

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»

На правах рукописи

МАЛАНОВА АЮНА БАИРОВНА

**НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У ЖЕНЩИН,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГЕНИТАЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ:
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИАГНОСТИКА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
О.Я. Лещенко

Иркутск – 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1. Генитальный туберкулез как причина нарушений репродуктивного здоровья женщин.....	10
1.2. Методы диагностики нарушений репродуктивной функции у женщин, ассоциированных с генитальным туберкулезом.....	18
1.3. Профилактика нарушений репродуктивной системы женщин с туберкулезом половых органов	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Объекты и дизайн исследования	31
2.2. Методы исследования.....	34
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН.....	46
3.1. Клинико-anamнестическая характеристика женщин с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом.....	46
3.2. Гинекологическая заболеваемость у женщин из группы риска генитального туберкулеза	54
3.3. Распространенность и сочетания инфекций, передающихся половым путем и условно-патогенной микрофлоры у женщин с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом	60
3.4. Состояние системы нейроэндокринной регуляции у женщин с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом.....	62
ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН У ЖЕНЩИН, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ	66

4.1. Факторы риска репродуктивных нарушений у женщин с генитальным туберкулезом.....	66
4.2. Диагностика и прогноз репродуктивных нарушений у женщин с генитальным туберкулезом	71
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ.....	81
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	86
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103
ПРИЛОЖЕНИЕ	126

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение и восстановление репродуктивного здоровья является важнейшей медико-социальной задачей государственного значения. Частота бесплодных браков в мире не имеет тенденции к снижению и в отдельных регионах России достигает 17-20% (Кулаков В.И., 2005, Кузьменко Е.Т., 2007, Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., 2011, Сухих Г.Т., 2012, Белокрыницкая Т.Е., 2014, Корсак В.С., 2015). Частота бесплодия в браке при активном выявлении в Иркутской области, составляет 19,56% (Кузьменко Е.Т., 2007), в Республике Бурятия – 19,7% (Ринчиндоржиева М.П., Сутурина Л.В., 2011).

Частой причиной женского бесплодия является спаечный процесс в области малого таза, как следствие воспалительных заболеваний матки и придатков матки, эндометриоза и оперативных вмешательств (Кулаков В.И., 2005, Сухих Г.Т., 2012, Краснопольская К.В., 2014). Одной из причин трубно-перитонеального бесплодия и других нарушений состояния репродуктивной системы женщин фертильного возраста является генитальный туберкулез - актуальное социально значимое заболевание.

Заболеваемость различными формами туберкулеза в странах Западной Европы составляет менее 20 на 100 000, тогда как в России - 50 и более на 100 000 населения (WHO, 2016, 2017). Наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу отмечается в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (Шилова М.В., 2015, Нечаева О.Б., 2015). Особого внимания заслуживает высокая распространенность легочного туберкулеза среди лиц фертильного возраста - 28,3 на 100 000 населения (Белиловский Е.М., Борисов С.Е., 2014). Ведущее место в структуре внелегочных форм занимает мочеполовой туберкулез (Перельман М.И., 2007, Кульчавеня Е.В., 2014, Яблонский П.К., 2015). По данным российских и зарубежных авторов это заболевание приводит к трубно-перитонеальному бесплодию в 60-95% клинических наблюдений

(Khanna^oA., Agrawal^oA., 2011, Малушко^oA.В., 2013, Каюкова^oС.И. и соавт., 2014).

Манифестируя в молодом возрасте в период первичной гематогенной диссеминации, генитальный туберкулез может скрываться под маской сальпингоофорита, кист яичников, внематочной беременности, бесплодия, маточных кровотечений, дисфункции и гипофункции яичников и т.д. (Жученко О.Г., 2001; Крайненко Е.В., 2002, Sachan R. et al., 2012, Bekele D., 2014, Мордык А.В., Клинышкова Т.В., 2014, Shirazi M. et al, 2015). Генитальный туберкулез может быть сопряжен с гормонозависимыми нарушениями: менструальная дисфункция по типу дисменореи и меноррагии (Грабарник А.Е., Жученко О.Г. 2011), вторичная аменорея (Hassan W., Darwish A.M., 2010), гиперпролактинемия (Каюкова С.И., 2014), гиперплазия эндометрия (Грабарник А. Е., Жученко О. Г., 2014), гипоплазия эндометрия (Яковлева А.А., Мордык А.В., Клинышкова Т.В., 2014), функциональные кисты яичников (Hassan W. A., Darwish A.M, 2010).

Клиническая картина репродуктивных нарушений, ассоциированных с генитальным туберкулезом, неспецифична, поэтому уровень его диагностики остается невысоким (Долгушина Л.М., 1987, Ghosh K., Chowdhury J.R., 2011). В связи с этим, период от начала заболевания до установления диагноза «генитальный туберкулез» нередко достигает 10-20 лет (Колачевская Е.Н., 1996, Жученко О.Г., 2001, Крайненко Е.В., 2002, Король^oО.И. 2010, Каюкова С.И., 2012, Нигматулина Г.Т., 2012).

Из-за недостаточно эффективных диагностических тестов мочеполовой туберкулез часто выявляют при необратимых анатомических изменениях, когда перспективы восстановления репродуктивной функции неудовлетворительны даже при использовании современных вспомогательных репродуктивных технологий (Khanna A., Agrawal A., 2011, Малушко А.В., 2013). Это определило для нас целесообразность проведения научно-исследовательской работы по данной теме со следующими целью и задачами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить клинические особенности и основные факторы риска репродуктивных нарушений, ассоциированных с туберкулезом половых органов у женщин, для оптимизации ранней диагностики на современном этапе.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Установить наиболее значимые факторы риска репродуктивных нарушений у женщин, ассоциированных с генитальным туберкулезом у женщин.
2. Выявить коморбидные состояния, клинико-эпидемиологические и гормональные особенности у женщин с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом.
3. Разработать и внедрить эффективную методику ранней диагностики нарушений репродуктивного здоровья, ассоциированных с туберкулезом половых органов у женщин.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые установлено, что частота репродуктивных нарушений, ассоциированных с генитальным туберкулезом у женщин, в Республике Бурятия составляет 14,2% (1,2 на 100 000 женского населения).

Впервые предложен и внедрен расширенный перечень факторов риска туберкулеза женских половых органов, ассоциированных с репродуктивными нарушениями. Перечень включает новые и дополненные критерии: наличие хронической тазовой боли, неудачные попытки ЭКО в анамнезе, специфические типы нарушений менструального цикла, временные критерии неэффективности лечения нарушений менструальной функции и воспалительных процессов органов малого таза.

Впервые на основании ранжирования неспецифических клинических признаков и жалоб у женщин с бесплодием из группы риска мочеполового туберкулеза обоснованы рекомендации по дифференциальной диагностике эндометриоза, генитального туберкулеза или их сочетания. Исходя из опыта

эмпирических наблюдений показано, что для женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с генитальным туберкулезом, характерно снижение уровня яичниковых гормонов в сыворотке крови, а также сочетание трихомониаза, гонореи, хламидиоза и вирусной инфекции.

Впервые предложены математические модели прогноза и диагностики репродуктивных нарушений, ассоциированных с генитальным туберкулезом у женщин на амбулаторном этапе. Модель прогноза включила клинико-анамнестические предикторы: длительный субфебрилитет, снижение веса, увеличение паховых лимфатических узлов, принадлежность к социальной группе «студентки», контакт с больным туберкулезом, выраженные туберкулиновые пробы, наличие туберкулеза легких в анамнезе. Математическая модель диагностики включила следующие значимые методы: иммуноферментный анализ, метод лазерной флюоресценции, диаскинтест, гистеросальпингографию (сегментированные маточные трубы по типу «бус»), определение уровня прогестерона, эстрадиола и тестостерона в сыворотке крови (снижение этих гормонов).

Внедрение на амбулаторном этапе нового алгоритма активного выявления женщин с факторами риска позволило выявить генитальный туберкулез у 3,6% женщин с репродуктивными нарушениями, в сравнении с общепринятым наблюдением, которое даёт, как правило, «нулевой» диагностический результат.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Расширена область теоретических знаний о закономерностях формирования нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с туберкулезом половых органов у женщин.

Практическую значимость имеет усовершенствованная методология диагностики бесплодия, ассоциированного с генитальным туберкулезом.

Внедрение нового расширенного перечня факторов риска туберкулеза женских половых органов и обучение врачей амбулаторно-поликлинической сети повысило эффективность выявления женщин с нарушением фертильности, ассоциированным с туберкулезом половых органов в 3,6 раза.

Технология активного внедрения расширенного перечня факторов риска и использования математических моделей диагностики и прогноза генитального туберкулеза у женщин с бесплодием, позволит своевременно диагностировать обусловленные данным инфекционным заболеванием репродуктивные нарушения, подобрать адекватную терапию, сохранить соматическое и репродуктивное здоровье данного контингента, что в дальнейшем должно внести свой вклад в повышение уровня естественного воспроизводства населения.

Разработана электронная база данных, свидетельство о регистрации базы данных «Регистр женщин репродуктивного возраста с факторами риска генитального туберкулеза» № 2017620351 от 27.03.2017.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Частота репродуктивных нарушений, ассоциированных с генитальным туберкулезом, у женщин в Республике Бурятия за период 2012-2015 год составила 14,2% (1,2 на 100 000 населения).
2. Для женщин с бесплодием, ассоциированным с генитальным туберкулезом, характерны снижение уровней прогестерона, эстрадиола и тестостерона в сыворотке крови, сочетание трихомониаза, гонореи, хламидиоза и вирусной инфекции, неудачные попытки ЭКО в анамнезе и длительность бесплодия более 5 лет.
3. Факторы риска репродуктивных нарушений, ассоциированных с туберкулезом половых органов у женщин, отражены в математической модели прогноза: длительный субфебрилитет, снижение веса, увеличение паховых лимфатических узлов, принадлежность к социальной группе «студентки», контакт с больным туберкулезом, вираж туберкулиновых проб,

наличие туберкулеза легких в анамнезе. Для выявления репродуктивных нарушений, ассоциированных с туберкулезом половых органов у женщин, диагностическую значимость имели показатели, полученные на основе иммуноферментного анализа, метода лазерной флюоресценции, Диаскинтеста, пробы Коха, ГСГ (сегментированные маточные трубы по типу «бус»), снижения уровня яичниковых гормонов в сыворотке крови.

4. Внедрение предложенного алгоритма активного выявления факторов риска репродуктивных нарушений, ассоциированных с генитальным туберкулезом, позволяет повысить уровень диагностики туберкулеза половых органов на амбулаторном этапе в 3,6 раза.

ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Генитальный туберкулез как причина нарушений репродуктивного здоровья женщин

Охрана репродуктивного здоровья рассматривается как фактор национальной безопасности (при сохраняющихся негативных демографических тенденциях и депопуляции населения) и является одним из основных направлений государственной политики (Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020г.). Важным фактором снижения репродуктивного потенциала исследователи отмечают увеличение бесплодия в браке (Радионченко А.А., Филиппов О.С., 2002; Овсянникова Т.В., 2004; Кузьменко Е.Т., 2008, Корсак В.С., 2015). В настоящее время во всем мире проводят исследования, направленные на изучение причин нарушения репродуктивной функции и разработку методов, восстанавливающих фертильность (Кулаков В.И., 2006, Сухих Г.Т., 2012). Особое значение придается снижению бесплодия, минимальный уровень которого у любой нации составляет около 10%, а критический, придающий проблеме общегосударственное значение - 15% (WHO reports, 2005-2008). Бесплодие в браке является не только медицинской, но и психосоциальной проблемой. Согласно исследованиям, в Европе бесплодными являются около 10% супружеских пар, в США- 12-27% (Chandra A., 2013), в Канаде - около 17% (Danilue J.C., 1988), в Китае – 13,6% (Meng Q., 2015). В России доля бесплодных браков составляет 17% (4-4,5 млн. супружеских пар) и не имеет тенденции к снижению (Кулаков В.И., 2005, Сухих Г.Т., 2010, Колесникова Л.И. и соавт., 2011). Установлена частота бесплодных браков в Сибирском федеральном округе: в Томской области – 17,4 % (Филиппов О.С., 1999, 2002) в Новосибирской – 19 % (Порошина Н.И., 2000), в Иркутской – 19,56 % (Кузьменко Е.Т., Сутурина Л.В., 2008), в г. Улан-Удэ Республики Бурятия - 19,7 % (Колесникова Л.И., Ринчиндоржиева М.П.,

2011). Известно, что трубно-перитонеальное бесплодие – наиболее распространенный вариант женского бесплодия и составляет 35-85% (Дубинская Е.Д и соавт.,2012, Малушко А.В., 2013).

Туберкулез – это инфекционное заболевание, характеризующееся многообразием клинических проявлений и поражением различных органов и систем. По сообщениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) каждый третий человек в мире инфицирован туберкулезом, что составляет в общей сложности 2 млрд. человек (WHO, 2012, 2014). Особого внимания заслуживает увеличение распространенности туберкулеза среди женщин фертильного возраста, доля которых среди всех заболевших достигает 31% (Шилова М.В., 2010, Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Сон И.М., Нечаева О.Б., 2015). Наряду с этим возрастает склонность к сочетанным локализациям специфического процесса (Трифонова Н.Ю., 2008 Корнилова З.Х., 2013).

Туберкулез мочеполовой системы занимает второе место в общей структуре заболеваемости после туберкулеза органов дыхания и является наиболее часто встречающейся формой среди внелегочных локализаций туберкулеза. Структура заболеваемости внелегочными формами туберкулеза в РФ в целом и в зоне эпидемии туберкулеза (Сибирский и Дальневосточный федеральные округа) идентична: на первом месте – туберкулез мочеполовой системы, на втором – туберкулез костно-суставной системы, затем туберкулез периферических лимфатических узлов (Туберкулез в РФ, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014).

Туберкулез женских половых органов в структуре общей заболеваемости туберкулезом составляет от 0,8 до 1,1%, а в структуре внелегочного туберкулеза – 25-44% (Жученко О.Г., 2001; Крайненко Е.В., 2002, Нерсесян А.А., 2004, Кульчавеня Е.Н, Брижатюк Е.В., 2013). По данным О.Г. Жученко (2014) у женщин с хроническими воспалительным процессами гениталий туберкулез составляет 33%. Согласно данным,

А.В. Мордык, А.А. Яковлевой (2014) среди женщин с бесплодием генитальный туберкулез выявляется у 24%.

Генитальный туберкулез (ГТ) манифестирует в молодом возрасте и может скрываться не только под маской сальпингоофорита, но и кист яичников, внематочной беременности, бесплодия, маточных кровотечений, дисфункции яичников и т.д. (Жученко О.Г., 2001; Крайненко Е.В., 2002, Sachan R. et al. 2012, Bekele D., 2014, Shirazi M., Shahbazi F. et al. 2015). Протекая латентно, инфекционный процесс часто не диагностируется вовремя. По данным российских авторов, у 25–35,9% пациенток генитальный туберкулез диагностировался спустя 10–15 лет от момента возникновения, нередко являясь находкой во время операции (10–25%), что негативно отражалось на репродуктивной функции (Колачевская Е.Н., 1996, Кульчавеня Е.В., 2010, Каюкова С.И., 2012, Нигматулина Г.Т., 2012).

Учитывая тот факт, что морфологические стадии активно прогрессирующего туберкулеза не всегда имеют параллели с клиническими признаками болезни создали клиническую классификацию генитального туберкулеза с учетом бесплодия и уровня поражения репродуктивной системы. Клиническая классификация А.Е. Гарбузова, А.Ю. Мушкина и соавт. (2005) позволяет систематизировать некоторый подход к внелегочному туберкулезу, формулировать диагноз, определить тактику лечения и учет пациентов:

Клинические формы по локализации:

1. Туберкулезный сальпингит
2. Туберкулезный сальпингоофорит
3. Туберкулез матки
 - эндометрит
 - метроэндометрит
4. Туберкулез шейки матки, влагалища, наружных гениталий

Активность процесса определяют по клиническим, лучевым, лабораторным и морфологическим данным. Оценивают тип течения и стадию процесса.

- а) прогрессирующее течение
- б) затихающее
- в) хроническое (рецидивирующее или торпидное).

Осложнения туберкулеза женских половых органов:

- Воспалительные:
 - тубоовариальные кисты с казеозом;
 - свищи;
 - тазовый перитонит;
 - спаечная болезнь малого таза.
- Анатомические:
 - облитерация маточных труб и полости матки;
 - вторичные кисты яичников.
- Функциональные:
 - дисменорея;
 - бесплодие;
 - кровотечения.

Остаточные изменения в пораженных органах:

- спаечный процесс малого таза;
- облитерация маточных труб и матки;
- кальцинаты малого таза.

Последствия туберкулеза половых органов:

- спаечный процесс малого таза;
- облитерация маточных труб;
- облитерация матки;
- бесплодие.

Клинические проявления генитального туберкулеза могут проявиться в разные периоды жизни в зависимости от условий, снижающих сопротивляемость организма к инфекции и усиливающих патогенность возбудителя (Литвинок В.И., 2011, Вишневский Б.И., 2014). По данным клинических наблюдений и экспериментальных исследований, поражение половых органов туберкулезом является вторичным процессом. Первичный очаг чаще всего возникает в легких, реже в кишечнике, очень редко в других органах. Возможно развитие органного туберкулеза и при отсутствии изменений в легких (Король О.И., Лозовская М.Э., 2010, Левашев Ю.Н., Репина Ю.М., 2008)

В структуре генитального туберкулеза первое место занимает поражение маточных труб - 75-100% (Струков А.И., Соловьева И.П., 1986; Колачевская Е.Н., 1996; Namavar J.V., Parsanezhad M.E., 2001), обусловленное особенностями микроциркуляции, обширностью микроциркуляторного бассейна, замедленным кровотоком и интимным контактом кровеносного русла с тканями. Маточные трубы визуально утолщенные, уплотненные, а на разрезе может быть выявлено казеозное воспаление центральной части трубы или обилие бугорков в толще слизистой оболочки и по серозному покрову (Stahelin-Massik J., Carrel T. et al. 2002; Kini P.G., 2002). При экссудативном сальпингите маточные трубы внешне сходны с пиосальпинксом, возможны изменения по типу гидросальпинкса по данным К. В. Шалыгина (2005), К.Д. Квициане (2010) в 3,1-48% случаев. Спаечный процесс выявляют у 59,6-88,8% женщин, у 33,3-59,6% туберкулезные бугорки, гиперемия брюшины (Aliyu M.H et al 2004, Sharma J. V. et al. 2008, Socolov D. et al. 2010). Другим проявлением спаечного процесса брюшной полости при специфическом воспалении придатков матки является синдром Фитц-Хью-Куртиса, представляющий собой наличие перигепатита со спайками между капсулой печени и диафрагмой (Ниаури Д.А, 2012).

Яичники поражаются вслед за маточными трубами в 6-10 %, и проявляется гранулематозным воспалением. Белочная оболочка яичника

представляет собой плотную ткань и более устойчива к проникновению микобактерий, чем ткани маточных труб и матки. Может поражаться корковый слой яичника с формированием множественных бугорков или казеомы яичника с плотной капсулой (Хмельницкий О.К., 1994; Семеновский А.В., Попова С.С., 1998; Ариэль Б.М., Талантов В.А., 2000).

