = 7,3$, $p = 0,007$).

Взаимосвязь туберкулезной инфекции и инфекции COVID-19 у беременных женщин

У здоровых женщин при беременности отмечался более низкий уровень интерферона- γ ($< 1,0$ пг/мл) и более высокий уровень кортизола ($> 180,1$ нмоль/л), по сравнению с небеременными женщинами. Данные представлены на рисунке 3 (а–б).

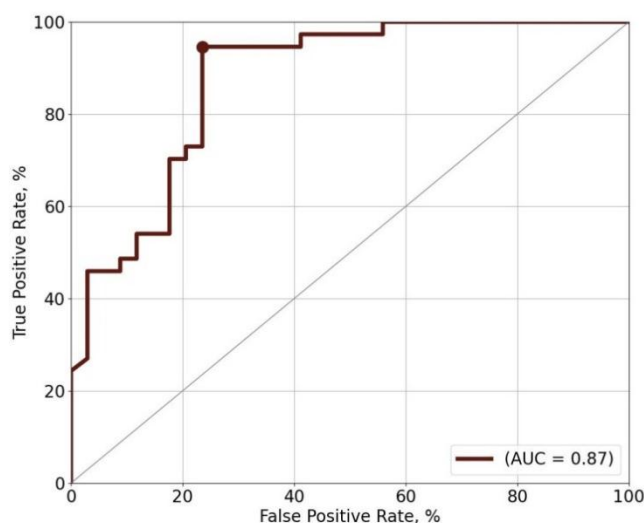


Рисунок 3 (а) – Анализ показателей цитокиново-гормонального статуса (кортизол) у здоровых беременных и небеременных женщин (ГИ2–ГИ3)

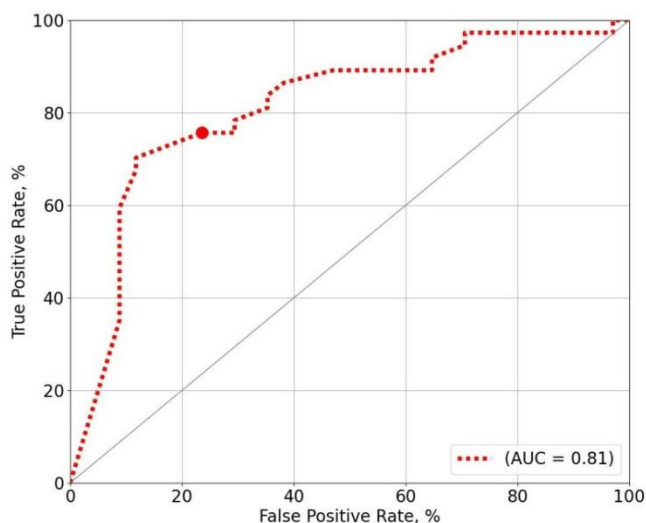


Рисунок 3(б) – Анализ показателей цитокиново-гормонального статуса (интерферон- γ) у здоровых беременных и небеременных женщин (ГИ2–ГИ3)

У беременных женщин с инфекцией COVID-19 в сыворотке крови отмечался значительно более низкий уровень интерферона- γ ($< 0,3$ пг/мл, AUC = 0,72, 95% ДИ 0,61–0,83, Se 87,7%, Sp 64,9%), по сравнению с беременными женщинами без инфекции COVID-19 (рисунок 4).

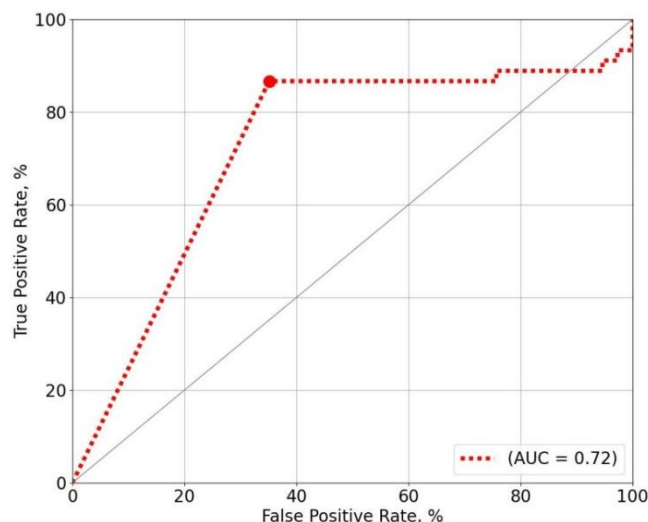


Рисунок 4 – Анализ показателей цитокиново-гормонального статуса (интерферон- γ) беременных женщин без инфекции COVID-19 и с инфекцией COVID-19 (ГИЗ–ГИ4)

Изменения цитокиново-гормонального статуса у женщин во время беременности, в том числе при заболевании инфекцией COVID-19, могут отражать роль кортизола и интерферона- γ в модуляции иммунного ответа, а также инфекционную интоксикацию.

У всех беременных женщин с инфекцией COVID-19 рентгенологически определяемый объем поражения легких соответствовал ожидаемому, рассчитанному согласно инструкции по применению «Метод определения объема поражения легких у пациентов с инфекцией, вызванной SARS CoV-2» [23]. Метод определения ожидаемого объема поражения легких может использоваться для определения показаний к проведению исследований, направленных на выявление ТБ легких. Несовпадение фактического объема поражения легких, определяемого рентгенологически, с ожидаемым следует расценивать как ситуацию, требующую обследования на ТБ. Если объем поражения легких, определяемый КТ, превышает ожидаемый на 20% и более, это следует интерпретировать как возможное сочетание изменений, вызванных вирусной пневмонией и ТБ легких. Если объем поражения легких, определяемый КТ, ниже ожидаемого на 20% и более, следует исключать связь гипертермии не только с инфекцией COVID-19, но и с другими причинами, в том числе ТБ легких.

Из числа беременных женщин с инфекцией COVID-19 (ГИ4) факторы риска развития ТБ имели 4 пациентки (медицинского и / или социального характера).

Положительный результат квантиферонового теста был получен у 3/43 7,0% (1,5-19,1) пациенток. У всех пациенток с выявленной ЛТБИ имелись факторы риска развития ТБ. Ни одна из них не болела ТБ ранее и не имела известного контакта с источником туберкулезной инфекции. У 2/3 женщин с положительным результатом квантиферонового теста паритет беременностей и родов был ≥ 3 с интергенетическим интервалом менее 2 лет.

Среди пациенток без факторов риска ЛТБИ выявлена не была. Среди пациенток с отрицательным результатом квантиферонового теста фактор риска был лишь у одной пациентки (гестационный сахарный диабет).

У всех пациенток с положительным результатом квантиферонового теста была нетяжелая форма инфекции COVID-19.

В постковидном периоде у женщин с ЛТБИ, перенесших во время беременности пневмонию, вызванную SARS CoV-2, кашель и симптомы астенизации сохранялись более 3 недель.

В связи с тем, что при длительном (более 3 недель) сохранении клинических проявлений достоверно исключить ТБ легких невозможно, у женщин, перенесших инфекцию COVID-19 во время беременности, при наличии факторов риска развития ТБ целесообразно проводить молекулярно-генетические и иммунологические исследования, направленные на обнаружение *M.tuberculosis*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Женщины 18–45 лет в 2016–2022 составили 15,1% (13,7–16,6) от числа пациентов с впервые выявленным ТБ легких. Среди пациентов с лекарственно-чувствительным и мультирезистентным ТБ легких доли женщин 18–45 лет годах составили 13,1% (11,5–14,9) и 19,0% (16,4–1,9) соответственно.

В условиях циркуляции вируса SARS CoV-2 тенденция ежегодного уменьшения заболеваемости сменилась увеличением числа новых случаев заболевания, в том числе лекарственно-чувствительного ТБ легких у женщин репродуктивного возраста. В 2022 году число случаев лекарственно

чувствительного ТБ легких у женщин 18–45 лет увеличилось на 40,0% по сравнению с 2021 годом [2–А, 3–А, 10–А, 14–А, 15–А, 18–А–20–А].

2. При ВИЧ-негативном статусе женщины имеют наибольшую подверженность ТБ легких в более молодом, по сравнению с мужчинами, возрасте – в 23–43 лет (наиболее активный репродуктивный возраст). При ВИЧ-позитивном статусе возраст наибольшей подверженности ТБ легких у женщин и мужчин одинаков, составляет 30–50 лет.