У женщин больных туберкулезом, независимо от локализации процесса имеют место выраженные нарушения в гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системе, биоценозе слизистых урогенитального тракта, нарушения как функционального состояния яичников, способствующие различным нарушениям менструальной функции, так и анатомо-функциональные изменения в органах репродуктивной системы (Соцкая О.Л., 1998, Жученко О.Г., 2011, Ибраева А.А., 2012, Каюкова Н.Г., 2014). При активном туберкулезном процессе женских половых органов происходит нарушение менструальной функции по типу гипоменструального синдрома, альгодисменореи у 33,5% - 62,8% пациенток (Олейник А.Н., 2003, Sharma J.V. et al, 2008). Согласно исследованиям О.Г. Жученко (2011), А.А. Ибраевой (2012) нарушение циклических процессов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе на фоне туберкулезной интоксикации характеризуется значимым снижением содержания ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона на фоне функциональной гиперпролактинемии, клинически проявляющееся недостаточностью лютеиновой фазы, хронической ановуляцией. По данным Sharma J.V., Sneha J. (2016) генитальный туберкулез вызывает снижение функции яичников и овариального резерва на фоне нарушения кровотока в яичниках

Следовательно, изучение гормонального статуса женщин, с генитальным туберкулезом, позволит прогнозировать нарушения репродуктивного здоровья пациенток, желающих иметь ребенка, и поможет врачу своевременно принять решение либо о назначении корригирующей терапии и планировании беременности таких пациенток.

При прогрессировании процесса туберкулез поражает слизистую оболочку матки – 25-30%, в виде грануляционно-гиперпластического или казеозного эндометрита с образованием внутриматочных сращений, полной или частичной облитерацией полости матки и маточных труб. В последствии, при перенесенном туберкулезе основной жалобой, отмечаемой пациентками, является аменорея, обусловленная формированием соединительнотканых фибринозных спаек и внутриматочных синехий в 8,2% случаев (Sharma J.B., Roy K et al. 2008). Хроническое специфическое воспаление эндометрия на фоне гипоестрогении, способствует нарушению трофики, рецептивности слизистой оболочки матки, неадекватной трансформации железистого компонента эндометрия с последующим развитием гиперплазии эндометрия и проявляется меноррагией и ациклическими кровотечениями – 12,2% (Gurgan T. et al 1996, Ариэль Б.М., Талантов В.А., 2000, Жученко О.Г. с соавт., 2011).

В тоже время ряд исследователей утверждают, что в структуре туберкулеза женских половых органов, туберкулез эндометрия составляет 55,88%, фаллопиевых труб – 23,53%, яичников – 14,71%, шейки матки – 5,88% (Mondal S.K. et al., 2009). Согласно данным, Vanu J. et al.(2009) трубно-перитонеальный туберкулез составляет лишь 36%.

Несмотря на то, что шейка матки поражается, согласно наблюдениям редко 1-6%, возможны обильные выделения экссудата или казеозных масс. В цервикальном канале появляются полиповидно-гранулематозные разрастания, напоминающие карциному. Встречается чаще у женщин старших возрастных групп. В куполе влагалища и на влагалищной порции шейки матки могут просматриваться просовидные высыпания в виде единичных поражений или сливающихся в участки изъязвлений. Вульвовагинальные туберкулезные поражения встречаются крайне редко и проявляются в виде язв с ровными краями. Язвы обладают тенденцией к слиянию, имеют неровное дно и иногда содержат продукты казеозного

распада (Mukerji, Moncur et al. 2013, Bekele D., Bekuretsion 2014, Mandato, Sacchetti et al. 2014).

Особого внимания заслуживают случаи генитального туберкулеза с распространением на брюшину, сопровождающиеся хроническими тазовыми болями. Локализация и интенсивность болевого синдрома различна, чаще хроническая, периодически усиливающаяся боль в подвздошных областях и вздутие живота, гипогастральной и паховой области с иррадиацией в прямую кишку. Согласно исследованиям, S. Triparhy et al. (2002) в 59,6% клинических случаев наблюдали наличие туберкулезных просовидных высыпаний на гиперемированной брюшине малого таза, мешкообразные спайки в Дугласовом пространстве у 11,3% пациенток. J.B. Sharma et al. (2003) описывают случаи синдрома Фитц-Хью-Куртиса легкой степени у 48,7% женщин с туберкулезом гениталий, при исключении в анамнезе хламидийной и гонорейной инфекции; N. Gupta (2007) зафиксировал данный синдром у 37,5%. Хронические тазовые боли существенно снижают качество жизни пациенток, уменьшают трудоспособность, в ряде случаев сопровождаются выраженной диспареунией.

Факторами «риска», ухудшающими репродуктивный прогноз при генитальном туберкулёзе, являются перенесенные ранее туберкулёзные процессы экстрагенитальной локализации (особенно лёгких), распространённость и наличие сочетанных форм заболевания, сопутствующая гинекологическая патология (хронические воспалительные заболевания нетуберкулёзной этиологии, гормонозависимые состояния, инфекции, передаваемые половым путём (Жученко О.Г. с соавт. 2011).

У женщин, больных туберкулезом, наблюдается большой спектр гинекологических проблем и нарушение репродуктивной функции. Активный нелеченый туберкулез женских половых органов оказывает деструктивное, деформирующее поражение половых органов, нарушает трофику и рецептивность эндометрия к половым гормонам, снижает овариальный резерв яичников и способствует формированию спаечного

процесса в малом тазу различной степени с необратимыми изменениями проходимости маточных труб. Своевременная диагностика и целенаправленно проведенная специфическая химиотерапия с последующей гормональной коррекцией позволит избавить женщину от болевого синдрома, нормализовать менструальную функцию и сохранить способность к деторождению.

1.2. Методы диагностики нарушений репродуктивной функции у женщин, ассоциированных с генитальным туберкулезом

Ранняя диагностика и своевременное лечение туберкулеза половых органов у женщин остаются крайне актуальными проблемами, решение которых позволит значительно повысить фертильность и качество жизни пациенток. Отсутствие специфических клинических симптомов, скрытое, латентное течение под «маской» различных неспецифических заболеваний, малая частота обнаружения возбудителя в патологическом материале обуславливает низкий уровень диагностики генитального туберкулеза у женщин с репродуктивными нарушениями.

Клиническая диагностика генитального туберкулеза (ГТ), как и любого другого заболевания, основывается на осмотре и расспросе пациента. Детальный анализ жалоб, данных фтизиатрического и гинекологического анамнеза. Особое внимание следует обратить на контакт с больными туберкулезом людьми или животными, наличие в анамнезе у пациентки перенесенного туберкулеза любой локализации, виража туберкулиновых проб в детстве, проводилось ли профилактическое лечение противотуберкулезными препаратами. При сборе гинекологического анамнеза необходимо учитывать возраст менархе, особенности становления, регулярность менструаций, количество теряемой крови, наличие, характер и время появления болей, связь с менструальным циклом, наличие воспалительных процессов гениталий до начала половой жизни, эффективность неспецифической антибактериальной,

противовоспалительной терапии. По мнению В.Е. Радзинского и соавт. (1998) функциональные нарушения менструальной функции (позднее менархе старше 15 лет, дисменорея, гипоменорея) в подростковом возрасте являются ранними признаками генитального туберкулеза.

Многие исследователи призывают тщательно анализировать репродуктивный анамнез женщин, а именно, отмечать начало половой жизни, возраст наступления первой беременности и ее исход, наличие внематочной беременности в анамнезе, самопроизвольных выкидышей и замерших беременностей, количество родов, аборт и течение послеродового и постабортного периодов. При отсутствии беременности изучают длительность бесплодия, причины бесплодия на основании проведенных ранее исследований (Колачевская Е.Н., 1996, Яковлева А.А., 2014, Мордык В.А., Кравченко Е.Н., 2015).

Пациентки долгие годы могут предъявлять только жалобу на бесплодие (Крайненко Е.В., 2002, Лещенко О.Я., 2012, Мордык А.В., Яковлева А.А., 2014). По данным различных авторов, бесплодие (чаще первичное) встречается у 40,4% женщин с генитальным туберкулезом (Гонсалес-Мерло Д., Бурзако И., Джу П., 1988); в 58%-64,6% случаев (Колачевская Е.Н., Антиповой Н.Б., 1994, Tripathy S.N., 2002, Яковлева А.А., 2014, Каюкова С.И., 2014, Мордык А.В., Кравченко Е.Н., 2015); 75,6% (Namavar J.V., Parsanezhad M.E., 2001); и 85% случаев (Семеновский А.В., Туманов И.П., 2001).

Протекая латентно, туберкулезный процесс может проявляться абдоминальными болями и нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи, опсоменореи, вторичной аменореи, маточных кровотечений, (Крайненко Е.Н., 2002, Кошечкин В.А., 2007, Левашев Ю.Н., Репина Ю.М., 2008, Король О.И., 2010). Клинические проявления чаще появляются с менархе, началом половой жизни, в послеродовом или постабортном периодах. Характерно несоответствие выраженных анатомических изменений со стороны придатков матки со скудными жалобами и общим

удовлетворительным состоянием больных. Иногда появляются симптомы туберкулезной интоксикации (субфебрильная температура тела, чаще в вечернее время, потливость, отсутствие аппетита, повышенная утомляемость, снижение работоспособности), усиливаются боли внизу живота, нарушается менструальная функция по типу гипоменструального синдрома, альгодисменореи, вторичной аменореи. Это характерно при хроническом течении туберкулезного процесса. Согласно исследованиям Т.В. Степанова, И.Р. Гулуа (2001), А.Е. Грабарник, О.Г. Жученко (2011) нерегулярные менструации у больных с генитальным туберкулезом выявлены у 51%, гипоменорея - у 27,6% и вторичная аменорея – 8,1% случаев. По данным Е.В. Крайненко (2002) олигоменорея выявлена у 12,5% женщин с ГТ, дисменорея - у 18,8% пациенток; согласно исследованиям Hassan W.A., Darwish A.M. (2010) вторичная аменорея в 26,5% случаев. Реже заболевание принимает острый характер, сопровождается высокой температурой, ознобом, болями внизу живота, явлениями пельвеоперитонита или разлитого перитонита. Могут наблюдаться расстройства со стороны функции кишечника (вздутие живота, диарея). Нередко пациенты подвергаются оперативному вмешательству с подозрением на внематочную беременность, острый аппендицит, острый сальпингоофорит неспецифической этиологии, пельвиоперитонит, тогда туберкулез является интраоперационной находкой (Бурзако И., Джу П., 1988, Chowdhury N.N., 1996, Колачевская Е.Н., 1998). Выше описанная клиническая картина обусловлена волнообразным течением туберкулезного процесса, при котором постоянно происходит смена фаз затихания, угасания и прогрессирования воспаления.

При гинекологическом осмотре следует обращать внимание на состояние слизистой оболочки влагалища и шейки матки, наличие просовидных высыпаний, гиперемии, рубцовых изменений в области наружного зева. Матка может быть незначительно смещена в сторону, фиксирована спайками, ограничена в подвижности. Образования в области придатков матки обычно малоболлезненные (Крайненко Е.В., 2002).

Согласно действующему приказу Минздрава СССР №579 от 21.07.1988г., Приказу Минздрава России №109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», Постановление Правительства РФ от 25.12.2001 г. №892 «О реализации ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» ответственность за распознавание туберкулеза половой системы лежит на врачах общей лечебной сети. Согласно методическим рекомендациям «Организация выявления больных туберкулезом в амбулаторно-поликлинических и больничных учреждениях», утвержденных Минздравом РФ 20 июля 2007г. №5589-РХ, обязательным объемом специальных методов исследования является - ультразвуковое исследование малого таза и гениталий, бактериологическое и цитологическое исследование, отделяемого цервикального канала, обзорная рентгенограмма малого таза, гистеросальпингография, результаты гистологического исследования операционного или другого диагностического материала (если проводились), туберкулинодиагностика (включая в отдельных случаях провокационные пробы (Коха) с оценкой результатов по принятой методике).

На современном этапе существует множество лабораторных и инструментальных методов диагностики туберкулеза половых органов. Для начальных процессов генитального туберкулеза первостепенным считается микробиологический, при хронических процессах более информативными становятся рентгенодиагностический метод и постановка провокационных туберкулиновых проб (Крайненко Е.В., 2002).

Ультразвуковое исследование органов малого таза. К основным преимуществам относятся отсутствие вредного воздействия на организм, повсеместная доступность, возможность многократных повторных исследований. При этом чувствительность сонографического метода составляет 64,4%, а специфичность – 94,7%. Согласно данным И.И. Желудовой (2006) к сонографическим признакам неспецифического воспалительного процесса относят увеличение объема и снижение

эхогенности яичников, наличие свободной жидкости в позадиматочном пространстве и полости матки, сактосальпикс. Специфические признаки туберкулезного процесса: казеозный распад и фиброзирование очага отображаются появлением гиперэхогенных включений в яичниках и эндометрии, диффузными изменениями в структуре миометрия. Кальцификаты в миометрии и яичниках, измененные лимфатические узлы по ходу подвздошных сосудов, склерозирование внутреннего зева и/или стенок полости матки отражают рубцово-спаечные изменения как исход туберкулезного процесса. Выраженность сонографических признаков воспаления в ответ на провокационную туберкулиновую пробу дает возможность оценить степень активности туберкулезного процесса.

Рентгенологическое исследование органов малого таза занимает одно из ведущих методов диагностики генитального туберкулеза, но нуждается в подкреплении иными методами. С одной стороны методика гистеросальпингографии технически очень проста и является ведущим методом для диагностики туберкулеза гениталий, с другой стороны – она позволяет выявить только грубые анатомические изменения. По рентгенологическим данным нельзя сделать заключение о генезе имеющихся признаков воспалительных изменений, развития фиброза, деструкции тканей, деформации органов. Для генитального туберкулеза характерны следующие рентгенологические признаки (Абрамова М.М., 1963, Колачевская Е.Н., 1996, Shahrzad G.H et al. 2009, Shah, Sannananja et al. 2015):

- частичная или полная облитерация полости матки;
- удлиненный, расширенный цервикальный канал;
- сегментированные маточные трубы по типу «бус», четкообразные, ригидные, с дивертикулами;
- облитерация маточных труб (дистальные отделы в виде «клюшек» или «курильных трубок»);
- контрастные тени и микрокальцинатов в области малого таза и в проекции паховых лимфоузлов.

Ценным методом диагностики генитального туберкулеза является *лапароскопия*. Специфические изменения органов малого таза, выявляемые в ходе лапароскопии: спаечный процесс, наличие туберкулезных бугорков на висцеральной брюшине, покрывающей матку, трубы, казеозные очаги в сочетании с воспалительными изменениями придатков (Мордык А.В., Клинышкова Т.В., 2013, Sharma J.V. Roy K.K., 2008). Кроме того, при лапароскопии возможно взятие биопсийного материала, а также перитонеальной жидкости для бактериологического и гистологического исследования, а также при необходимости проведение хирургической коррекции: лизиса спаек, восстановления проходимости маточных труб и др. Иногда из-за выраженного спаечного процесса осмотреть органы малого таза при лапароскопии бывает невозможно. Данные, полученные при лапароскопии, дополняют результаты рентгенологического исследования, позволяют уточнить анатомические изменения внутренних половых органов и лимфатических узлов брыжейки. Применение лапароскопии целесообразно на завершающем этапе обследования.

Гистероскопия с биопсией позволяет визуально оценить состояние эндометрия, наличие синехий в цервикальном канале и полости матки наличие патологии эндометрия, провести осмотр устьев маточных труб. Обязательно проводится забор аспирата из полости матки или прицельная биопсия эндометрия для гистологического и бактериологического исследования (Бреусенко В.Г. 1996, Lasmar R.V. et al, 2010).

Гистологическое исследование тканей, полученных при отдельном диагностическом выскабливании, пайпель-биопсии эндометрия (лучше проводить за 2–3 дня до менструации), показывает признаки туберкулезного поражения - периваскулярные инфильтраты, туберкулезные бугорки с признаками фиброза или казеозного распада. Патологоанатомический материал содержит как специфические, так и неспецифические изменения в тканях, развившиеся в результате внедрения в них микобактерий туберкулеза. Все это обуславливает характерный для туберкулезного

поражения полиморфизм изменений – на фоне неспецифической картины воспаления имеются туберкулезные гранулемы, очаги казеозного некроза с элементами спонтанного заживления в виде рубцовых изменений (Ариэль Б.М., 2000, Пальцев М.А., 2011).

Применяют также *цитологический метод* исследования аспирата из полости матки, мазков с шейки матки, выявляющий специфические для туберкулеза гигантские клетки Лангханса (Ариэль Б.М., Талантов В.А., 2000, Avan B.I., Fatmi Z, 2001).

Микробиологические исследования являются одним из основных методов диагностики генитального туберкулеза и включают микроскопию, культуральную диагностику с посевом на «классические» плотные яичные и жидкие питательные среды. Одним из наиболее быстрых и недорогих методов выявления возбудителя туберкулеза является бактериоскопическое исследование с использованием светового микроскопа и люминесцентного микроскопа с окраской флюорохромами, основанное на биологической особенности МБТ – кислотоустойчивости. Наиболее распространенным методом для выявления кислотоустойчивых микобактерий является метод окраски по Цилю-Нильсену (Приказ №109 МЗ РФ от 21.03.2003г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»). На основании бактериоскопии возможно сделать вывод только о наличии или отсутствии в препарате кислотоустойчивых микобактерий. Микроскопически нетуберкулезные кислотоустойчивые микобактерии, вызывающие микобактериозы, а также сапрофиты, не вызывающие заболевание человека трудноотличимы от *M. tuberculosis*.

Культуральные исследования. В Российской Федерации подтверждение диагноза для всех случаев туберкулеза, так же как и контроль эффективности лечения (ежемесячно), осуществляется микробиологическим методом и регламентируется Приказом № 109. Для исследования используют выделения из половых путей, менструальную кровь, соскобы эндометрия или смывы из полости матки, содержимое воспалительных очагов и т.д. Посев

материала производят на специальные искусственные питательные яичные среды: Левенштейна – Йенсена, среду Финна II, Мордовского, главными ростовыми компонентами которых, являются L-аспарагин и глутамат натрия, которые имеют исключительную ростовую ценность для микобактерий туберкулеза (Меньшиков В.В., 1982, Литвинова В.И., Мороза А.М., 2001). Посевы осуществляются не менее 3 раз. Кроме того, это достаточно длительная (около 1 месяца) и дорогая процедура из-за медленного роста культивированных микобактерий. Перед посевом диагностический материал подвергают деконтаминации, основной целью которой, является удаление нетуберкулезной микрофлоры. К сожалению, идеального деконтаминанта не существует: убивая нетуберкулезные микроорганизмы, любой из известных деконтаминантов уничтожает и часть популяции туберкулезных микобактерий. Информативность бактериологического метода при генитальном туберкулезе очень низка, это обусловлено олигобацилярность, изменением морфологии возбудителя, появлением L-форм, которые не дают роста на питательных средах (Ерохин В.В., 2008, Кочорова М.Н., Семеновский А.В., 2002). В настоящее время для сокращения сроков выращивания микобактерий туберкулеза применяются дорогостоящие методы с использованием жидких питательных средств и автоматизированных систем, например ВАСТЕС MGIT 960.