К наиболее значимым факторам, предрасполагающим к развитию ТБ у женщин репродуктивного возраста, в том числе во время беременности, кроме заболеваний (наиболее значимые – ВИЧ-инфекция и сахарный диабет) и социальных факторов риска (пребывание в пенитенциарных учреждениях, злоупотребление алкоголем), следует относить: астенический конституциональный тип телосложения с ИМТ < 20 (OR = 12,1, 95% ДИ 3,3–45,1, $p < 0,001$), тубконтакт (OR = 21,1, 95% ДИ 2,7–167,9, $p = 0,003$), отягощенный по ТБ наследственный анамнез (OR = 5,7, 95% ДИ 1,2–27,2, $p = 0,031$), интергенетический интервал менее 2 лет (OR = 9,2, 95% ДИ 1,1–75,6, $p = 0,039$).

В 71,9% случаев туберкулез легких у женщин репродуктивного возраста, в том числе при заболевании во время беременности и после деторождения, характеризуется олигобациллярностью. Отмечается достоверно более высокая, чем в общей когорте, доля мультирезистентного ТБ ($\chi^2 = 10,8$; $p = 0,001$). При ВИЧ-позитивном статусе достоверно чаще, чем при ВИЧ-негативном, встречается массивное бактериовыделение ($\chi^2 = 28,1$, $p < 0,001$).

Во время беременности и в течение 3 лет после деторождения ТБ легких развился у 14,1% (10,1–18,0) от числа женщин, заболевших в возрасте 18–45 лет. У 28,8% (17,1–43,1) женщин, заболевших ТБ во время беременности и в течение 3 лет после деторождения, до выявления заболевания рентгенография органов грудной клетки не проводилась более 2 лет, это приводит к отсроченному выявлению ТБ легких у данного контингента пациентов.

В условиях циркуляции вируса SARS CoV-2 отмечается более высокая подверженность женщин репродуктивного возраста диссеминированным формам ТБ легких, имелись случаи позднего выявления ТБ легких (казеозная пневмония, фиброзно-кавернозный ТБ) [2–А, 4–А, 5–А, 7–А, 10–А–13–А, 15–А, 17–А - 20–А].

3. У женщин репродуктивного возраста с ТБ легких в сыворотке крови отмечается более высокий уровень кортизола ($> 196,1$ нмоль/л, AUC = 0,75, 95% ДИ 0,65–0,85, Se 85,1%, Sp 70,6%) и пролактина ($> 486,1$ мМЕ/л, AUC = 0,69, 95% ДИ 0,57–0,80, Se 59,6%, Sp 73,5%) и более

низкий уровень прогестерона ($< 3,9$ нмоль/л, AUC = 0,71, 95% ДИ 0,60–0,82, Se 73,9%, Sp 64,7%), по сравнению со здоровыми женщинами. При ТБ легких достоверно чаще в сыворотке крови отмечается недостаток прогестерона ($\chi^2 = 7,3$, $p = 0,007$).

У здоровых женщин при беременности, в сыворотке крови отмечается более низкий уровень интерферона- γ ($< 1,0$ пг/мл, AUC = 0,81, 95% ДИ 0,71–0,91, Se 75,7%, Sp 76,5%) и более высокий уровень кортизола ($> 180,1$ нмоль/л, AUC = 0,87, 95% ДИ 0,79–0,96, Se 94,6%, Sp 76,5%), по сравнению с небеременными женщинами.

У беременных женщин с инфекцией COVID-19 отмечается резкое снижение уровня интерферона- γ ($< 0,3$ пг/мл, AUC = 0,72, 95% ДИ 0,61–0,83, Se 87,7%, Sp 64,9%), по сравнению с беременными женщинами без инфекции COVID-19 [9–А].

4. ЛТБИ была выявлена у 7,0% (1,5–19,1) беременных женщин с инфекцией COVID-19. У всех женщин с выявленной ЛТБИ имелись факторы риска развития ТБ. Все женщины с выявленной ЛТБИ имели нетяжелое течение инфекции COVID-19.

У беременных женщин с инфекцией COVID-19 объем поражения легких соответствовал ожидаемому, рассчитанному согласно инструкции по применению «Метод определения объема поражения легких у пациентов с инфекцией, вызванной SARS CoV-2».

В постковидном периоде у женщин с выявленной ЛТБИ, перенесших во время беременности пневмонию, вызванную SARS CoV-2, кашель и проявления астенизации сохранялись более 3 недель, в связи с чем необходимо дифференцированное проведение диагностических исследований, направленных на выявление ТБ легких, с учетом наличия факторов риска [1–А, 6–А, 8–А, 16–А, 21–А–23–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При наблюдении беременных следует иметь настороженность в отношении ТБ у женщин, имеющих факторы риска медицинского и социального характера, астенический конституциональный тип телосложения с ИМТ < 20 , тубконтакт, отягощенный по ТБ наследственного анамнеза, интергенетический интервал менее 2 лет, а также при наличии признаков недостатка прогестерона (акушерских показаний для назначения прогестерона); при постановке на учет и далее ежемесячно следует проводить опрос женщины на наличие жалоб, подозрительных на ТБ (кашель, гипертермия), и при их возникновении, независимо от длительности симптоматики, направлять беременную на

консультацию к фтизиатру с целью проведения обследования, направленного на раннюю диагностики ТБ.

2. При подозрении на ТБ легких у беременной женщины с целью ранней диагностики заболевания необходимо проводить исследование мокроты с использованием быстрых и наиболее чувствительных молекулярно-генетических методов обнаружения *M.tuberculosis*, учитывая олигобацилярность и высокий риск трансмиссии *M.tuberculosis* в организациях здравоохранения другим беременным женщинам и новорожденным в случае отсроченной диагностики ТБ легких.

3. При выявлении у беременной женщины изменений в легких в результате проведения рентгеновского исследования органов грудной клетки, в связи с достаточными клиническими показаниями, необходимо направить пациентку к фтизиатру с целью исключения ТБ легких, независимо от длительности заболевания. При отрицательных результатах исследования мокроты на *M.tuberculosis* молекулярно-генетическими методами и сохранении кашля или гипертермии более 3 недель необходимо проведение γ -интерфероновых тестов с целью исключения туберкулезной этиологии заболевания.

4. В условиях циркуляции вируса SARS CoV-2, при наличии факторов риска развития ТБ у женщин репродуктивного возраста с инфекцией COVID-19, в том числе во время беременности, следует проводить сопоставление объема поражения легких, определяемого рентгеновским исследованием органов грудной клетки, с ожидаемым, рассчитанным в соответствии с инструкцией по применению «Метод определения объема поражения легких у пациентов с инфекцией, вызванной SARS CoV-2» [6–А, 8–А, 23–А]. Несоответствие фактического объема поражения легких ожидаемому следует расценивать как ситуацию, требующую исключения ТБ легких.

После перенесенной во время беременности пневмонии, вызванной SARS CoV-2, наблюдение женщин в постковидном периоде должно включать ежемесячный опрос на наличие кашля и гипертермии, при усилении или возобновлении симптомов необходимо проведение обследования, направленного на исключение ТБ легких (исследование мокроты на *M.tuberculosis* молекулярно-генетическими методами). У женщин, имеющих факторы риска развития ТБ легких, также целесообразно проведение иммунологического исследования (γ -интерферонового теста) с последующим наблюдением фтизиатра при выявлении ЛТБИ.

Результаты исследования внедрены в практическое здравоохранение и в учебный процесс, что подтверждается 6 актами о внедрении.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в научных изданиях

1–А. Белян, Ж. Е. Методы диагностики латентной туберкулезной инфекции / Ж. Е. Белян, И. В. Буйневич, С. В. Гопоняко // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – №3 (53). – С. 9–15.

2–А. Гопоняко, С. В. Эпидемиология впервые выявленного туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста / С. В. Гопоняко, И. В. Буйневич, С. В. Бутько, В. Н. Бондаренко, // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – №3 (53). – С. 79–83.

3–А. Гопоняко, С. В., Трансмиссия туберкулеза от матери к нескольким детям в семье / С. В. Гопоняко, И. В. Буйневич, В. А. Горбачева // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – №2. – С. 95–98.

4–А. Гопоняко, С. В. Клиническая характеристика впервые выявленного туберкулеза легких в зависимости от ВИЧ-статуса у женщин Гомельской области / С. В. Гопоняко, И. В. Буйневич, С. В. Бутько // Здравоохранение. – 2018. – №10. – С. 5–9.

5–А. Гопоняко, С. В., Клинические особенности и исходы лечения туберкулеза легких у женщин во время беременности, после родов и в течение последующих трех лет / С. В. Гопоняко, И. В. Буйневич // Сборн. научн. трудов «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности». – вып. 13. – Минск. – 2020. – С. 70–74.