Молекулярно-генетические методы основаны на применении полимеразной цепной реакции, направленной на выявление ДНК микобактерий в диагностическом материале. Молекулярно-генетический метод позволяет в течение 3–4 дней обнаружить микобактерии туберкулеза в любом биологическом материале: менструальная кровь, соскоб эндометрия, операционный материал, отделяемое цервикального канала, вагинальные выделения после провокационной пробы Коха через 24, 48, 72 часа, аспираты из полости матки) (Владимирский М.А., 1993, Нестеренко И.Л., 1996, Шипина Л.К., 1997, Бочкарев Е.Г., Денисова Т.Г., 2000). Достоинствами метода являются высокая специфичность (99,8%) и чувствительность (85%) в

лабораторных испытаниях и верификация диагноза при L-формах (Левашев Ю.Н., 2008, Медведев В.И., 2008). Однако специфичность и чувствительность при применении в клинике оказались значительно ниже. Это объясняется высокими требованиями к условиям проведения анализа, исключая перекрестный перенос фрагментов молекул ДНК (РНК); сложностями, связанными с экстракцией ДНК (РНК) из инфекционного материала, а также необходимостью обеспечить высокий уровень подготовки персонала (Черноусова Л.Н., 2001).

Диагноз мочевого туберкулеза, как правило, устанавливается на основании клинико-лучевых и лабораторных данных и подтверждается результатами морфологического исследования любого доступного патологического материала. Бактериологическая диагностика при внелегочном туберкулезе решающего значения при установлении диагноза не имеет (Кульчавеня Е.В., 2003).

Серологические методы отличаются большим разнообразием: реакции гемагглютинации, торможения гемагглютинации, фиксации комплемента, иммунохроматография, дот-блоттинг. Преимущества метода - простота постановки, быстрота проведения (от 1 часа до суток), невысокая стоимость. Наибольшее распространение в России получил *иммуноферментный анализ (ИФА)*. При их использовании, как правило, применяется инструментальный учет и автоматическая (компьютерная) обработка результатов анализа, что позволяет исключить субъективную оценку. Для тест-систем, в которых используются принципы ИФА, характерны высокий технический уровень, степень стандартизации и воспроизводимости результатов анализа. Они удобны в работе и позволяют проводить одновременное тестирование большого количества проб (Владимирский М.А, 1993).

Туберкулинодиагностика – совокупность диагностических тестов для определения специфической сенсибилизации организма к микобактериям туберкулеза с использованием туберкулина. На амбулаторном этапе проводится Диаскинтест, разработанный на базе двух рекомбинантных

белков ESAT-6 и CFP-10. Обладает высокой специфичностью, чувствительностью, отсутствием положительной реакции у вакцинированных лиц (Киселев В.И., 2008, Слоговская Л.В., 2011).

Зарубежным аналогом диаскинтеста является тест *in vitro* QuantiFeron (*квантифероновый тест*), основанный на изменении продукции гамма-интерферона в ответ на стимуляцию лимфоцитов специфическими антигенами CFP-10 и ESAT-6 (Harada N., 2006). Эти антигены экспрессируют *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, но они отсутствуют у вакцинного штамма БЦЖ и большей части нетуберкулезных микобактерий, включая *M. avium*, *M. intracellulare*. Таким образом, достигается высокая специфичность показаний теста, которая составляет 98,1 %. Тем не менее, до того, как начать его широкое применение необходимо установить сроки сенсibilизации иммунной системы людей разного возраста антигенами ESAT-6 и CFP-10 при туберкулезе.

Поскольку бактериологическая верификация диагноза возможна в настоящее время менее чем в половине случаев, в клинической практике при дифференциальной диагностике учитывается комплекс клинико-анамнестических, лабораторных и рентгенологических данных в совокупности с результатами провокационных проб. Проба Коха с 50 туберкулиновыми единицами считается положительной при наличии очаговой реакции и хотя бы двух других параметров уколочной и/или общей. На фоне провокационной пробы проводятся бактериологические методы на МБТ, по данным Т.П. Мочалова (1993), В.М. Куксина (2004) высеваемость микобактерий повышается на 4-15%.

Диагностика туберкулеза женских половых органов основана на комплексе традиционных и новых диагностических методов, применяемых в определенной последовательности в амбулаторных и/или стационарных условиях. Обследование занимает несколько месяцев, что создает определенные трудности для пациенток в профессиональных и личных отношениях. В качестве наиболее перспективных направлений в ранней

диагностике туберкулеза следует выделить применение молекулярно-биологических (генетических) и иммунологических методов исследования.

1.3. Профилактика нарушений репродуктивной системы женщин с туберкулезом половых органов

Одним из приоритетных направлений в активном выявлении генитального туберкулеза является определение групп риска. Формирование этих групп требует методологически правильного подхода, основанного на четком знании факторов, определяющих повышенный риск заболевания (Горбач Н.А. и др., 2004). Доказано, что формирование групп риска среди женщин позволяет улучшить выявление туберкулезного процесса в несколько раз (Алимбекова О.А., 1989; Рекель Ю.И., 1991; Карпеев А.А., Капков Л.П., 1996). Обследование пациенток в специализированном учреждении накладывает некие трудности, такие как страх перед этим заболеванием и потеря большой доли пациенток из группы риска на этапе обследования в противотуберкулезном диспансере, которые не соглашаются на подобные диагностические мероприятия. Необходима разработка и внедрение минимально-эффективного диагностического алгоритма, в условиях общеполиклинической сети, который позволил бы не терять таких пациентов и при положительных или сомнительных тестах, позволяющих заподозрить туберкулезный процесс, направить в противотуберкулезную службу на специализированное дообследование и лечение.

О.Г. Жученко (2001) выделяла следующие группы риска генитального туберкулеза:

1. Женщины, состоящие на учете или снятые с учета по поводу туберкулезного процесса любой локализации;
2. Женщины, имевшие или имеющие контакт с больными активными формами туберкулеза любой локализации;
3. Женщины, требующие наблюдения по поводу бесплодия и стойких функциональных нарушений менструального цикла;

4. Девушки-подростки с виражом туберкулиновых проб, с явлениями интоксикации при наличии функциональных изменений со стороны половой сферы или «нелокализованных» абдоминальных болей; а также имеющие контакт с туберкулезными больными (особенно с бактериовыделителями); подростки, страдающие и перенесшие экстрагенитальный туберкулез;
5. Женщины из категории так называемых социально неустроенных лиц (вынужденные переселенцы, беженцы и т.д.)

Согласно Методическим рекомендациям «Организация выявления больных туберкулезом в амбулаторно-поликлинических и больничных учреждениях», утвержденных Минздравом РФ 20 июля 2007г. №5589-РХ, выделяют следующие группы риска туберкулеза женских половых органов:

1. Все женщины, в первую очередь, репродуктивного возраста с туберкулезом любой локализации.
2. Девочки, инфицированные в раннем детстве и наблюдавшиеся фтизиатром по поводу раннего периода первичной туберкулезной инфекции или гиперчувствительности к туберкулину при достижении ими периода менархе.
3. Первичное и вторичное бесплодие, неподдающееся медикаментозной терапии.
4. Больные, страдающие хроническими заболеваниями матки и придатков матки с частыми обострениями.
5. Женщины с половым инфантилизмом.
6. Женщины с нарушениями менструальной функции, не поддающиеся гормональной терапии.
7. Женщины с первым или привычными выкидышами неясного генеза.
8. Женщины, перенесшие внематочную беременность.
9. Женщины с подозрением на аденомиоз.
10. Больные с миомами матки больших размеров, малоподвижными, впервые выявленными при профилактическом осмотре, особенно молодого возраста.

11. Больные с опухолевидными образованиями в области придатков матки (особенно малоподвижными).
12. Беременные, имеющие в анамнезе туберкулез любой локализации.
13. Женщины, мужья которых болеют туберкулезом мочеполовой сферы.

Характерные симптомы и синдромы при выявлении клиническим методом: интоксикационный синдром; позднее менархе, опсоолигоменорея, альгодисменорея, первичная и вторичная аменорея; первичное и вторичное бесплодие. Обязательный объем специальных методов исследования: ультразвуковое исследование малого таза и гениталий, бактериологическое и цитологическое исследование отделяемого цервикального канала, обзорная рентгенограмма малого таза, гистеросальпингография, гистологическое исследование операционного или другого диагностического материала, туберкулинодиагностика (включая в отдельных случаях провокационные пробы (Коха) с оценкой результатов по принятой методике). Направление на консультацию должно осуществляться во второй половине цикла, оптимально - за 1 неделю до прихода начала менструального цикла.

В описанных выше группах риска генитального туберкулеза не указаны четкие критерии оценки неэффективности лечения воспалительных процессов гениталий, не указаны сроки коррекции нарушений менструального цикла, сроки неэффективного лечения бесплодия, неудачи ВРТ. Методические рекомендации не всегда воспринимаются врачами как алгоритм к действию, а именно активному выявлению и обследованию женщин групп риска генитального туберкулеза. Тем самым подвигло нас провести исследование по этой проблеме.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» г. Иркутск, на базах ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер им. Г.Д. Дугаровой» г. Улан-Удэ, ГБУЗ «Республиканская клиническая гинекологическая больница» г. Улан-Удэ в 2012-2015 гг.

При выполнении научного исследования соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000).

2.1. Объекты и дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Первый этап исследования

За период 2012-2015 гг. было проведено обследование 648 женщин с репродуктивными нарушениями из группы риска генитального туберкулеза, направленных из общеполиклинической сети г.Улан-Удэ для исключения туберкулеза женских половых органов. Специализированное обследование этого контингента проводили в ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер им. Г.Д. Дугаровой» согласно приказу Министерства Здравоохранения РФ от 21 марта 2003 г. N 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ» и Методическим рекомендациям по организации выявления больных туберкулезом в амбулаторно-поликлинических и больничных учреждениях от 20 июля 2007 г. N 5589-РХ.

Туберкулез половых органов был диагностирован у 92 из 648 женщин (14,2%) пациенток (код МКБ А18.6) - основная группа наблюдения.

Из 556 женщин, у которых генитальный туберкулез не был выявлен, методом случайной выборки была сформирована группа сравнения в количестве 115 человек.

На втором этапе нами проведен анализ основных факторов риска репродуктивных нарушений у женщин с генитальным туберкулезом, на основании которого были предложены новые и/или расширенные факторы риска.

На третьем этапе проведено операционное исследование оценки эффективности метода ранней диагностики репродуктивных нарушений у женщин с генитальным туберкулезом. Исследование проведено в ГБУЗ «Городская поликлиника №4» женская консультация №4 (контрольное учреждение) и ГАУЗ «Городская поликлиника №6» женская консультация №6 (экспериментальное). Данные женские консультации были сопоставимы по количеству прикрепленного населения 38484 женщин в ГП №6 и 30837 женщин в ГП №4 и по количеству женщин фертильного возраста - 20779 и 18224 человек, соответственно.

Операционное исследование включало несколько этапов: разработка алгоритма активного выявления женщин с репродуктивными нарушениями согласно предложенному расширенному перечню формирования группы риска генитального туберкулеза, проведение пре-теста, интервенции и посттеста для оценки эффективности внедрения.



Рис. 1 - Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

Анализ медицинской документации

Проведен анализ данных годовых статистических отчетов, предоставленных ГБУЗ «Городская поликлиника №4» женская консультация, ГБУЗ «Городская поликлиника №6» женская консультация, амбулаторных карт (форма № 025/у- 87 МЗ РФ), историй болезни (форма №003 от 4.10.1980 №1030 МЗ ССР, форма 081/у), протоколов операций хирургических гинекологических отделений г. Улан-Удэ за период с 2011 г. по 2015 г.

Анкетный опрос

Исследование проводили с помощью анкеты-опросника (приложение №1), созданной на основе анкеты, разработанной на основе тематической карты-анкеты ВОЗ (проект ВОЗ № 88093). Анкета включает вопросы о возрасте, семейном положении, способах контрацепции, репродуктивных планах и репродуктивном и соматическом анамнезе. Вопросы анкеты были дополнены и объединены в разделы: личные данные (возраст, национальность, образование, социальный статус, место проживания), жалобы при обращении, сопутствующие гинекологические заболевания, перенесенные соматические заболевания, фтизиатрический анамнез. Анамнез заболевания пациенток изучали, исходя из принципов обследования и опроса фтизиатрических больных. Уточнялись давность появления первых симптомов заболевания, наличие субфебрильной температуры тела, ее длительность, вариабельность; нарастание симптомов интоксикации (слабость, потливость, снижение работоспособности, отсутствие аппетита, потеря массы тела). Наличие в анамнезе выража туберкулиновых проб в детском и подростковом периоде, перенесенных ранее туберкулезного процесса в других органов, бытовой или служебный контакт с больными туберкулезом.

Анкета исследования социально-биологического и семейно-бытового статуса женщин репродуктивного возраста включала вопросы социально-биологического, семейно-бытового статуса, акушерско-гинекологического анамнеза, жалоб и объективного статуса.

Гинекологический анамнез включал следующую информацию: возраст менархе, особенности становления менструальной функции: регулярность, наличие болей, объем теряемой крови. Изучали характер и ритм менструаций, болезненность. Анализ репродуктивной функции включал возраст начала половой жизни, исход первой беременности, количество родов, аборт, выкидышей, замерших и внематочных беременностей. Наличие осложнений в послеродовом и постабортном периодах. При отсутствии беременностей в течение 1-го года при регулярной половой жизни без контрацепции, изучали длительность бесплодия, фертильность полового партнера, результаты проведенных ранее обследований и лечений половых партнеров.

Полученные фактические материалы в виде количественных и качественных клинических, параклинических признаков регистрировались в анкетах (приложение №1) и компьютерной базе данных «Регистр женщин репродуктивного возраста с факторами риска генитального туберкулеза №2017620351 от 27.03.2017.

Общеклиническое обследование

Объективный осмотр включал оценку физического развития по индексу массы тела, предложенному G. Brey (отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат); измерение артериального давления (АД), температуры тела. При наличии субфебрильной температуры пациенток заполняли протокол температурной кривой. Проводили оценку наличия или отсутствия трофических кожных проявлений, регистрация гирсутизма (Ferriman D., Galwey I., 1961).

Общепринятое гинекологическое обследование включало осмотр и пальпацию молочных желез, оценку наличия и степени галактореи характер и степень оволосения (Левина Л.И., Куликов А.М., 2006).

Характер выявленных гинекологических нарушений рубрифицировали в соответствии с МКБ-10.

Лабораторную диагностику ИППП проводили в соответствии с Методическими материалами и действующими приказами МЗ России (№936, 1570, 286, 415) на базах лаборатории ГБУЗ «Республиканского кожно-венерологического диспансера», ГБУЗ «Детской республиканской клинической больницы г. Улан-Удэ».

Метод световой микроскопии применялся для исследования осадка свежевыпущенной утренней мочи и мазков, окрашенных метиленовым синим по Граму и Романовскому–Гимзе, с целью обнаружения *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *G. vaginalis*, *Mobiluncua*, *Leptotrihii* и грибы рода *Candida*. С помощью культурального метода диагностировали *N. gonorrhoeae*, *T. Vaginalis*, *Ureaplasma genitalium*, *Mycoplasma genitalium*. Полученные биотопы из цервикального канала также исследовали методом полимеразной цепной реакции с использованием праймеров для *Ur. Urealyticum*, *Ur. genitalium*, *Myc. hominis*, *Myc. genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus I, II типов*, ВПЧ 16, 18 серотипов.

Инструментальные методы исследования

Кольпоскопия с 3% раствором уксусной кислоты и 5% раствором Люголя проводилась на аппарате «Sensitec», Arxmed (Нидерланды). Результаты кольпоскопического исследования интерпретировали в соответствии с международной кольпоскопической терминологией и классификацией заболеваний шейки матки по МКБ-10. При осмотре шейки матки в зеркалах производили забор мазков для бактериологического и цитологического исследований. Материал для *цитологического исследования*

забирали цитобраншами с поверхности эктоцервикса, эндоцервикса, зоны трансформации и пораженного участка шейки матки.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось в ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» на аппарате Samsung Medison SonoAce R5 (производство Корея) и в ГАУЗ «Республиканская клиническая гинекологическая больница» на ультразвуковом аппарате Accuvix XQ (производства КНР), с конвексными абдоминальными трансдьюссерами (3,5 МГц) и трансвагинальными трансдьюссерами (5–7,5 МГц).

Гистеросальпингография (ГСГ) выполнялась в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере и в Республиканской клинической гинекологической больнице. Использовали рентгеновский диагностический комплекс «Вымпел» (Россия). Исследование проводили во I фазу менструального цикла – на 7-12 день от первого дня менструации, при наличии сопутствующей гинекологической патологии (в частности, аденомиоз) ГСГ проводили в I фазу менструального цикла (7-9 дни). Для исследования использовали водорастворимые контрастные вещества («Верографин», «Урографин», «Омнипак»). Противопоказания к исследованию: лихорадка, тяжелая гепаторенальная недостаточность, маточное кровотечение, острые и подострые воспалительные процессы. При проведении ГСГ делали 2 снимка, первый сразу после введения контраста, второй снимок через 10 мин для контроля наличия и распределения свободного контраста в брюшной полости, выявления микрокальцинатов в проекции придатков матки. Проводили оценку формы тела матки, состояния полости матки и цервикального канала (продольный и поперечный размеры, четкость, ровность контуров), соотношения размеров матки и шеечного канала. При наличии контраста в маточных трубах оценивали наличие проходимости, форму, извитость и перистальтику труб.

Лапароскопия

Эндоскопические операции проводили на базе ГБУЗ «Республиканская клиническая гинекологическая больница» (главный врач – Аюшин И.К.). Лапароскопическое оборудование и инструменты фирмы «Karl Storz» (Германия) и фирмы «Эндомедиум» (Россия, Казань).

Оперативную лапароскопию выполняли с соблюдением общих правил проведения эндоскопических операций под внутривенным наркозом. Ход операции и результаты лапароскопии заносили в протокол, который включал осмотр матки, передне-маточного, дугласова пространства, крестцово-маточных связок, яичников, маточных труб; отмечали цвет, форму, положение, наличие или отсутствие спаек, наличие и характер свободной жидкости в области малого таза. У пациенток с подозрением на туберкулезный процесс органов малого таза в ходе лапароскопической операции проводили забор материала для гистологического, бактериологического и иммунологического исследования. Недостатком лапароскопии по данным литературы является невозможность выявления начальных проявлений туберкулезного сальпингита, наличие противопоказаний при активном туберкулезном процессе (Квициане К.Д., 2010, Khanna A. et al. 2011, Малушко А.В., 2013).

Гистероскопия с биопсией

Использовано гистерорезектоскопическое оборудование и инструменты фирмы «Karl Storz» (Германия), диагностические гистероскопы фирмы «Эндомедиум» (Россия, Казань). Гистероскопия проводилась во II фазу менструального цикла, ориентировочно на 21-23 дни от начала менструации, при наличии гинекологических заболеваний (полипы эндометрия) в I фазу менструации на 5-7 дни менструального цикла, согласно рекомендациям (Адамян Л.В., 1997, Бреусенко В.Г, Голова Ю.А., 2012). Оценивали состояние эндометрия и его соответствие фазе менструального цикла, наличие синехий в полости матки и цервикальном канале, наличие патологии эндометрия, проводили осмотр устьев маточных труб. Осуществляли забор аспирата из полости матки или соскобов эндометрия для

гистологического и бактериологического исследования. В амбулаторных условиях проводили пайпель-аспирацию клеток эндометрия с помощью устройства для внутриматочной биопсии УВБ - «Вектор» (производство Россия) во II фазу менструального цикла.