6–А. Гопоняко, С. В., Определение ожидаемого объема поражения легких у беременных женщин и родильниц с инфекцией COVID-19 / С. В. Гопоняко // Сборн. научн. трудов «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности». – вып. 14. – Минск. – 2021. – С. 85–89.

7–А. Goroniako, S. V. Tuberculosis in women of reproductive age / S. V. Goroniako // Проблемы здоровья и экологии. – 2022. – Т. 19, № 1. С. 5–12.

8–А. Стома, И. О. Определение объема поражения легких у госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 / И. О. Стома, И. В. Буйневич, С. В. Гопоняко // Вестник Российской академии естественных наук. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 3–8.

9–А. Гопоняко, С. В. Цитокиновый и гормональный статус у женщин репродуктивного возраста с туберкулезом легких / С. В. Гопоняко // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – Т. 24, № 1. С. 50–54.

Статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций

10–А. Гопоняко, С. В. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с впервые выявленным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом легких в Гомельской области / С. В. Гопоняко, И. В. Буйневич, С. В. Бутько // Фтизиатрия и пульмонология. – 2017. – №2. – С. 86–87. Модель доступа: http://ftiziopulmo.ru/fp/i/full/2_2017_429_gendernovozr.pdf. Дата доступа: 20.04.2023

11–А. Гопоняко, С. В. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных женщин молодого возраста [Электронный ресурс] / С. В. Гопоняко, И. В. Буйневич // Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению коморбидной патологии : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 29–30 нояб. 2018 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2018. – С. 116–118.

12–А. Гопоняко, С. В. Впервые выявленный туберкулез легких у женщин репродуктивного возраста [Электронный ресурс] / С. В. Гопоняко, И. В. Буйневич, С. В. Бутько // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 27-й итоговой науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 2–3 нояб. 2017 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2018. – С. 201–203.

13–А. Гопоняко, С. В. Клинические характеристики ВИЧ-ассоциированного туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста [Электронный ресурс] / С. В. Гопоняко, И. В. Буйневич // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 21–22 нояб. 2019 г. : в 5 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2019. – Т. 2. – С. 111–114.

14–А. Гопоняко, С. В. Динамика заболеваемости туберкулезом легких молодых женщин в Гомельской области [Электронный ресурс] / С. В. Гопоняко, И. В. Буйневич // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 21–22 нояб. 2019 г. : в 5 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2019. – Т. 2. – С. 114–115.

15–А. Гопоняко, С. В. Половозрастная характеристика пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в Гомельской области

/ С. В. Гопоняко, А. А. Барабаш, В. П. Беловец // [Электронный ресурс]. Актуальные проблемы респираторной медицины : сб. науч. работ Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 23 авг. 2022 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : И. О. Стома [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2022. – С. 52–54.

16–А. Гопоняко, С. В. Латентная туберкулезная инфекция у беременных женщин [Электронный ресурс] / С. В. Гопоняко, И. В. Буйневич, М. Н. Яцук // Латентная туберкулезная инфекция в мегаполисе: эпидемиология, методы диагностики и ведения пациентов: сб. материалов X ежегодной конференции московских фтизиатров с международным участием, Москва, 1–2 сент. 2022 г. / департ-т здрав. г. Москвы, ГБУЗ Московск. гор. науч.-практ. центр по борьбе с туб-м, 2022. – С. 49–50.

Тезисы докладов

17–А. Burynski, N. Clinical and morphological features of HIV-associated tuberculosis / N. Burynski, I. Buynevich, R. Loginov, S. Goponyako, E. Demidova // European Respiratory Journal Sep 2015, 46 (suppl 59) PA2755; DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA2755. Mode of access: https://erj.ersjournals.com/content/46/suppl_59/PA2755. – Date of access: 20.04.2023.

18–А. Goponyako, S., Tuberculosis in pregnant and postpartum women / S. Goponyako, I. Buynevich, D. Ruzanov // European Respiratory Journal Sep 2018, 52 (suppl 62) PA2739; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA2739 [Electronic resource]. – Mode of access: https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/PA2739/. – Date of access: 20.04.2023.