Все манипуляции осуществлялись после информированного согласия пациенток и предварительного объяснения преимуществ и возможных осложнений предложенного метода.

Лабораторные методы исследования

Гормональные исследования проводились в лаборатории ГБУЗ «Республиканской клинической больницы им. Семашко» (гл. врач к.м.н. Лудупова Е.Ю.) г. Улан-Удэ. Определение концентрации ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, тироксин св., эстрадиол, тестостерон свободный, прогестерон в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа проводилось с использованием иммунохимического модуля Cobas e601 на анализаторе с модульной платформой Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормативные показатели концентрации гормонов следующие: ФСГ (фолликулиновая фаза 3,5-12,5 мМЕ/мл), ЛГ (фолликулиновая фаза 2,4-12,6 мМЕ/мл), ПРЛ (102 – 496 мкМЕ/мл), прогестерон (овуляторная фаза 0,5 - 6,0 нмоль/л, лютеиновая фаза – 10-89 нмоль/л), ТТГ (0,270-4,2 мкМЕ/мл), тироксин свободный (12-22 пмоль/л), тестостерон – (0 - 4,3 нмоль/л), свободный тестостерон (0- 4,1 пг/мл), эстрадиол (13-191 пг/мл). Забор крови для гормональных исследований осуществлялся с учетом фазы менструального цикла (на 5-9 день менструального цикла) или на фоне аменореи в утренние часы, натощак. Прогестерон определяли на 21-24 дни менструального цикла.

Микробиологические исследования проводили на базе ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» (гл. врач д.м.н. Зарбуев А.Н.). Использовали оборудование: микробиологический инкубатор «Mettmert-800», микроскоп бинокулярный люминесцентный «Микмед-2» Россия.

Бактериологические методы исследования

Культуральный метод исследования является доказательным методом диагностики и верификации микобактерии туберкулеза, а также методом контроля эффективности лечения (ежемесячно) (Приказ Минздрава России №109 от 21.03.2003г). Материалом для исследования являются вагинальные выделения, менструальная кровь взятая 3-хкратно в течении менструации, либо при отсутствии возможности в течении разных менструальных циклов, эндометрий, полученный в результате соскоба или при аспирационной пайпель-биопсии, а также смывы из полости матки, содержимое воспалительных очагов, полученных в ходе эндоскопических операций.

Посев диагностического материала осуществляли на специальные питательные среды (плотные среды на яичной основе Левенштейна-Йенсена, Финна II). Перед посевом диагностический материал подвергали деконтаминации с целью удаления нетуберкулезной микрофлоры. Культуральное исследование диагностического материала занимает не менее 6-8 недель. Отрицательный результат - отсутствие роста МБТ в течении 12 недель после посева на питательную среду (Долгов В.В., Меньшиков В.В., 1982, 2012).

Серологические методы исследования

Метод иммуноферментного анализа (ИФА) проводили на анализаторе иммуноферментных реакций модели MR-96 А (фирмы Mindray, Китай). Интерпретация результатов анализа: 0-40 мкг/мл (норма), 40-80 мкг/мл (группа риска), 80 и выше (вероятен туберкулезный процесс).

Метод лазерной флуоресцентной диагностики проводился на аппарате «Спектролюкс МБ» (Россия). В основе метода - способность специфических органических молекул биологического субстрата флуоресцировать при поглощении излучения видимого и ультрафиолетового диапазона (Шестаков В.А., Шерстнев М.П., 1977, Boechs R.I., 1989, Александров М.Т. с соавт., 2007). Оценка результатов исследования: до 12,5

усл.ед.- норма; 13-25,5 усл. ед. - зона риска; 26-44 усл.ед. - туберкулезная патология, 45 усл.ед. и более - патология смешанной природы.

Молекулярно-генетические методы исследования

Метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (РТ-ПЦР) определяет генетический материал (ДНК) микобактерии в образце биоматериала. Проводили на базе ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» на приборах для проведения ПЦР в режиме реального времени Robot-GeneQ (QIAGEN GmbH, Германия), анализаторе автоматическом модульном Freedom EVO 150/4 (Швейцария), автоматизированном процессоре для гибридизации GT Blot 48 (Hain, Германия).

Туберкулиновые пробы

Постановка пробы Манту проводили строго внутривенно во внутреннюю поверхность средней трети предплечья вводится 0,1 мл раствора туберкулина. После проведения туберкулиновой пробы Манту или Диаскинтеста с 2 ТЕ результат оценивали через 72 часа, измерением размера инфильтрата (папулы) в миллиметрах (Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 №109). Реакцию считали отрицательной при полном отсутствии инфильтрата или гиперемии, при наличии местной (уколочной) реакции (0-1 мм); сомнительной при инфильтрате размером 2-4 мм или только гиперемии любого размера без инфильтрата диаметром 5 мм и более. Слабоположительными считали реакции с размером инфильтрата 5-9 мм, средней интенсивности – 10-14 мм, выраженными – 15-16 мм. Гиперергические реакции с размером инфильтрата 21 мм и больше.

Всем пациенткам проводили туберкулино-провокационную пробу Коха, при которой подкожно в I фазу менструального цикла или за 7 дней до очередной менструации вводился туберкулин в дозе 50 ТЕ. однократно под кожу плеча (по методике Щуцкой Е.И., 1961). Учитывали реакцию на введение туберкулина: со стороны организма в целом (общая реакция), местную кожную реакцию (уколочную) и реакцию со стороны пораженного

специфическим процессом органа (очаговая реакция). Пациентка заполняла протокол данными измерений аксиллярной температуры тела каждые 3 часа в течении суток до введения туберкулина и далее в течении 4 дней, описанием субъективных ощущений. Через 24, 48, 72 часа проводили гинекологический осмотр, осуществляли забор отделяемого цервикального канала для бактериологического посева и взятие материала для диагностики ПЦР на МБТ. Двукратно исследовали мочу через 48 и 72 часа методом бактериологического посева и ПЦР на МБТ. Параллельно проводили ультразвуковое исследование органов малого таза с оценкой размеров тела матки и придатков, наличия свободной жидкости в области малого таза. Оценивали показатели общего анализа крови до пробы Коха, затем через 24, 48 часа. Информативными предикторами считали: увеличение количества лейкоцитов не более, чем на $1,8 \times 10^9$, уменьшение количества лимфоцитов не менее, чем на 10%, увеличение количества палочкоядерных лейкоцитов не менее, чем на 4%, увеличение СОЭ не менее, чем на 10%, повышение аксиллярной температуры тела более чем на $0,5^\circ\text{C}$. Очаговая реакция интерпретируется как положительная при появлении пастозности, болезненности в области придатков при гинекологическом осмотре. Положительная очаговая реакция по ультразвуковыми признаками при проведении сегментарных проб считается увеличение линейных размеров яичников, визуализация гидросальпинксов, появление более 10,0 мл свободной перитонеальной жидкости в позадиматочном пространстве или увеличение ее количества в 1,5 и более раза по сравнению с исходным количеством (Семеновский А.В. и соавт., 2000).

Статистическая обработка и анализ данных исследований

Статистический анализ проводили с помощью пакета комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США) (правообладатель лицензии – ФГБНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» г. Иркутск). Используются критерии согласия Колмогорова-

Смирнова, Шапиро – Уилка, Лиллиефорса для проверки близости выборочного распределения признаков к нормальному распределению.

Анализ межгрупповых различий для двух независимых выборок по каждому из ненормально распределенных количественных признаков проводили непараметрическими критериями: U-критерий Манна – Уитни

Критерий χ^2 использовали для анализа межгрупповых различий по качественным признакам. Уровень значимости принимали равным 5 % ($P \leq 0,05$). (Алферова М.А. с соавт., 1999; Гланц С.А., 1999; Реброва О.Ю., 2002; Боровиков В., 2003; Юнкеров В.И., 2005; Михалевич И.М. с соавт., 2008; Ланг Т.А., Сесик М., 2011).

Для исследования связи наличия генитального туберкулеза с рядом прогностических и диагностических признаков был использован метод нелинейного регрессионного анализа (логистическая регрессия). Независимые переменные - регрессоры или предикторы, а зависимые переменные — критерии. В качестве зависимой переменной был взят бинарный признак наличия/отсутствия генитального туберкулеза. Метод логистической регрессии позволяет оценивать параметры уравнения регрессии, с помощью которого производится прогноз вероятности принадлежности конкретного объекта к тому или иному состоянию. Состояние объекта описывается дискретным качественным признаком. (Реброва О.Ю., 2002; Плавинский С.Л., 2005, Халафян А.А., 2008).

Интервальная оценка долей и частот проводилась подсчетом 95% доверительных интервалов (ДИ) (Гржибовский А.М., 2008). Подсчет доверительных интервалов для частот и долей производился он-лайн калькулятором, разработанным Jeff Sauro в 2005 году (Sauro J., Lewis J.R., 2005) ([http://www.measuringu.com/wald#point.](http://www.measuringu.com/wald#point)), где представлен метод расчета Вальда с коррекцией по Агрести-Коуллу (Adjusted Wald) (Agresti A., Coull B., 1998) и он-лайн калькулятором, предложенным порталом VassarStats: WebSiteforStatisticalComputation (<http://vassarstats.net/>), где представлен

метод Уилсона (Wilson) и Уилсона (Wilson) с поправкой на непрерывность (Newcombe, Robert G., 1998).

Была разработана структура базы данных и реализована средствами СУБД MySQL. База данных включает 648 записей и 137 переменных. Получено свидетельство о регистрации базы данных «Регистр женщин репродуктивного возраста с факторами риска генитального туберкулеза» №2017620351 от 27.03.2017. Ввод данных исследования и управление ими (создание отчетов, экспорт данных для статистического анализа в специализированный пакет прикладных программ STATISTICA 6.1 StatSoft США) осуществлялось при помощи информационной системы REDCap, развернутая на сервере ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Harris P. A., Taylor R. et al., 2009). REDCap (Research Electronic Data Capture) - это безопасное веб-приложение, предназначенное для поддержки сбора данных для научных исследований, обеспечивающее 1) интуитивный интерфейс для проверки ввода данных; 2) контрольные журналы для отслеживания процедур обработки данных и экспорта; 3) автоматизированные процедуры экспорта для загрузки данных в общие статистические пакеты; и 4) процедуры импорта данных из внешних источников.

Таблица 1 - Объем проведенного обследования женщин, направленных для исключения туберкулеза половых органов (n =648)

Основные методы исследования	Всего
Лабораторное определение уровня гормонов	456
Обследование на ИППП	648
УЗИ органов малого таза	648
Гистеросальпингография	607
Лапароскопическое исследование	400
Гистероскопия с биопсией	520
Фотовидеокольпоскопия	648
ИФА на антимикобактериальные антитела класса IgG	648
Бактериологическое исследование менструальной крови на МБТ	648
ПЦР отделяемого цервикального канала, менструальной крови на обнаружение ДНК микобактерий туберкулеза	648
Проба Манту с 2 ТЕ	648

Основные методы исследования	Всего
Диаскинтест 2 ТЕ	648
Провокационная проба Коха с 50ТЕ	648

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН

3.1. Клинико-anamнестическая характеристика женщин с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом

Основную группу с диагностированным туберкулезом половых органов составили 92 пациентки (средний возраст $32,7 \pm 4,8$ лет). Группу сравнения составили 115 женщин с неподтвержденным генитальным туберкулезом (средний возраст $31,4 \pm 7,1$ лет). Диагноз «туберкулез женских половых органов» в основной группе был верифицирован на основании нескольких методов обследования, с использованием преимущественно клинико-рентгенологических картин, а затем подтверждался значимыми методами (бактериологическим, патоморфологическим, ПЦР диагностикой), а в отдельных случаях по совокупности эпидемических и клинико-лабораторных данных.

Нами проанализированы основные жалобы пациенток, включенных в исследование, таблица 2.

Основной причиной обращений к врачу-гинекологу изучаемых пациенток обеих групп было бесплодие - 82% (отсутствие беременности при регулярной половой жизни в течение 1 года).

Нарушение менструальной функции отмечали 82 (89,1%) пациентки с генитальным туберкулезом, в группе сравнения различные отклонения менструального цикла были отмечены у 113 (90,4%) женщин. Нарушения менструальной функции по типу олигоменореи были характерны для женщин с генитальным туберкулезом 11,9% против 6,1% группы сравнения, однако без статистически значимых различий ($P\chi^2 > 0,05$). Дисменореей диагностировали у 46,7% пациенток основной группы и 54,4% женщин группы сравнения, нарушения менструального цикла по типу меноррагии у

20,7% и 28,1% женщин соответственно, ($P\chi^2 > 0,05$). Гипоменструальный синдром зафиксирован у 9,8% и 8,7% женщин исследуемых групп соответственно. Жалобы на боли внизу живота предъявляли 43,4% женщин без различий в сравниваемых группах. Обострения воспалительных заболеваний органов малого таза (больше 3 раз в год) отмечены у 42,5 % пациенток без статистических различий в группах.

Таблица 2 - Структура основных жалоб и симптомов обследованных женщин

Основные жалобы и симптомы	Генитальный туберкулез N=92		Группа сравнения N=115		Уровень значимости
	абс.	(%)	абс.	(%)	
Боли внизу живота	41	44,6	48	42,1	$p=0,7^1$
Хронические ВЗОМТ в анамнезе	38	42	49	43	$p=0,8^1$
Бесплодие	76	82,6	94	82	$p=0,9^1$
Аменорея вторичная	3	3,3	3	2,6	$p=0,2^2$
Олигоменорея	11	11,9	7	6,1	$p=0,4^2$
Дисменорея	43	46,7	62	54,4	$p=0,2^1$
Гипоменорея	9	9,8	10	8,7	$p=0,9^2$
Меноррагия	19	20,7	32	28,1	$p=0,2^1$
Субфебрильная температура тела	26	28,3	9	7,8	$p=0,0002^{2*}$
Патологическая слабость, утомляемость, потливость	54	58,7	22	19,1	$p=0,00000^{1*}$
Снижение веса	37	40,2	24	20,8	$p=0,002^{1*}$
Вздутие живота	21	22,8	16	13,9	$p=0,08^1$
Увеличение паховых лимфоузлов	16	17,4	12	10,4	$p=0,01^{1*}$

Примечание:

1 – уровень значимости критерий χ^2

2 – уровень значимости критерий χ^2 с поправкой Йейтца

Нами выявлено статистически значимое увеличение частоты некоторых жалоб и симптомов в группе женщин с генитальным туберкулезом в сравнении с женщинами из группы с неверифицированным туберкулезом половых органов:

- субфебрильная температура тела 28,3% против 8% (χ^2 с поправкой Йейтца, $p=0,0002$),

- патологическая слабость утомляемость и потливость 58,7 против 19,1% (χ^2 , $p=0,000$),
- снижение веса 40,2% против 21% (χ^2 , $p=0,002$),
- увеличение паховых лимфоузлов 17% против 10% (χ^2 , $p=0,01$).

При углубленном изучении фтизиатрического анамнеза пациенток с репродуктивными нарушениями было установлено, что контакт с выделителем микобактерий туберкулеза статистически значимо чаще отмечали женщины с верифицированным туберкулезом половых органов 45 (39,1%) против 24 (26,1%) женщин группы сравнения (χ^2 , $p=0,04$). Так же вираж туберкулиновых проб в детстве был выявлен у 34 (29,6%) пациенток с генитальным туберкулезом, а в группе сравнения 15 (16,3%) (χ^2 , $p=0,02$).

Перенесенный туберкулез легких в анамнезе был установлен у 5,4% пациенток основной группы и у 4% пациенток группы сравнения, ($P\chi^2 > 0,05$). Очаговые изменения в легких на снимках флюорографического исследования выявлены у 7% пациенток с генитальным туберкулезом против 4% группы сравнения, без статистически значимых различий ($P\chi^2 > 0,05$), таблица 3.

Таблица 3 - Сравнительный анализ фтизиатрического анамнеза у женщин с репродуктивными нарушениями с подтвержденным и неподтвержденным генитальным туберкулезом (%)

Показатель	Генитальный туберкулез N=92		Группа сравнения N=115		Уровень значимости
	абс.	(%)	абс.	(%)	
Контакт с туберкулезом в анамнезе	45	39,1	24	26,1	$p=0,04^*$
Наличие в анамнезе виража туберкулиновых проб	34	29,6	15	16,3	$p=0,02^*$
очаговые изменения на снимках флюорографии	6	7	4	4	$p=0,3^{**}$
Туберкулез легких в анамнезе	5	5,4	4	4	$p=0,5^{**}$

Примечание: * - уровень значимости критерий χ^2
 ** - двусторонний точный критерий Фишера

Средний возраст наступления менархе составил $13,5 \pm 1,4$ лет. Позднее наступление менархе (в возрасте старше 15 лет) выявлено у 15 (16,3%) женщин с генитальным туберкулезом и у 16 (14,8%) группы сравнения, без статистически значимых различий.

Анализ репродуктивного анамнеза женщин с генитальным туберкулезом и группы сравнения (таблица 4) не выявил различий по частоте родов – 35 % и 45,2 % соответственно, частоты самопроизвольных выкидышей 13 % и 10 %, медицинских аборт 39 % и 31,3 %, частоты эктопических беременностей 18,5 % и 21 %, соответственно, ($P\chi^2 > 0,05$). Частота самопроизвольных выкидышей и замерших беременностей в анамнезе женщин обеих групп значимо не отличались и составили 17 (14,8%) в группе без туберкулеза и 12 (13,04%) в группе с туберкулезом. Для женщин с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом были характерны неудачные попытки ЭКО 8,7% против 0,8% группы сравнения (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,04$).

Таблица 4 - Сравнительный анализ репродуктивного анамнеза в группах женщин (%)

Показатели анамнеза	Генитальный туберкулез N =92		Группа сравнения N =115		Уровень значимости
	абс.	%	абс.	%	
Роды в анамнезе	32	35,0	52	45,2	$p=0,1$
Невынашивание беременности	12	13,0	17	14,8	$p=0,4$
Медицинский аборт	36	39,1	36	31,3	$p=0,2$
Эктопическая беременность	17	18,5	24	20,8	$p=0,6$
Неудачные попытки ЭКО	8	8,7	1	0,8	$p=0,04^{**}$

Примечание: * – уровень значимости критерий χ^2

** - двусторонний точный критерий Фишера

Таким образом, для женщин с генитальным туберкулезом и репродуктивными нарушениями в сравнении с женщинами из группы с неverified туберкулезом были характерны субфебрильная температура тела, патологическая слабость утомляемость и потливость,

снижение веса, увеличение паховых лимфоузлов, неудачи ЭКО, контакты с туберкулезным больным в анамнезе и вираж туберкулиновых проб в детстве.