19–А. Goponyako, S. Primary drug resistance in women with lung tuberculosis diagnosed during pregnancy, after delivery and within following 3 years / S. Goponyako, I. Buynevich, D. Ruzanov // European Respiratory Journal Sep 2020, 56 (suppl 64) 496; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.496. Mode of access: https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl_64/496. – Date of access: 20.04.2023.

20–А. Буйневич, И. В. Туберкулез и материнство в Гомельской области / И. В. Буйневич, С. В. Гопоняко, В. Н. Бондаренко, В. И. Майсеенко // сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. уч. «Актуальні питання фтизіатрії і пульмонології». – № 2 (41), 2020. – с. 80–81. Модель доступа: <http://tubvil.com.ua/article/view/205775/205658>. – Дата доступа: 20.04.2023

21–А. Goponyako, S., Calculating expected lung lesion volume in patients with COVID-19 / S. Goponiako, I. Buinevich, K. Levchenko // European Respiratory Journal Sep 2021, 58 (suppl 65) PA3239; DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3239. Mode of access: https://erj.ersjournals.com/content/58/suppl_65/PA3239 – Date of access: 20.04.2023.

22–А. Карасев, М. И. Постковидный период у женщин, перенесших во время беременности пневмонию, вызванную SARS CoV-2 / М. И. Карасев, С. В. Гопоняко // [Электронный ресурс] Журнал инфектологии. – офиц. изд. Межрег. общ. орг. «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» под ред. Ю. В. Лобзина. – Том 15, №2, 2023. – С. 171.

Инструкция по применению

23–А. Метод определения объема поражения легких у пациентов с инфекцией, вызванной SARS CoV-2: инструкция по применению утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 21.05.2021, регистр. №005-0221 / Учреждение разработчик: Гом. гос. мед. ун-т; Гопоняко С. В., Буйневич И. В., Рузанов Д. Ю., Стома И. О., Майсеенко В. И., Левченко К. В. – Гомель, ГГМУ, 2021.

РЭЗІЮМЭ

Гапаняка Святлана Уладзіміраўна

Ранняя дыягностыка туберкулёзу лёгкіх у жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту ва ўмовах цыркуляцыі віруса SARS CoV-2

Ключавыя словы: туберкулёз лёгкіх, латэнтная туберкулёзная інфекцыя, жанчыны рэпрадуктыўнага ўзросту, вірус SARS CoV-2, COVID-19

Мэта даследавання: абгрунтаваць паказанні для малекулярна-генетычных і імуналагічных даследаванняў у жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту, накіраваных на раннюю дыягностыку туберкулёзу лёгкіх ва ўмовах цыркуляцыі віруса SARS CoV-2.

Метады даследавання: эпідэміялагічныя, клінічныя, біяхімічныя, імуналагічныя, статыстычныя.

Атрыманая вынікі і іх навізна. Ацэнена эпідэміялагічная значнасць жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту як кантынгент пацыентаў, які ўдзельнічае ў фарміраванні рэзервуара туберкулёзнай інфекцыі ў Гомельскай вобласці. Упершыню жанчыны рэпрадуктыўнага ўзросту выдзелены як кантынгент з павышанай ўспрымальнасцю да туберкулёзу лёгкіх. Упершыню ацэнены характэрныя для жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту фактары рызыкі развіцця туберкулёзу лёгкіх, у тым ліку падчас цяжарнасці і пасля дзетанараджэння. Упершыню даследавана ўзаемасувязь змянення паказчыкаў цытакінавага і гарманальнага статусу з туберкулёзам лёгкіх ў жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту ў параўнанні са змяненнямі падчас цяжарнасці, у тым ліку пры інфекцыі COVID-19. Упершыню праведзена даследаванне, накіраванае на выяўленне латэнтнай туберкулёзнай інфекцыі ў цяжарных жанчын з інфекцыяй COVID-19. Прапанавана супастаўленне аб'ёму паражэння лёгкіх пры віруснай пнеўманіі з чаканым паражэннем лёгкіх з мэтай вызначэння паказанняў да правядзення дыягнастычных даследаванняў, накіраваных на выяўленне туберкулёзу лёгкіх у цяжарных жанчын.

Рэкамендацыі па выкарыстанні. Атрыманая вынікі могуць быць выкарыстаны для ранняй дыягностыкі туберкулёзу лёгкіх у жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту, у тым ліку ва ўмовах цыркуляцыі віруса SARS CoV-2, а так сама для фарміравання мэтавых груп назірання за цяжарнымі жанчынамі з высокай рызыкай развіцця туберкулёзу лёгкіх.