Частота эктопических беременностей, самопроизвольных выкидышей, замерших беременностей, рецидивы ВЗОМТ в анамнезе, нарушения менструального цикла, тазовые боли, изменения при флюорографии не были информативными и не имели статистических отличий у пациенток обеих сравниваемых групп.

Всем пациенткам основной группы и группы сравнения была проведена гистеросальпингография (ГСГ). Результаты данных ГСГ сравниваемых групп женщин представлены в таблице 5.

Анализ снимков гистеросальпингографии выявил деформацию тела матки (седловидная матка) у 10% пациенток основной группы и 25% группы сравнения, без статистических значимых отличий. Облитерация полости матки выявлена у 3% пациенток с генитальным туберкулезом и у 0,9% группы сравнения. Удлиненный, расширенный цервикальный канал зафиксирован в основной группе у 33% и 40% пациенток группы сравнения, ($P\chi^2 > 0,05$). Булавовидно расширенные маточные трубы статистически значимо чаще выявлены у пациенток группы сравнения 8,7% против 2,2% пациенток с генитальным туберкулезом ($\chi^2, p=0,04$). Деформация маточных труб по типу «курительной трубки» выявлена у 21,7% пациенток с ГТ и группы сравнения, ($P\chi^2 > 0,05$). Маточные трубы, сегментированные по типу «бус», «четок», статистически значимо чаще были в основной группе 51% против 34,8% группы сравнения ($\chi^2, p=0,01$).

Результаты гистеросальпингографии свидетельствуют о том, что и при специфическом туберкулезном поражении и в группе женщин с неverified туберкулезом половых органов часто имели место выраженные деструктивные изменения матки и маточных труб. Для генитального туберкулеза характерными рентгенографическими признаками была сегментация маточных труб по типу «бус», а нехарактерным – булавовидно расширенные маточные трубы.

Таблица 5 - Показатели гистеросальпингографии (%)

Рентгенографические признаки	Генитальный туберкулез N=92		Группа сравнения N=115		Уровень значимости
	абс.	(%)	абс.	(%)	
Тело матки: обычной формы	70	76,1	82	71,3	p=0,2
седловидной	9	9,7	29	25,2	p=0,09
облитерация полости	3	3,3	1	0,9	p=0,3
Цервикальный канал обычной формы	57	61,9	64	55,6	p=0,2
расширение цервикального канала	30	33	46	40	p=0,2
Маточные трубы					
непроходимы	2	2,2	3	2,6	p=0,3
сактосальпинкс	36	39,1	48	41,7	p=0,2
сегментированы по типу «бус»	47	51,0	40	34,8	p=0,01*
симптом «курильной трубки»	20	21,7	25	21,7	p=0,6
виден только маточный сегмент	31	33,7	52	45,2	p=0,6
булавовидно расширены	2	2,2	10	8,7	p=0,04*
Микрокальцинаты: не выявлены	59	85,5	78	67,8	p=0,8
единичные	27	29,3	33	28,7	p=0,8
множественные	11	11,9	9	7,8	p=0,4

Примечание: *- критерий χ^2

** - двусторонний точный критерий Фишера

На основании проведенных исследований диагноз «Туберкулез половых органов» был сформулирован в соответствии с методическими рекомендациями. Код по МКБ-10 – туберкулез женских половых органов (A.18.1.6), воспалительные болезни женских тазовых органов туберкулезной этиологии (N74.1):

- Туберкулезный сальпингоофорит - 88,7%.
- Туберкулезный сальпингоофорит со значительными анатомо-функциональными изменениями. Спаечная болезнь малого таза - 2,5%;

- Туберкулезный сальпингофорит со значительными анатомо-функциональными изменениями и наличием туберкулемы -2,5%;
- Туберкулезный эндометрит - 6,3%.

Оценка категорий фертильности произведена в соответствии со стандартизованным протоколом ВОЗ № 88093. Всех женщин разделили на пять категорий фертильности в соответствии с классификационным алгоритмом ВОЗ: фертильные, предполагаемо фертильные, первично бесплодные, вторично бесплодные, с неизвестной фертильностью.

Первичное бесплодие выявлено у 31,5% женщин с подтвержденным туберкулезом половых органов. Вторичное бесплодие диагностировано у 51,1% женщин с генитальным туберкулезом. В группе женщин с неподтвержденным генитальным туберкулезом доля первичного бесплодия составила 32,2%, вторичного бесплодия – 50%. Не отличались доли женщин в обеих изучаемых группах с неизвестной и предполагаемой фертильностью (таблица 6). В группе пациенток с установленным генитальным туберкулезом общее количество женщин с бесплодием составило 76 (82,6%) пациенток.

При анализе результатов клинического обследования нами определена структура женского бесплодия в браке в соответствии с классификацией МКБ-10 (одновременно встречались разные формы бесплодия). Наибольшая доля в структуре причин бесплодия у женщин с генитальным туберкулезом была с фактором трубного происхождения - 76 %. Второй по частоте встречаемости причиной бесплодия выявлено нарушение овуляции (57 %), доля бесплодных женщин с эндометриозом (14 %). Причина бесплодия в браке, связанная с мужским фактором, зафиксирована у 31,5 % обследованных. Женское бесплодие маточного происхождения выявлено у 3,3 % пациенток с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом.

Предположительно фертильных женщин с генитальным туберкулезом выявлено 5,4%; с неизвестной фертильностью соответственно 9,8%.

В группе сравнения (n=115) количество бесплодных женщин составило 95 (82,6%). Предположительно фертильных женщин среди лиц с неподтвержденным туберкулезом было 3,5%. Пациенток с неизвестной фертильностью выявлено 9,6%.

Таблица 6 - Распределение женщин по группам фертильности (%)

Группы фертильности	Генитальный туберкулез N =92		Группа сравнения N =115		Уровень значимости
	абс.	%	абс.	%	
Первичное бесплодие	29	31,5	37	32,2	p=0,07
Вторичное бесплодие	47	51,1	58	50	p=0,9
Фертильные	2	2,2	5	4,3	p=0,4
Предполагаемо фертильные	5	5,4	4	3,5	p=0,5
С неизвестной фертильностью	9	9,8	11	9,6	p=0,9

Примечание: * – уровень значимости критерий χ^2

** - двусторонний точный критерий Фишера

Учитывая, что бесплодие являлось одним из факторов для отнесения женщин в группу риска генитального туберкулеза, вполне очевидно, что распределение пациенток по группам фертильности не имела статистических различий между женщинами с генитальным туберкулезом и неподтвержденным туберкулезом. Также не было статистически значимых различий по группам фертильности между женщинами двух изучаемых этнических групп.

Сравнение продолжительности периодов бесплодия выявило наименьшую длительность бесплодия (1-2 года) у женщин без туберкулеза в сравнении с женщинами с генитальным туберкулезом 38% против 23,7%, (z-критерий, p=0,03), (таблица 7).

Таблица 7 - Длительность бесплодия у пациенток с генитальным туберкулезом и в группе сравнения

Длительность бесплодия		Генитальный туберкулез N =76		Группа сравнения N =94		Уровень значимости (z-критерий)
		абс.	%	абс.	%	
1	1 – 2 года	18	23,7	36	38,3	p=0,03*
2	3 – 5 лет	22	28,6	21	22,3	p=0,3
3	более 5 лет	37	48,6	37	39,4	p=0,2
		p ₁₂ =0,4 p ₁₃ =0,001 p ₂₃ =0,01*		p ₁₂ =0,01* p ₁₃ =0,8 p ₂₃ =0,01*		

У пациенток с генитальным туберкулезом значительно преобладала доля женщин с длительностью бесплодия 5 и более лет – 48% против 28,6% и против 23,7% женщин с продолжительностью бесплодия 3 - 5 лет и 1-2 года соответственно (z-критерий, p=0,001).

3.2. Гинекологическая заболеваемость у женщин из группы риска генитального туберкулеза

Нами проанализировано 207 женщин из группы риска по генитальному туберкулезу из них 115 женщин с неподтвержденным генитальным туберкулезом и 92 с верифицированным туберкулезом. Анализ гинекологических заболеваний у женщин с генитальным туберкулезом и группы сравнения не выявил статистически значимых отличий частоты встречаемости миомы матки (17,4% и 15,6%), эндометриоза (16,3% и 10,4%), гиперплазии эндометрия (2,7% и 1,0%); кист яичников (4,3% и 9,6%), хронического сальпингоофорита (41,3% и 42,6%), хронического цервицита (32,1% и 33,3%), таблица 8.

Таблица 8 - Гинекологические заболевания у женщин с генитальным туберкулезом и группы сравнения (%)

Гинекологические болезни, коды МКБ	Генитальный туберкулез N=92	Группа сравнения N=115	Уровень значимости
дисплазия шейки матки N87	22 (23,91%)	22 (19,13%)	p=0,41
лейкоплакия шейки матки N88.0,	10(10,87%)	8(6,96%)	p=0,42
миома матки D25,	16(17,9%)	18(15,65%)	p=0,71
эндометриоз N80.2	15(16,30%)	12(10,43%)	p=0,21
гиперплазия эндометрия N85.0	1(2,17%)	1(0,87%)	p=0,82
фолликулярная киста яичника N83.1	4(4,35%)	11(9,57%)	p=0,22
другие и неуточненные кисты N83.2	1(1,09%)	3(2,61%)	p=0,71
СПКЯ E28.2	0(0,00%)	3(2,61%)	p=0,32
хронический сальпингоофорит. N71	38(41,3%)	49(42,6%)	p=0,4
аменорея вторичная N91.1	0(0,00%)	3(2,61%)	p=0,32
внутриматочные синехии N85.6	3(3,09%)	0(0,00%)	p=0,92
привычный выкидыш N 96.0	12(13%)	17(14,8%)	p=0,4
олигоменорея неуточненная N91.5	1(1,09%)	3(2,61%)	p=0,72

Примечание: 1 – уровень значимости критерий χ^2
2 – уровень значимости критерий χ^2 с поправкой Йейтца

Среди гинекологических заболеваний у исследуемых женщин группы риска генитального туберкулеза нами выявлена значительная доля гормонозависимых заболеваний половой сферы, таких как эндометриоз 13% (27 из 207, диагноз лапароскопический), миома матки 17,9% (37 из 207). Известно, что наружный эндометриоз и генитальный туберкулез могут протекать скрыто, без специфических симптомов, и поэтому часто диагностируются поздно, в результате чего формируются грубые анатомические нарушения половых органов, что приводит к снижению или потере фертильности (Кульчавеня Е.В. с соавт., 2010, Яковлева А.А., Мордык А.В., 2012, Шестакова И.Г., Ипастова И.Д., 2014).

Для оценки клинических проявлений генитального туберкулеза в сочетании с наружным генитальным эндометриозом нами проанализированы 171 женщина из группы риска генитального туберкулеза с трубно-

перитонеальным бесплодием, подвергавшихся лапароскопии (средний возраст $32,1 \pm 4,8$ лет), таблица 9.

Таблица 9 - Частота клинических проявлений при сочетании генитального туберкулеза и наружного генитального эндометриоза у женщин с бесплодием^о(%)

Клинические проявления	группа 1			группа 2			группа 3			группа 4			Уровень значимости
	Генитальный туберкулез N=63			Генитальный туберкулез с НГЭ N=13			НГЭ N=11			Нет ГТ и НГЭ N=84			
	абс.	%	ранг	абс.	%	ранг	абс.	%	ранг	абс.	%	ранг	
Патологическая слабость, потливость	39	62	1	8	61	1	1	9,1	5	18	21	3	$p_{13}=0,001^3$ $p_{14}=0,00000^1$ $p_{23}=0,01^3$ $p_{24}=0,003^2$
Боли внизу живота	28	44,4	4	5	38,5	3	4	36,3	3	28	33,3	2	все $p > 0,5$
Увеличение лимфатических узлов	15	23,8	7	2	15,4	5	2	18,2	3	8	9,5	5	$p_{14}=0,007$
Длительный субфебрилитет	21	33,3	6	4	31	4	0	0	6	7	8,3	6	$p_{13}=0,003$ $p_{14}=0,002^2$ $p_{23}=0,04^3$ $p_{24}=0,02^2$
Снижение веса	27	42,8	5	4	31	4	3	27,3	4	16	19	4	$p_{14}=0,001^1$
Дисменорея	33	52,4	2	6	46,2	2	6	54,5	1	36	42,8	1	все $p > 0,5$
Вздутие живота	15	23,8	8	5	38,5	3	5	45,4	2	8	9,5	5	$p_{14}=0,006^1$ $p_{23}=0,05$ $p_{34}=0,01^2$
Частые обострения сальпингоофорита	30	47,6	3	2	15,4	5	1	9,1	5	36	42,8	1	$p_{12}=0,02^3$ $p_{13}=0,01^3$ $p_{24}=0,02^3$ $p_{34}=0,01^3$

Примечание: ¹ – уровень значимости критерий χ^2

² - уровень значимости критерий χ^2 с поправкой Йейтца

³ – двусторонний точный критерий Фишера

Пациентки были разделены на 4 клинические группы: с генитальным туберкулезом (N=63), с генитальным туберкулезом в сочетании с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) (N=13), с наружным генитальным эндометриозом (N=11), без генитального туберкулеза и НГЭ (N=84).

Анализ клинических проявлений и жалоб у исследуемых пациенток выявил частые обострения хронического сальпингоофорита в группе женщин с ГТ без НГЭ - 47,6% против 15,4% женщин с ГТ в сочетании с НГЭ

(двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,02$) и против 9,1% пациенток с НГЭ без ГТ (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,01$). Статистически значимо чаще жалобы на патологическую слабость, потливость предъявляли пациенты группы ГТ в сочетании с НГЭ 61% против 9,1% группы НГЭ без ГТ (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,01$) и против 21% женщин группы без ГТ и без НГЭ (χ^2 с поправкой Йейтца, $p=0,003$). Значимо чаще длительный субфебрилитет выявлен в группах ГТ и НГЭ 31% и ГТ 33,3% против 0% женщин с НГЭ (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,04$) и против 8,3% пациенток группы без ГТ и без НГЭ (χ^2 с поправкой Йейтца, $p=0,02$). Патологическое снижение веса значимо чаще преобладало в группе с ГТ 42,8% против 19% женщин без генитального туберкулеза (χ^2 , $p=0,001$). Вздутие живота значимо чаще фиксировали в группе женщин с ГТ 23,8% против 9,5% женщин без ГТ и НГЭ (χ^2 , $p=0,006$).

Характерным клиническим признаком наружного генитального эндометриоза у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием был болевой синдром. Также наиболее частыми симптомами генитального эндометриоза по результатам ранжирования жалоб были дисменорея (54,5%), вздутие живота (45,4%), рецидивирующие абдоминальные боли (36,3%), частые обострения сальпингоофорита (27,3%). В меньшей степени пациентки отмечали субфебрилитет, увеличение и болезненность лимфатических узлов, диспареунию, хроническую усталость, патологическую утомляемость.

Клиническая картина генитального туберкулеза у женщин с бесплодием связана с общей интоксикацией организма, проявляющейся патологической слабостью, недомоганием, повышенной потливостью (62%). Для группы женщин с генитальным туберкулезом также были характерны дисменорея (52,4%), нарушение менструального цикла, частые обострения хронического сальпингоофорита (47,6%), периодические боли внизу живота (44,4%), длительный субфебрилитет (33,3%), снижение веса (42,8%), вздутие

живота (23,8%), увеличение паховых лимфатических узлов (19%), снижение работоспособности.

Для женщин с генитальным туберкулезом в отличие от женщин с наружным генитальным туберкулезом была характерна патологическая слабость и утомляемость 62% против 9% (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,01$), статистически значимо чаще у пациенток с ГТ выявляли длительный субфебрилитет 33% против 0% в группе с НГЭ (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,04$); а также частые обострения воспалительных процессов придатков матки 47,6% против 9% (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,01$), соответственно.

Далее нами проведено ранжирование жалоб у 171 пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием из группы риска генитального туберкулеза (средний возраст $32,1 \pm 4,8$ лет) по четырем группам.

Первая группа. Женщины с диагностированным генитальным туберкулезом без эндометриоза $n=63$. Средний возраст $31,5 \pm 4,7$ лет. Первое ранговое место - патологическая слабость, усталость, потливость $n=39$ (62%). Второе ранговое место: болезненные менструации $n=33$ (52,4%). Третье ранговое место: частые обострения хронического сальпингоофорита $n=30$ (47,6%) пациентов, периодические боли внизу живота $n=28$ (44,4%), снижение веса - 27 (42,8%). Четвертое ранговое место: субфебрилитет $n=21$ (33,3%) женщин, вздутие живота (23,8%). Пятое ранговое место: увеличение паховых лимфатических узлов $n=12$ (19%) пациенток.

Вторая группа. Сочетание генитального туберкулеза и наружного генитального эндометриоза $n=13$. Средний возраст $34,4 \pm 5,1$ года. Первое ранговое место: патологическая усталость, слабость, повышенное потоотделение $n=8$ (61%). Второе ранговое место: болезненные менструации $n=6$ (46,2%). Третье ранговое место: вздутие живота, периодические боли внизу живота (38,5%). Четвертое ранговое место: снижение веса, длительный субфебрилитет (31%) пациенток. Пятое ранговое место: увеличение лимфатических узлов (25%) пациентов.

Третья группа. Женщины из группы риска, у которых не подтвердился генитальный туберкулез и выявлен наружный эндометриоз n=11. Средний возраст $36,1 \pm 4,0$ лет. Первое ранговое место: болезненные менструации (54,5%). Второе ранговое место: вздутие живота (45,4%). Третье ранговое место: рецидивирующие абдоминальные боли (36,3%). Четвертое ранговое место: снижение веса, частые обострения сальпингоофорита (27,3%).

Четвертая группа. Женщины с неподтвержденным туберкулезом и неподтвержденным эндометриозом n=84. Средний возраст $31,7 \pm 4,7$ лет. Первое ранговое место: частое воспаление половых органов 36 (42,8%), болезненные менструации (42,8%). Второе ранговое место: рецидивирующие абдоминальные боли n=28 (33%). Третье ранговое место: утомляемость слабость n=18 (21%) женщин. Четвертое ранговое место: снижение веса n=16 (19%). Пятое ранговое место: увеличение лимфатических узлов n=10 (12%), субфебрилитет (8,3%).

Клиническая характеристика женщин с бесплодием и генитальным туберкулезом была связана с общей интоксикацией организма, проявляющейся патологической слабостью, недомоганием, повышенной потливостью (62%), длительным субфебрилитетом (33,3%), увеличением лимфатических узлов (23,8%), также для этой группы были характерны частые обострения хронического сальпингоофорита (47,6%), (все $p < 0,05$ для сравниваемых групп).

Для женщин с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом были характерны дисменорея (54,5%), вздутие живота (45,4%). Для женщин с трубно–перитонеальным бесплодием без генитального туберкулеза и эндометриоза были нехарактерными жалобы на снижение веса, длительный субфебрилитет и увеличение лимфатических узлов.

Таким образом, на основании ранжирования неспецифических клинических признаков и жалоб у женщин с бесплодием из группы риска генитального туберкулеза, можно предположить эндометриоз или генитальный туберкулез или их сочетание.

3.3. Распространенность и сочетания инфекций, передающихся половым путем и условно-патогенной микрофлоры у женщин с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом

В группе пациенток с генитальным туберкулезом ИППП выявлены у 74 (80,4%) женщин, в группе сравнения - у 95 (82,6%), без статистически значимых отличий. Трихомонадная инфекция чаще была диагностирована в обеих группах, без статистически значимых отличий 28,3% и 37,4% соответственно. Хламидийная инфекция выявлена у 29,4% и 28% женщин, микоплазменная инфекция - у 16,3% и 14% соответственно. Гонококковая инфекция зафиксирована у 2,2% пациенток основной группы и 3,4% группы сравнения ($P\chi^2 > 0,05$). Моноинфекция была характерна для женщин с неverified туберкулезом половых органов 37,4% против 19,6% (χ^2 , $p=0,004$). Микст-инфекция статистически значимо чаще была выявлена у пациенток с verified генитальным туберкулезом 76% ($n=56$) против 55% ($n=52$) (χ^2 , $p=0,004$), табл. 10.

Таблица 10 - Частота ИППП у женщин с генитальным туберкулезом и группы сравнения (%)

	Генитальный туберкулез ($n=92$)	Группа сравнения ($n=115$)	Уровень значимости
Не выявлены ИППП	18 (19,6%)	19 (16,5%)	$p=0,5$
Трихомониаз	26 (28,3%)	43 (37,4%)	$p=0,1$
Хламидиоз	27 (29,3%)	32 (27,8%)	$p=0,8$
Микоплазма генитальная	15 (16,3%)	16 (13,9%)	$p=0,6$
Гонорея	2 (2,2%)	4 (3,4%)	$p=0,6$
ЦМВИ, герпес 1,2 типа	26 (28,3)	17(14,8%)	$p=0,01^*$
Моно-инфекция	18 (19,6%)	43 (37,4%)	$p=0,004^*$
Микст-инфекция	56 (60,9%)	52 (45,2%)	$p=0,004^*$

Примечание: * – уровень значимости критерия χ^2

** - двусторонний точный критерий Фишера

Сочетание ИППП (трихомониаз, гонорея, хламидиоз) с вирусной инфекцией (ЦМВИ, герпес 1,2 типа) статистически значимо чаще было у женщин с подтвержденным генитальным туберкулезом - 76% против 55%, (χ^2 p=0,004). Вирусную инфекцию (ЦМВИ и герпес 1,2 типа) значимо чаще выявляли у женщин с генитальным туберкулезом 28,3% против 14,8% пациенток группы сравнения (χ^2 p=0,01).

Таким образом, нами выявлена высокая частота ИППП у лиц из группы риска с репродуктивными нарушениями вне зависимости от наличия туберкулеза половых органов 81,6%. У пациенток с верифицированным генитальным туберкулезом значимо чаще была выявлена вирусная инфекция (ЦМВИ и ВПГ 1,2 типа) - 28,3% против 14,8% пациенток группы сравнения (χ^2 , p =0,01), а также микст-инфекция - 76% против 55% соответственно (χ^2 , p=0,004). Возможно установленное статистически значимое преобладание микст-инфекций (бактериально-вирусного сочетания) у пациенток с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом обусловлено вторичным иммуносупрессивным состоянием. Известно, что вирусные инфекции оказывает иммуносупрессивное действие, тем самым снижая резистентность к заражению бактериальной флорой (Savoldo В., 2002). Вирусы группы герпеса угнетают Т-клеточное звено иммунитета, снижая резистентность к инфицированию микобактерии туберкулеза (Хоменко А.Г., 1997). С другой стороны, инфицирование микобактерией туберкулеза приводит к иммуносупрессии организма, можно предположить, что это является благоприятным фактором для манифестации вирусной инфекции.

Комплексное обследование пациенток с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом на сопутствующие бактериальные и вирусные инфекции поможет определить оптимальные схемы лечения.

3.4. Состояние системы нейроэндокринной регуляции у женщин с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом

Отклонения в секреции гонадотропных и половых гормонов могут привести к серьезным нарушениям репродуктивной функции женщин (Sherman B.M. et al., 1975; Stocco C. et al., 2007), а нарушения в гипофизарно-тиреоидном звене ведут к изменениям в большинстве метаболических процессов организма (Post F.A., Soule S.G, 1994).

Согласно исследованиям О.Г. Жученко, А.Е. Грабарник (2014), А.А. Ибраевой (2012) нарушение циклических процессов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе на фоне туберкулезной интоксикации характеризуется значимым снижением содержания ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона на фоне функциональной гиперпролактинемии, клинически проявляющееся недостаточностью лютеиновой фазы, хронической ановуляцией. По данным Sharma J.B., Sneha J. (2016) генитальный туберкулез вызывает снижение функции яичников и овариального резерва на фоне нарушения кровотока в яичниках .

У пациенток с генитальным туберкулезом (n=92) и группы сравнения (n=115) выявлено статистически значимое снижение уровня свободного тестостерона: 0,85 (0,37; 2,2) пг/мл против 1,85 (1,2; 2,75) пг/мл, (U-test, $p_u=0,01$), таблица 11, рис 3.

Нами обнаружено значимое снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови в группе женщин с генитальным туберкулезом в сравнении с контрольной группой: 45 (24,5; 66,4) пг/мл против 58 (45; 69,3) пг/мл, (U-test, $p_u=0,04$), рис 4.

Уровень прогестерона в сыворотке крови у женщин с генитальным туберкулезом был статистически значимо ниже в сравнении с группой женщин без туберкулеза 21,8 (14,2; 42,0) нмоль/л, против 39,2 (23,0; 54,3), (U-test, $p_u=0,01$), рис 5.

Показатели ФСГ у 91% пациенток были в пределах референтных значений; выше нормативных показателей у 5,88% женщин, без статистических различий в группах.

Таблица 11 - Гормональные показатели женщин с генитальным туберкулезом и группы сравнения (%)

Показатели, ед. измерения	Генитальный туберкулез (n =92)	Группа сравнения (n =115)	Уровень значимости, критерий Манна- Уитни
	M±(σ) Me (25;75-перцентиль)		
ФСГ, мМЕ/мл	6,8±2,9 6,6 (4,4; 9,0)	7,2±3,7 6,8 (5,5; 8,2)	p _u =0,4
ЛГ, мМЕ/мл	5,1±2,4 4,5 (3,6; 7,0)	5,0±2,3 4,6 (3,6; 5,9)	p _u =0,6
Пролактин, мкМЕ/мл	431±522 387 (219; 514)	420,2±230,7 395 (266; 613)	p _u =0,3
ТТГ, мкМЕ/мл	1,7±1,0 1,32 (1,0; 2,3)	1,9±1,2 1,5 (1,1; 2,2)	p _u =0,5
Т4 св., пмоль/л	11,3±5,3 12,1 (9,8; 14,3)	11,4±5,6 12,5 (9,7; 15,0)	p _u =0,5

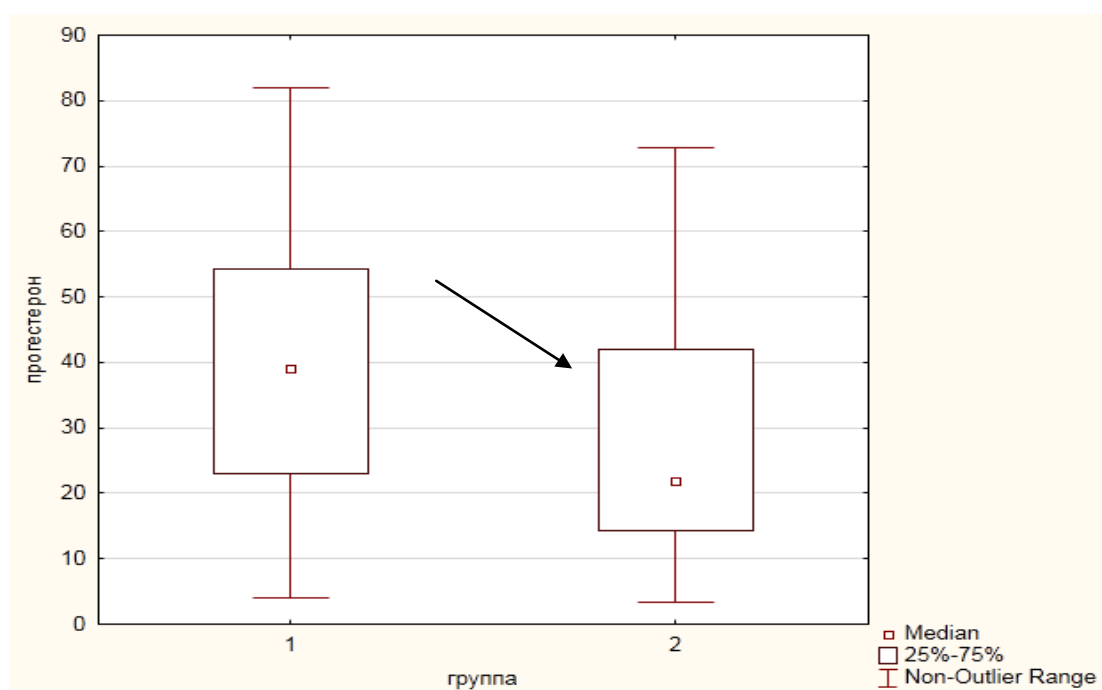


Рис 2 - Уровень прогестерона в сыворотке крови женщин с генитальным туберкулезом (1) и группы сравнения (2)

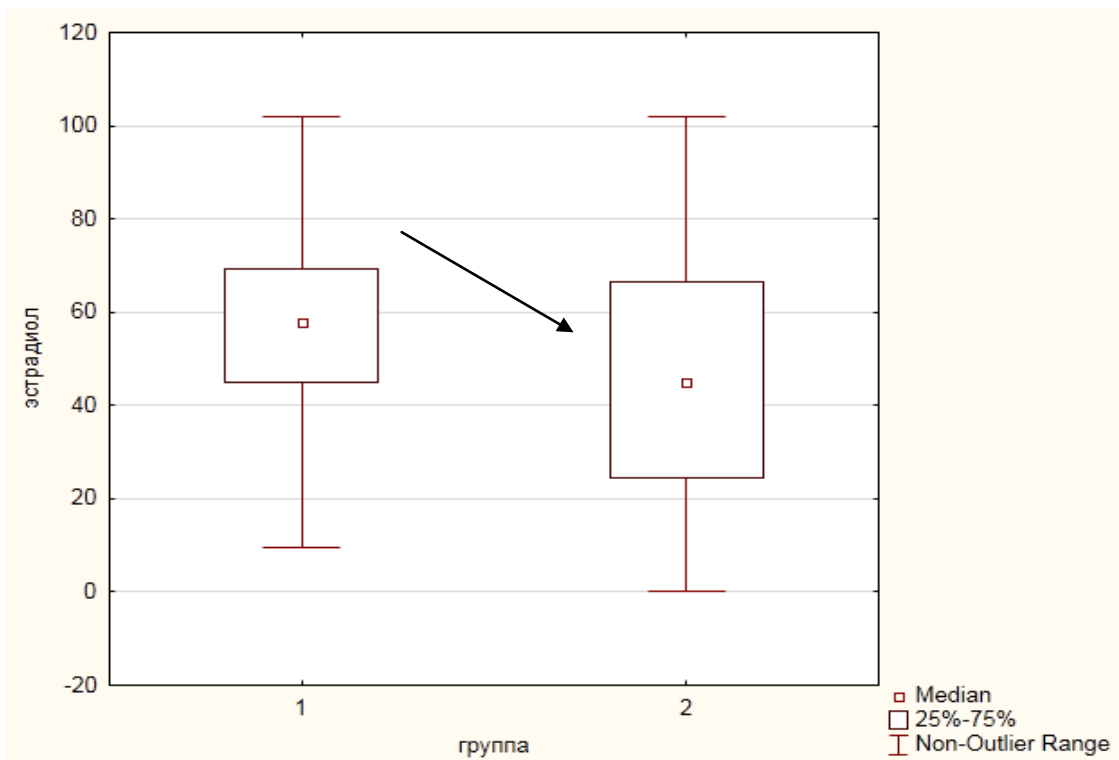


Рис 3 - Уровень эстрадиола в сыворотке крови женщин с генитальным туберкулезом (1) и группы сравнения (2)

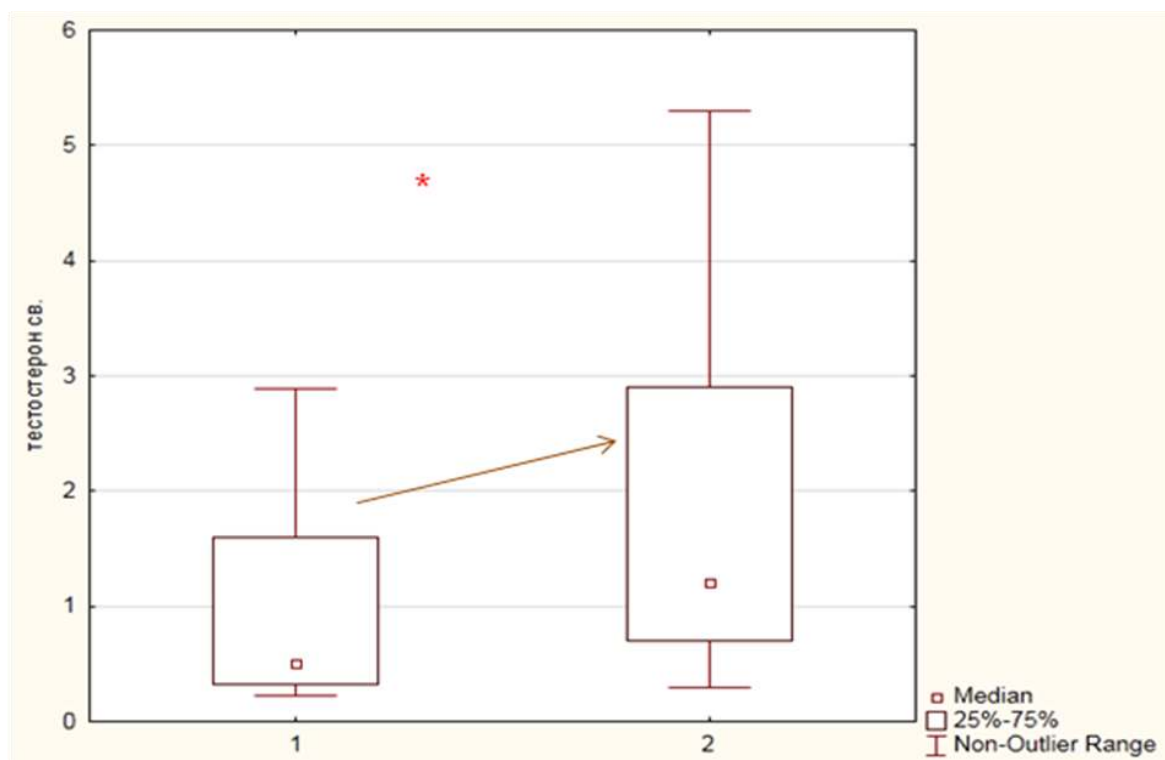


Рис. 4 - Уровень тестостерона в сыворотке крови женщин с генитальным туберкулезом (1) и группы сравнения (2)

Таким образом, выявленные особенности гормонального статуса у женщин с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом характеризуются статически значимым снижением уровня эстрадиола, прогестерона и свободного тестостерона в сыворотке крови в сравнении с женщинами у которых генитальный туберкулез не был верифицирован. Данные изменения являются основой для нарушений менструальной функции у 89,1% пациенток группы с генитальным туберкулезом (дисменорею диагностировали у 46,7%, олигоменорею у 11,9%, меноррагии у 20,7%, гипоменструальный синдром зафиксирован у 9,8%), ановуляторных циклов и недостаточности лютеиновой фазы у 57%.

Своевременное выявление снижения уровня яичниковых гормонов у женщин с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом позволит рационально и эффективно проводить коррекцию гипогонадизма.

Значимое снижение уровня яичниковых гормонов прогестерона, эстрадиола, тестостерона у женщин с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом в сравнении с женщинами у которых генитальный туберкулез не был верифицирован, позволит своевременно рационально и эффективно проводить коррекцию гипогонадизма.

ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН У ЖЕНЩИН, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

4.1. Факторы риска репродуктивных нарушений у женщин с генитальным туберкулезом

По данным Всемирной организации здравоохранения, состояние здоровья населения на 50 % определяется образом жизни, 20 % отводится влиянию среды обитания, 20 % связано с биологическими факторами и наследственностью, около 10% - с качеством медицинской помощи. Современную научную основу предупреждения развития заболеваний составляет концепция факторов риска. Факторы риска - элементы социальной и природной среды, особенности поведения людей, состояние внутренних систем организма, которые в определенных условиях могут привести к возникновению и развитию донозологических состояний и заболеваний. Согласно концепции факторов риска существуют три стратегии профилактики: популяционная, стратегия высокого риска и вторичная профилактика (Action Plan for the Global Strategy for the Prevention 2008-2013). Популяционная стратегия направлена на население в целом. Она включает мотивацию к здоровому образу жизни, повышение уровня медицинской информированности населения и формирование у граждан ответственного отношения к своему здоровью. Важнейшим обстоятельством успешности популяционной стратегии является создание условий для ее реализации на основе вовлечения в этот процесс законодательных, государственных, экономических и общественных механизмов. Популяционная стратегия имеет ключевое значение для снижения заболеваемости и смертности многих заболеваний.

Стратегия высокого риска фокусируется на выявлении в популяции лиц с высоким риском и проведении у них активных профилактических мероприятий, в том числе с помощью медицинских мер, включая

медикаментозные. Она, как и популяционная, направлена на предотвращение новых случаев заболеваний, т.е. первичную профилактику.

Факторы риска подразделяются на модифицируемые, к которым относятся поведенческие и социальные (курение, нерациональное питание, злоупотребление алкоголем, наркотизация, низкая физическая активность, стрессовые ситуации, плохие материально-бытовые условия, низкий культурный и образовательный уровень и др.), медико-биологические (беременность, роды, ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, эндокринные нарушения, длительный приём гормонов и цитостатиков), патофизиологические, патобиохимические. Отдельную группу составляют немодифицируемые факторы риска: пол, возраст, генетическая предрасположенность (Горшунова Н.К., 2009).

Нами проанализированы социально-экономические и медико-биологические факторы риска репродуктивных нарушений, ассоциированных с генитальным туберкулезом.

Относительный риск (ОР) – это отношение частоты исходов среди исследуемых, на которых оказывал влияние изучаемый фактор, к частоте исходов среди исследуемых, не подвергавшихся влиянию этого фактора. ОР используется для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска. Доверительный интервал (ДИ) принимался 95%, т.е. диапазон значений, внутри которого (с вероятностью 95%) лежат истинные значения (изучаемого показателя) всей группы пациентов. Оцениваются значения границ 95% доверительного интервала. Если оба значения - нижней и верхней границы находятся по одну сторону от 1, или, другими словами, доверительный интервал не включает 1, то делается вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки $p < 0,05$. Если нижняя граница 95% ДИ меньше 1, а верхняя - больше, то делается вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода, независимо от величины показателя ОР ($p > 0,05$) (Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., 2012).