Вобласць ужывання: фтызіятрыя, інфекцыйныя хваробы, акушэрства і гінекалогія.

РЕЗЮМЕ

Гопоняко Светлана Владимировна

Ранняя диагностика туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста в условиях циркуляции вируса SARS CoV-2

Ключевые слова: туберкулез легких, латентная туберкулезная инфекция, женщины репродуктивного возраста, вирус SARS CoV-2, COVID-19

Цель исследования: обосновать показания для молекулярно-генетических и иммунологических исследований у женщин репродуктивного возраста, направленных на раннюю диагностику туберкулеза легких в условиях циркуляции вируса SARS CoV-2.

Методы исследования: эпидемиологические, клинические, биохимические, иммунологический, статистические методы.

Полученные результаты и их новизна. Оценена эпидемиологическая значимость женщин репродуктивного возраста как контингента пациентов, участвующего в формировании резервуара туберкулезной инфекции в Гомельской области. Впервые женщины репродуктивного возраста выделены как контингент с повышенной восприимчивостью к туберкулезу легких. Впервые оценены характерные для женщин репродуктивного возраста факторы риска развития туберкулеза легких, в том числе связанные с беременностью и деторождением. Впервые исследована взаимосвязь изменения показателей цитокинового и гормонального статуса с туберкулезом легких у женщин репродуктивного возраста в сравнении с изменениями во время беременности, в том числе при инфекции COVID-19. Проведено исследование, направленное на выявление латентной туберкулезной инфекции у беременных женщин с инфекцией COVID-19. Предложено сопоставление объема поражения легких при вирусной пневмонии с ожидаемым объемом поражения легких, рассчитанным на основе оценки высоты и длительности гипертермии, для определения показаний к проведению диагностических исследований, направленных на выявление туберкулеза легких у беременных женщин.

Рекомендации по использованию. Полученные результаты могут быть использованы для ранней диагностики туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста, в том числе в условиях циркуляции вируса SARS CoV-2, а также для формирования целевых групп наблюдения беременных женщин с высоким риском развития туберкулеза легких.

Область применения: фтизиатрия, инфекционные болезни, акушерство и гинекология.

SUMMARY

Goponyako Svetlana

Early detection of pulmonary tuberculosis in women of reproductive age in conditions of SARS CoV-2 circulation

Key words: pulmonary tuberculosis, latent tuberculous infection, women of reproductive age, SARS CoV-2, COVID-19

Aim of the study: to found indications for molecular genetic and immunological tests for women of reproductive age, directed to early detection of pulmonary tuberculosis in conditions of SARS CoV-2 circulation.

Research methods: epidemiological, clinical, biochemical, immunological, statistic methods.

Results and novelty. We evaluated the epidemiological significance of women of reproductive age as a contingent contributing to the source of tuberculous infection in Gomel region. For the first time we distinguished women of reproductive age as a contingent with increased susceptibility to pulmonary tuberculosis. For the first time we estimated the distinctive risk factors of pulmonary tuberculosis for the women of reproductive age, including the risk factors concerning pregnancy and childbearing. For the first time we researched the interrelation of the cytokines and hormones alterations with pulmonary tuberculosis in women of reproductive age comparing to the alterations during pregnancy as well as with COVID-19. We performed the study directed to detection of latent tuberculous infection in pregnant women with COVID-19. We suggest comparing the lung lesion volume in pregnant women with viral pneumonia to the expected lung lesion volume calculated with consideration of the level and duration of hyperthermia for determining indications to testing for pulmonary tuberculosis.

Recommendations on use. The results may be used for early detection of pulmonary tuberculosis in women of reproductive age as well as in conditions of SARS CoV-2 circulation and for forming target observation groups of pregnant women with high risk of tuberculosis.

Application field: phthysiology, infectious diseases, obstetrics and gynecology.

Научное издание

ГОПОНЯКО Светлана Владимировна

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
В УСЛОВИЯХ ЦИРКУЛЯЦИИ ВИРУСА SARS CoV-2**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Подписано в печать 10.01.2024.

Формат 60×84/16. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура Times New Roman.
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,35. Тираж 60 экз. Заказ № 14.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.