Анализ социально-экономических факторов (таблица 12) выявил высокий относительный риск заболеваемости генитальным туберкулезом среди студенток (OR = 2,09 ДИ = 1,3–2,7). В исследуемой выборке уровень заболеваемости генитальным туберкулезом у студенток был в 2 раза выше, чем в контрольной группе.

Таблица 12 - Социально-экономические факторы и показатели риска заболевания генитальным туберкулезом

Социально-экономические факторы	Относительный риск	Доверительный интервал 95%
социальное положение		
служащие	0,96	0,70 - 1,3
рабочие специальности	1,12	0,76 - 1,65
студентки	1,89*	1,33 - 2,68*
домохозяйки	0,81	0,51 - 1,29
возрастная структура		
активный репродуктивный возраст	0,85	0,62 - 1,15
уровень образования		
высшее образование	1,09	0,89- 1,48
средне-специальное	0,79	0,55 - 1,14
среднее	1,13	0,71 - 1,81
экологические факторы		
проживание в городе	1,40	0,86 - 2,29
проживание в селе	0,71	0,43 - 1,16

*Статистическая значимость $p < 0,05$

Принадлежность к определенной возрастной группе (активный репродуктивный возраст), уровень образования и место проживания (город или сельская местность), социальная группа не выявили статистическую значимость этих факторов, как факторов риска репродуктивных нарушений, ассоциированных с генитальным туберкулезом. В группе с генитальным туберкулезом было 80 (87%) городских жителей и 12 (13%) из сельской местности. В группе сравнения также большее число женщин проживали в городе 91 (79%), жительницами сельской местности являлись 24 (21%) женщин. Относительный риск у городских жительниц составил 1,4.

Мы ознакомились с жилищными условиями женщин репродуктивного возраста с выявленным генитальным туберкулезом и группы сравнения. Большинство респонденток имели отдельное жилье, около четверти – снимали жилье или проживали в общежитии.

Изучение анамнеза пациенток с генитальным туберкулезом показало, что высокий относительный риск генитального туберкулеза имеют женщины с перенесенным туберкулезом легких $OR = 1,6$ 95% ДИ = 1,02 - 2,29. Контакт с бактериовыделителем микобактерий туберкулеза $OR = 1,85$ 95% ДИ = 1,03–3,34, а также вираж туберкулиновых проб в детстве ($OR = 2,08$ 95% ДИ = 1,06–4,06) являлись значимыми факторами, влияющими на уровень заболеваемости генитальным туберкулезом, табл. 13.

Таблица 13 - Медико-биологические факторы и показатели риска репродуктивных нарушений, ассоциированных с генитальным туберкулезом

Медико-биологические факторы	Относительный риск	Доверительный интервал 95%
Фтизиатрический анамнез		
Контакт с бактериовыделителем микобактерии туберкулеза	1,85*	1,03 - 3,34*
Наличие в анамнезе виража туберкулиновых проб	2,08*	1,06 - 4,06 *
Туберкулез легких в анамнезе	1,60*	1,02 - 2,29*
Позднее менархе		
15 лет и старше	1,06	0,71 - 1,58
Репродуктивный анамнез		
Невынашивание беременности	0,92	0,58 - 1,46
Медицинский аборт	1,21	0,89 - 1,64
Эктопическая беременность	0,92	0,61 - 1,37
Неудачи ЭКО	5,3*	1,1, - 2,59*
Сопутствующие гинекологические заболевания		
Хр. сальпингоофорит	0,97	0,71 - 1,33
Эндометриоз	1,30	0,89 - 1,89
Бесплодие первичное	0,98	0,69 - 1,39
Бесплодие вторичное	1,02	0,72 - 1,44
ИППП		
Трихомониаз	0,79	0,56 - 1,12
Хламидиоз	1,04	0,75 - 1,45

ЦМВИ, ВПГ 1,2 типа	2,3*	1,1 - 4,5*
Моноинфекция	0,58	0,38 - 0,88
Микст инфекция	1,9*	1,08 - 3,3*
Нарушения менструальной функции		
Олигоменорея	1,1	0,63 - 1,9
Дисменорея	0,84	0,62 - 1,15
Гипоменорея	1,07	0,65 - 1,76
Меноррагии	0,79	0,53 - 1,17
Симптомы интоксикации		
Субфебрилитет	1,92*	1,47 - 2,53*
Патологическая слабость, потливость	2,45*	1,81 - 3,27*
Снижение веса	1,60*	1,20 - 2,15*
Увеличение паховых лимфоузлов	1,35	0,94 - 1,94
Гистеросальпингография		
Сегментация маточных труб по типу «бус», «четок»	1,95*	1,1 - 3,4*
Перенесенные соматические заболевания		
Заболевания дыхательной системы	0,98	0,72 - 1,33
Вирусные гепатиты	0,99	0,62 - 1,58
Инфекции мочевыводящих путей (перенесенные заболевания хронический пиелонефрит N11.0 или хронический цистит N30.1)	1,11	0,81 - 1,52

*Статистическая значимость $p < 0,05$ (95% CI)

Женщины с симптомами интоксикации имели высокий относительный риск заболеваемости генитальным туберкулезом: субфебрилитет (OR = 1,92 95% ДИ = 1,47 - 2,53), патологическая слабость, потливость (OR = 2,45 95% ДИ = 1,81 - 3,27), снижение веса (OR = 1,60 95% ДИ = 1,20 - 2,15).

Фактором риска для женщин с репродуктивными нарушениями для генитального туберкулеза является неудачная попытка ЭКО в анамнезе (OR = 5,3 95% ДИ = 1,1 - 2,59). Выявлен высокий относительный риск у женщин с выявленными вирусными инфекциями - ЦМВИ и ВПГ 1,2 типа (OR = 2,3 95% ДИ = 1,1- 4,5), также высокий риск генитального туберкулеза ассоциирован с наличием микст-инфекции (OR = 1,9 95% ДИ = 1,08- 3,3). Высокий относительный риск имеют пациентки с сегментированными маточными трубами по типу «четок» на снимках гистеросальпингографии (OR = 1,95 95% ДИ = 1,1-3,4).

Таким образом, основными значимыми факторами относительного риска генитального туберкулеза у женщин с репродуктивными нарушениями явились принадлежность к социальной группе «Студентки», факт контактирования с больным туберкулезом, наличие в анамнезе выража туберкулиновых проб, наличие симптомов интоксикации (длительный субфебрилитет, патологическая слабость, потливость, снижение веса, увеличение паховых лимфатических узлов); неудачные попытки ЭКО в анамнезе, наличие сопутствующей вирусной инфекции (ЦМВИ, ВПГ 1,2 типа) и микст - инфекции, сегментация маточных труб по типу «бус» и «четок» на снимках ГСГ.

4.2. Диагностика и прогноз репродуктивных нарушений у женщин с генитальным туберкулезом

Для исследования связи наличия генитального туберкулеза с рядом прогностических и диагностических признаков был проведен метод нелинейного регрессионного анализа – логистическая регрессия (Реброва О.Ю., 2002; Плавинский С.Л., 2005, Халафян А.А., 2008). В качестве зависимой переменной был взят бинарный признак наличия/отсутствия генитального туберкулеза. Были построены две модели логистической регрессии.

После проведения многофакторного анализа в модель логистической регрессии, основанной на клиничко-анамнестических данных, в качестве значимых прогностических и диагностических признаков вошли следующие параметры:

1. анамнестические данные:

- наличие туберкулеза легких в анамнезе,
- контакт с больным туберкулезом в анамнезе,
- вираж туберкулиновых проб;
- социальная группа «студентки»

2. клинические данные:

- длительный субфебрилитет;
- увеличение паховых лимфатических узлов;
- снижение веса.

В качестве зависимых признаков для создания модели логистической регрессии, основанной на лабораторных и рентгенологических методах диагностики, отобраны следующие параметры:

1. лабораторные методы диагностики:
 - Диаскинтест,
 - Проба Коха,
 - Метод иммуноферментного анализа
 - Метод лазерной флюоресценции
2. гормоны крови:
 - прогестерон
 - эстрадиол
 - тестостерон
3. данные гистеросальпингографии:
 - непроходимость маточных труб с сегментацией по типу «бус», «четок»;

Предварительно проведен анализ таблиц сопряженности для бинарных признаков и корреляционный анализ для непрерывных величин, чтобы провести проверку независимости друг от друга прогностических и диагностических признаков. В качестве результата была получена модель логистической регрессии (приложение/таблица): со значением $p=0,0000$ для модели в целом.

Метод логистической регрессии позволяет оценивать параметры уравнения регрессии, с помощью которого производится прогноз вероятности принадлежности конкретного объекта к тому или иному состоянию. Состояние объекта описывается бинарным признаком. В качестве признаков предикторов выступают номинальные, ранговые или же количественные признаки. Метод был использован для прогноза вероятности

принадлежности женщин с репродуктивными нарушениями к группам больных генитальным туберкулезом и без генитального туберкулеза (то есть к контрольной группе).

Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной статистики Вальда χ^2 (Wald Chi-Square) а также величиной стандартизованного коэффициента регрессии (Standartized Estimate). Вероятность отнесения отдельного пациента к первой градации вычисляли исходя из уравнения регрессии, которое в общем случае имеет следующий вид:

$$p = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_k * X_k)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_k * X_k)}$$

где β_i - коэффициенты регрессии для предикторов X_i .

Величину β_0 принято называть свободным членом (INTERCEPT).

На первом этапе нами была создана модель логистической регрессии I варианта, основанная на клинико-anamnestических данных. Уровень правильной классификации составляет 80%.

$$\beta = -0,91 + 1,5 \times Z_1 - 1,0 \times Z_2 - 0,7 \times Z_3 + 0,4 \times Z_4 - 0,1 \times Z_5 + 1,3 \times Z_6 + 1,7 \times Z_7$$

$$\text{Критерий } \chi^2 = 32,934 \quad p = 0,0003$$

где $-0,91$ свободный член;

Z_1 – субфебрилитет (0 - нет, 1 - есть субфебрильная температура);

Z_2 – снижение веса (0 – нет, 1 – есть снижение веса);

Z_3 – увеличение паховых лимфатических узлов (0-не пальпируются, 1 – пальпируются);

Z_4 –социальная группа «студентки» (0- остальные социальные группы, 1- студентки);

Z_5 – контакт с больным туберкулезом (0 – нет, 1 – был контакт);

Z_6 – вираж туберкулиновых проб (0 –нет, 1 – был вираж);

Z_7 – наличие туберкулеза легких в анамнезе (0 – нет, 1 – туберкулез в анамнезе.)

В данной модели распределение предикторов по значимости произошло следующим образом:

Z ₄ – студентки	2,12
Z ₁ – субфебрилитет	1,48
Z ₇ – наличие туберкулеза легких в анамнезе	0,89
Z ₆ – вираж туберкулиновых проб	0,85
Z ₃ – увеличение паховых лимфоузлов	0,84
Z ₂ – снижение веса	0,78
Z ₅ – контакт с больным туберкулезом	0,69

Таким образом, в данной модели прогноза и диагностики генитального туберкулеза у женщин с репродуктивными нарушениями наибольшую значимость имеет социальный статус «студентки», субфебрилитет, перенесенный туберкулез легких в анамнезе и наличие виража туберкулиновых проб.

Уровень правильной классификации II варианта модели логистической регрессии, в которую вошли лабораторные и рентгенологические показатели составил 90%.

Выражение для вычисления показателя экспоненты для уравнения регрессии представлено ниже:

$$\beta = -1,6 - 6,2 \times X_1 + 8 \times X_2 + 2,4 \times X_3 + 4,3 \times X_4 - 0,04 \times X_5 - 0,07 \times X_6 - 0,06 \times X_7 - 3,19 \times X_8$$

$$\text{Критерий } \chi^2 = 53,832 \quad p = 0,00000$$

где -1,6 – свободный член;

X₁ – метод ЛФ (0 – норма, 1 – высокая вероятность туберкулеза)

X₂ – метод ИФА (0 – норма, 1 – высокая вероятность туберкулеза);

X₃ – проба Коха (0- отрицательно, 1 – положительно);

X₄ – диаскинтест (0- отрицательно, 1 – положительно);

X₅ – тестостерон (0 – норма, 1 – выше нормативных показателей)

X₆ – эстрадиол (0 – норма, 1 – ниже нормативных показателей)

X₇ – прогестерон (0 – норма, 1 – ниже нормативных показателей)

X_8 – деформация маточных труб по типу «бус» (0 – нет, 1 – выявлены сегментированные по типу «бус» маточные трубы)

Значение « β » вычисляется как сумма произведений коэффициентов на значения соответствующих признаков. Вероятность отнесения обследуемой к первой градации признака (в данном случае к группе здоровых) или «PRED1» вычисляется по формуле:

$$PRED1 = \frac{EXP(\beta)}{1 + EXP(\beta)},$$

Вероятность ее отнесения ко второй градации (больные генитальным туберкулезом) вычисляется:

$$PRED2 = 1 - PRED1$$

Когда вероятность P1 более 0,5, обследуемый относится к первой градации (в данном случае – к здоровым).

Для сопоставления между собой предикторов по силе их влияния на прогнозируемый признак (принадлежность к группе больных с генитальным туберкулезом или контроля) используется стандартизованный коэффициент регрессии (Standartized Estimate) - чем больше абсолютное значение этой статистики (параметра), тем сильнее он влияет на зависимый признак, в нашем случае - на вероятность принадлежности к группе больных или здоровых.

В представленной выше диагностической модели предикторы распределились по значимости следующим образом (по мере уменьшения значимости с учетом стандартизованного коэффициента регрессии):

X_2 – метод ИФА	8
X_1 – метод ЛФ	6,2
X_4 – диаскинтест	4,3
X_8 – деформация маточных труб по типу «бус»	3,19
X_3 – проба Коха	2,42
X_6 – эстрадиол	0,07
X_7 – прогестерон	0,06
X_5 – тестостерон	0,04

Таким образом, в данной математической модели диагностики репродуктивных нарушений у женщин, ассоциированных с генитальным

туберкулезом, значимость имели иммуноферментный анализ на антимикобактериальные антитела, метод лазерной флюоресценции, диаскинтест, сегментированные маточные трубы по типу «бус» (ГСГ), снижение уровня прогестерона, эстрадиола и тестостерона в сыворотке крови.

Пример 1.

Обследована женщина 32 лет, номер карты 5. Жительница г.Улан-Удэ, бухгалтер. Жалобы на периодические боли внизу живота, слабость, потливость, снижение веса, отсутствие беременности в течении 7 лет.

Anamnesis morbi: В течение 7 лет при регулярной половой жизни без контрацепции беременность не наступала. Супруг обследован – фертилен. Беспокоили частые воспалительные процессы придатков матки с 23 лет – 2-3р/год. Лечение с незначительным улучшением. Гистеросальпингография в женской консультации не проводилась. В марте 2012года выявлены двусторонние гидросальпинксы, спаечный процесс в малом тазу. Проведено оперативное лечение (эндоскопическая сальпингостомия, разведение спаек). Проведено 2 курса стимуляции овуляции без эффекта. Направлена на ЭКО.

В июне 2012г. повторно на УЗИ органов малого таза выявлены двусторонние гидросальпинксы, проведено оперативное лечение – двусторонняя тубэктомия. Биопсия правого яичника. Рассечение спаек. (ПГИ – хр. туберкулезной сальпингит, гидросальпинксы (обнаружены гигантские многоядерные клетки Пирогова-Ланганса). В яичнике – гранулематозное воспаление с центральным казеозным некрозом). Гистероскопия с биопсией – выявлены множественные нити фибрина (ПГИ – гипопластичный эндометрий).

Anamnesis vitae: Перенесенные заболевания: в детстве — ОРВИ, пневмония в 13 лет. Пробы Манту в детстве – в норме. Контакт с туберкулезом - отрицает. ФЛГ ежегодно - без патологии. Гинекологический анамнез: Менархе с 15 лет, по 5 дней, через 28 день, регулярные, болезненные, умеренные. Половая жизнь с 18 лет. Замужем, брак

регистрован. Беременностей — 0. Гинекологические заболевания: Хр. сальпингоофорит с частыми обострениями 2-3раза в год. Хламидиоз. Уреплазмоз. Трихомониаз (пролечено совместно). Хр. цервицит.

Применяем модель логистической регрессии I варианта, основанную на клинико-anamнестических данных:

$$\beta = -0,91 + 1,5 \times 0 - 1,0 \times 1 - 0,7 \times 0 + 0,4 \times 0 - 0,1 \times 0 + 1,3 \times 0 + 1,7 \times 0 = -1,91$$

Вероятность отнесения обследованной к первой градации признака (здоровые) вычисляется по формуле $(EXP(\beta))/(1+EXP(\beta))$. Значение экспоненты определяется с помощью статистического пакета программы Microsoft Excell. В данном случае вероятность отнесения обследованной к первой градации признака $PRED1 = 0,128981$

Соответственно, вероятность ее отнесения ко второй градации (больные ГТ) $PRED2 = 1 - PRED1 = 0,871019$

Поскольку вероятность $PRED1$ менее 0,5, а вероятность $PRED2$ более 0,5, обследованная относится ко второй градации (больные ГТ).

Применяем модель диагностической логистической регрессии II варианта, в которую вошли лабораторные и рентгенологические показатели.

Выражение для вычисления показателя экспоненты:

$$\beta = -1,6 - 6,2 \times 1 + 8 \times 1 + 2,4 \times 1 + 4,3 \times 0 - 0,04 \times 1 - 0,07 \times 0 - 0,06 \times 1 - 3,19 \times 1 = -0,69$$

$$PRED1 = 0,334033$$

$$PRED2 = 1 - PRED1 = 0,665967$$

Поскольку вероятность $PRED1$ менее 0,5, а вероятность $PRED2$ более 0,5, обследованная относится ко второй градации (больные ГТ).

Пример 2.

Обследована женщина 28 лет, номер карты 162.

Жительница г.Улан-Удэ, преподаватель. Жалобы на отсутствие беременности в течении 3х лет, снижение веса на 4 кг, повышенная утомляемость.

Anamnesis morbi: В течение 3х лет при регулярной половой жизни без контрацепции беременность не наступала. Супруг обследован – фертилен. Обследована на ИППП – обнаружена гарднерелла (лечение проведено), носитель ВПГ 1,2 типа. Гормональное обследование - ФСГ 5,4 мЕД/мл 5 д.ц., ЛГ 3,8 мЕД/мл, пролактин 544 мЕД/мл (67-726), ТТГ 1,7 мЕД/мл, прогестерон 34нмоль/л на 22 д.ц.

Гистеросальпингография – цервикальный канал удлинен, матка треугольной формы. Маточная труба справа булавовидно расширена, проходима, правая маточная труба - проходима. УЗИ органов малого таза – Миоматозный узел 8 мм интерстициальный по задней стенке.

Anamnesis vitae: Перенесенные заболевания: в детстве — ОРВИ, хронический пиелонефрит, диффузное увеличение щитовидной железы. Пробы Манту в детстве – вираж туберкулиновых проб. Контакт с туберкулезом - отрицает. ФЛГ ежегодно - без патологии. Гинекологический анамнез: Менархе с 13 лет, по 5 дней, через 28 день, регулярные, болезненные, умеренные. Половая жизнь с 17 лет. Замужем, брак зарегистрирован. Беременностей — 1, роды – 0, искусственный аборт в 17 лет, без осложнений (со слов). Гинекологические заболевания: миома матки.

Применяем I вариант модели логистической регрессии, основанный на клинико-anamnestических данных:

Вычисляем значение $\beta = -0,91 + 1,5 \times 0 - 1,0 \times 1 - 0,7 \times 0 + 0,4 \times 0 - 0,1 \times 0 + 1,3 \times 1 + 1,7 \times 0 = 0,39$

$PRED1 = 0,596283$

$PRED2 = 1 - PRED1 = 0,403717$

Поскольку вероятность PRED1 более 0,5, а вероятность PRED2 менее 0,5, обследованная относится к первой градации (здоровые).

Пример 3.

Обследована девушка 27 лет, номер карты 15.

Жительница г.Улан-Удэ, повар-кондитер. Жалобы на периодические боли внизу живота, выделения из половых путей, слабость, потливость, отсутствие беременности в течении 6 лет.

Anamnesis morbi: В течение 6 лет при регулярной половой жизни без контрацепции беременность не наступала. Супруг обследован – фертильность не нарушена. Беспокоили частые воспалительные процессы придатков матки с 22 лет – 2-4р/год. Лечение с незначительным улучшением. Обследована на ИППП – обнаружены трихомонады, гарднерелла (лечение проведено), носитель ЦМВИ, ВПГ 1,2 типа. Гистеросальпингография – цервикальный канал удлиннен, матка треугольной формы. Маточная труба слева глубокосегментирована по типу «четок», не проходима, правая маточная труба - проходима. УЗИ органов малого таза – признаки хронического сальпингоофорита.

Anamnesis vitae: Перенесенные заболевания: в детстве — ОРВИ, хронический бронхит. Пробы Манту в детстве – вираж туберкулиновых проб. Контакт с туберкулезом - в 19 лет туберкулез легких выявлен у одноклассника. ФЛГ ежегодно - без патологии. Гинекологический анамнез: Менархе с 13 лет, по 5 дней, через 28 день, регулярные, болезненные, умеренные. Половая жизнь с 17 лет. Замужем, брак зарегистрирован. Беременностей — 0. Гинекологические заболевания: Хр. сальпингоофорит с частыми обострениями 2-4раза в год. Трихомониаз (пролечено совместно).

Гистероскопия с биопсией – воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, очаговый фиброз стромы (ПГИ – хронический эндометрит). Гормональное обследование - ФСГ 8,4 мЕД/мл 5 д.ц., ЛГ 2,8 мЕД/мл, пролактин 711 мЕД/мл (67-726), ТТГ 1,7 мЕД/мл, прогестерон 1,4нмоль/л на 22 д.ц.

Применяем I вариант модели логистической регрессии, основанный на клиничко-анамнестических данных:

Вычисляем значение $\beta = -0,91 + 1,5 \times 0 - 1,0 \times 1 - 0,7 \times 0 + 0,4 \times 0 - 0,1 \times 1 + 1,3 \times 1 + 1,7 \times 0 = -0,71$

$$\text{PRED1} = 0,329599$$

$$\text{PRED2} = 1 - \text{PRED1} = 0,670401$$

Поскольку вероятность PRED1 менее 0,5, а вероятность PRED2 более 0,5, обследованная относится ко второй градации (больные).

Применяем II вариант модели диагностической логистической регрессии, в которую вошли лабораторные и рентгенологические показатели.

Выражение для вычисления показателя экспоненты:

$$\beta = -1,6 - 6,2 \times 0 + 8 \times 0 + 2,4 \times 0 + 4,3 \times 0 - 0,04 \times 0 - 0,07 \times 0 - 0,06 \times 1 - 3,19 \times 0 = -1,66$$

$$\text{PRED1} = 0,159762$$

$$\text{PRED2} = 1 - \text{PRED1} = 0,84023$$

Поскольку вероятность PRED1 менее 0,5, а вероятность PRED2 более 0,5, обследованная относится ко второй градации (больные ГТ).

На основании вышеизложенного можно сделать заключение о том, что метод логистической регрессии на основании клинико-anamnestических, лабораторных и рентгенологических данных позволяет прогнозировать развитие генитального туберкулеза у женщин с репродуктивными нарушениями. Уровень диагностики генитального туберкулеза у женщин с репродуктивными нарушениями при использовании уравнений логистической регрессии I варианта составляет 80%. При применении уравнений логистической регрессии II варианта составляет – 90%. Таким образом, использование уравнений логистической регрессии позволит специалистам отнести обследуемых пациенток с репродуктивными нарушениями к группам здоровых или больных туберкулезом половых органов, а также поможет при формировании групп риска развития данной патологии на доклиническом этапе прогнозирования туберкулеза половых органов.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

С 2011 г. по 2015 г. на базах ЛПУ № 6 и № 4 г. Улан-Удэ проведено операционное исследование. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, операционное исследование включает несколько этапов: выбор стратегии или программы, проведение пре-теста для оценки исходного состояния проблемы, интервенцию и посттест для оценки эффективности внедрения.

Дизайн операционного исследования

Претест. Проведен анализ заболеваемости туберкулезом женских половых органов за 2011 г. в женских консультациях ГАУЗ «Городская поликлиника № 6» и ГБУЗ «Городская поликлиника № 4».

По данным отчетной документации ГБУЗ РКПТД г. Улан-Удэ в 2011г. генитальный туберкулез не был выявлен в женской консультации городской поликлиники № 4, в женской консультации № 6 – 2 случая (0,2 на 100 000 населения).

Интервенция. Проведено обучение врачей акушеров - гинекологов, амбулаторных приемов женской консультации ГАУЗ «Городская поликлиника № 6» и внедрение предложенного алгоритма в профилактическую работу по отбору женщин из групп риска генитального туберкулеза с последующей маршрутизацией в ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер им. Г.Д. Дугаровой» г. Улан-Удэ с начала февраля 2012 г.

Посттест. Проведена оценка заболеваемости генитального туберкулеза после интервенции в контрольном и экспериментальном ЛПУ (2015г.) В экспериментальном ЛПУ заболеваемость генитальным туберкулезом составила 0,5 на 100 000 населения, в контрольной женской консультации осталась на прежнем уровне, соответственно нулевой.

Метод выбора единиц. Было выбрано два ЛПУ ГБУЗ «Городская поликлиника № 4» (контрольное) и ГАУЗ «Городская поликлиника № 6» (экспериментальное), территориально расположенные в Железнодорожном районе и п. Восточный г. Улан-Удэ соответственно. Внедрение было проведено в феврале 2012 г.

Оба лечебно-профилактических учреждения были сопоставимы по количеству обслуживаемого населения на 2011 год, соответственно 38 484 женщин прикреплено к ГАУЗ «Городская поликлиника №6» и 30837 женщин к ГБУЗ «Городская поликлиника №4». Количество женщин фертильного возраста составляло в 2011 году 20 779 и 18 224 человек, соответственно в каждом учреждении (таблица 14).

В ГАУЗ «Городская поликлиника № 6» на диспансерном учете в 2011 г. состояло 489 женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, 497 женщин - с нарушениями менструальной функции, 121 – с эндометриозом, 71 – с женским бесплодием, 11 - с невынашиванием беременности

В ГБУЗ «Городская поликлиника № 4» на диспансерном учете в 2011 г. состояло 490 женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, 323 женщины - с нарушениями менструальной функции, 121 – с эндометриозом, 39 – с женским бесплодием, 30 - с невынашиванием беременности.

Таблица 14 - Характеристика лечебно-профилактических учреждений г.Улан-Удэ

	ГБУЗ «Городская поликлиника № 4» (контрольное ЛПУ)	ГАУЗ «Городская поликлиника № 6» (экспериментальное ЛПУ)
Всего женского населения	30837	38484
Женщин фертильного возраста	18224	24779
Кол-во обращений по поводу гинекологических	8830	11019

заболеваний/год		
-----------------	--	--

Метод интервенции заключался во внедрении в работу ГАУЗ «Городская поликлиника № 6» нового перечня со сформированными нами критериями включения в группу риска генитального туберкулеза у женщин с репродуктивными нарушениями и методологической работе с врачами акушерами-гинекологами.

На основании анализа литературных данных в т.ч. методических рекомендаций «Организация выявления больных туберкулезом в амбулаторно-поликлинических и больничных учреждениях», утвержденных Минздравом РФ 20 июля 2007 г. №5589-РХ нами был сформирован новый расширенный перечень факторов риска для верификации туберкулеза женских половых органов:

1. Первичное бесплодие;
2. Вторичное бесплодие;
3. Хронические воспалительные заболевания матки, придатков матки с частыми обострениями (более 4-х эпизодов в год), не поддающиеся медикаментозному лечению (неэффективность антибактериальной, противовоспалительной терапии в течение 14 - 21 дня);
4. Хирургическое лечение воспалительных заболеваний матки, придатков матки в анамнезе и продолжающимся в настоящее время болевым синдромом и / или субфебрильной температурой;
5. Хроническая тазовая боль (неэффективность неспецифической, антибактериальной, противовоспалительной терапии);
6. Больные с опухолевидными образованиями в области придатков матки (особенно малоподвижными);
7. Женщины с половым инфантилизмом;
8. Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, гипоменореи, вторичной аменореи, аномальные маточные кровотечения, при не эффективности медикаментозной (в т.ч. гормональной) коррекции в течение 3 – 6 месяцев;

9. Наличие в анамнезе несостоявшегося выкидыша, самопроизвольного выкидыша, невынашивания беременности;
10. Внематочная беременность в анамнезе;
11. Неудачная попытка ЭКО в анамнезе;
12. Субфебрилитет неясного генеза (при исключении другой соматической патологии);
13. Девушки-подростки с выражением туберкулиновых проб в анамнезе, при наличии функциональных изменений со стороны половой сферы или нелокализованных абдоминальных болей
14. Женщины, репродуктивного возраста с туберкулезом любой локализации в анамнезе;
15. Женщины, мужья которых болеют туберкулезом мочеполовой сферы.

Предложенный нами расширенный перечень групп риска для верификации туберкулеза женских половых органов в сравнении с ранее обсуждаемыми методическими рекомендациями 2007 г. включает **дополнительные критерии:** наличие хронической тазовой боли, неудачные попытки ЭКО в анамнезе. Также в новом перечне нами уточняются сроки неэффективности лечения воспалительных процессов органов малого таза, типы нарушений менструального цикла, сроки неэффективности лечения этих нарушений.

С 2012 г. по 2014 г. ГАУЗ «Городская поликлиника №6» (экспериментальная) в результате внедрения алгоритма по формированию групп риска заболеваемости туберкулезом половых органов были выявлены женщины с высокой степенью риска. В результате углубленного обследования и диагностики внелегочного туберкулеза в условиях ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер им. Г.Д. Дугаровой» за период 2012-2014гг. выявлено 14 из 390 (3,6%) женщин с генитальным туберкулезом и репродуктивными нарушениями. Показатель заболеваемости туберкулезом женских половых органов составил 0,5 на 100 000 населения в 2014г. В контрольном ГБУЗ «Городская поликлиника

№4», не использующей алгоритм выявления факторов риска генитального туберкулеза, частота выявления туберкулеза половых органов осталась на прежнем, т.е. нулевом уровне.

Таким образом, внедрение расширенного перечня отбора в группу риска заболеваемости туберкулезом репродуктивных органов, в котором впервые даны критерии и сроки неэффективности лечения, позволят врачам амбулаторного звена своевременно направлять пациенток с репродуктивными нарушениями в специализированное лечебное учреждение. Что в свою очередь, позволит осуществить раннюю диагностику туберкулеза репродуктивных органов с проведением полного курса специфической противотуберкулезной терапии, что способствует возможности сохранения фертильности у такого контингента женщин.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Туберкулез по-прежнему является глобальной эпидемической проблемой за 2015 г. в мире зарегистрировано 10,4 млн. случаев этого заболевания. Среди всех вновь выявленных 800 тыс. наблюдений туберкулеза приходится на его внелегочные локализации (Туберкулез в РФ, 2015, WHO, 2016). Проблема ВЛТ в России в последние годы чрезвычайно актуальна в связи с прогнозируемым ростом показателей заболеваемости туберкулезом экстраторакальных локализаций и несоответствием ее официальным показателям (Мушкин А.Ю., Белиловский Е.М., 2013).

Туберкулез женских половых органов является редким и трудно диагностируемым заболеванием, встречается в 3,2-3,5 случаев на 100 тыс. населения (Крайненко Е.В., 2002, Кочорова М.Н., 2007, Мордык А.В., 2015). Генитальный туберкулез составил 25% от мочеполового, в структуре внелегочных форм заболевания поражение женских половых органов также занимает одно из основных мест и составляет 12,5–16% (Колачевская Е.Н., 1996, Васильев А.В., 2000, Кульчавеня Е.Н. и др., 2010, Aliyu M.H., 2004).

Регистрируемая заболеваемость внелегочным туберкулезом в РФ в 2015 г. составила 1,8 на 100 тыс. населения. В Республике Бурятия наиболее распространенными формами внелегочного туберкулеза является мочеполовой туберкулез, показатель в 2015 г. составил 1,2 на 100 000 населения. Показатель заболеваемости генитальным туберкулезом с 2012 по 2015 гг. составляет 1,3-1,2 на 100 000 населения, превышая уровень заболеваемости по РФ (0,5 на 100 000 нас.) в 2,2 раза.

По данным российских авторов, у 25–35,9% пациенток генитальный туберкулез диагностировался спустя 10–15 лет от момента возникновения, нередко являясь находкой во время операции (10–25%), что негативно отражалось на репродуктивной функции (Колачевская Е.Н., 1996, Кульчавеня Е.В., 2010, Каюкова С.И., 2012, Нигматулина Г.Т., 2012). У женщин с туберкулезом половых органов бесплодие выявляется от 60% до 96,6% (Жученко О.Г., 2003, Кочорова М.Н., 2007, Aliyu M.H. et al., 2004).

Доказано, что формирование групп риска среди женщин позволяет улучшить выявление туберкулезного процесса в несколько раз (Алимбекова О.А., 1989; Рекель Ю.И., 1991; Карпеев А.А., Капков Л.П., 1996). При активном выявлении женщин согласно новым предложенными нами критериям формирования групп риска генитальный туберкулез выявлен у 14,2% женщин с репродуктивными нарушениями.

Среди больных с хроническими воспалительными заболеваниями женских половых органов генитальный туберкулез диагностируется в 10-15%, а среди женщин с бесплодием достигает 15-25% случаев (Жученко О.Г., Степанова Т.В., Гулуа И.Р., 2001, Мордык А.В., Яковлева А.А., 2014). Зарубежные исследователи Mondal S.K. et al. (2009) утверждают, в структуре туберкулеза женских половых органов, туберкулез эндометрия составляет 55,8%, фаллопиевых труб – 23,5%, яичников – 14,7%, шейки матки – 5,8%. Согласно данным, Vanu J. et al. (2009) трубно-перитонеальный туберкулез составляет 36%.

При анализе основных жалоб и симптомов у женщин исследуемых групп выявлены статистически значимые различия: в группе с генитальным туберкулезом значимо больше зафиксирована субфебрильная температура тела у 28,3% пациенток против 8% в группе сравнения (χ^2 с поправкой Йейтца, $p=0,0002$), патологическая слабость утомляемость и потливость 58,7% против 19,5% (χ^2 $p=0,000$); снижение веса 40,2% и 21% пациенток в группе сравнения (χ^2 , $p=0,002$); увеличение паховых лимфатических узлов 25% против 11% соответственно (χ^2 , $p=0,01$).

По данным нашего исследования перечисленные клинические симптомы являются наиболее распространенными у женщин с генитальным туберкулезом, что совпадает с данными отечественных исследователей (Колачевская Е.Н., 1998, Кочорова М.Н., 2007, Каюкова С.И., 2012, Нигматулина Г.Т., 2012, Яковлева А.А., 2014). В то же время, согласно данным зарубежных авторов, более частыми являются жалобы на нарушение

менструального цикла, галакторею, диспареунию (Rozati R, Roopa S., 2006, Khanna A, Agrawal A., 2011).

Основной причиной обращений к врачу-гинекологу изучаемых пациенток обеих групп было бесплодие - 82%. При оценке анамнестических данных первичное и вторичное бесплодие наблюдалось одинаково часто у пациенток исследуемых групп ($P\chi^2 > 0,05$). Первичное бесплодие выявлено у 31,5% женщин с подтвержденным туберкулезом половых органов. Вторичное бесплодие диагностировано у 51% женщин с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом. В группе сравнения доля первичного бесплодия составила 32,2%, вторичного бесплодия – 50%. При углубленном исследовании причин бесплодия в браке чаще всего диагностировано женское бесплодие трубно-перитонеального происхождения (N 97.1).

По результатам нашего исследования при распределении пациенток по группам фертильности не было установлено преобладание первичного бесплодия среди женщин с генитальным туберкулезом и репродуктивными нарушениями, полученные результаты сопоставимы с данными зарубежных и отечественных исследователей (Khanna A, Agrawal A., 2011, Яковлева А.А., Мордык А.В., 2012). В тоже время согласно результатам Е.Н Колачевская (1998), М.Н. Кочорова (2007) среди пациенток с генитальным туберкулезом преобладает первичное бесплодие.

Сравнение продолжительности периода бесплодия у женщин основной группы и группы сравнения не выявило различий по длительности бесплодия (5 и более лет) среди пациенток с генитальным туберкулезом – 48% и 39,7% в группе сравнения ($P\chi^2 > 0,05$). Продолжительность бесплодия 3-5 лет – выявлена в основной группе у 28,6% и 22% группы сравнения ($P\chi^2 > 0,05$). Длительность бесплодия 1-2 года статистически значимо больше выявлена в группе сравнения 38% женщин против 23,7% группы с генитальным туберкулезом, (z-критерий, $p=0,03$). При этом в группе пациенток с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом статистически

значимо преобладает длительность бесплодия (5 и более лет) – 48% пациенток против 28,6% женщин с бесплодием продолжительностью от 3 до 5 лет (z-критерий, $p=0,01$) и против 23,7% пациенток с бесплодием 1-2 года (z-критерий, $p=0,001$).

Согласно результатам исследования, среди пациенток основной группы 42% проходили стационарное и амбулаторное лечение при отсутствии должного эффекта по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза. В своих работах Нигматулина Г.Г. и соавт. (2011) отмечают характерную для больных туберкулезом гениталий особенность анамнеза – длительное неэффективное лечение по поводу ВЗОМТ, бесплодие и болевой синдром.

Согласно исследованиям О.Г. Жученко, Т.В. Степанова, И.Р. Гулуа (2001), А.Е. Грабарник, З.А. Зангиева (2014) при туберкулезе любой локализации имеются нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, способствующие различным нарушениям менструальной функции и возникновению ряда гормонозависимых процессов. Так, нерегулярные менструации у больных с генитальным туберкулезом выявлены у 51%, гипоменорея - у 27,6% и вторичная аменорея – 8,1% случаев. По данным Е.В. Крайненко (2002) олигоменорея выявлена у 12,5% женщин с ГТ, дисменорея - у 18,8% пациенток.

Нарушение менструальной функции отмечали 82 (89,1%) пациентки с генитальным туберкулезом, в группе сравнения различные отклонения менструального цикла были отмечены у 113 (90,4%) женщин. Нарушения менструальной функции по типу олигоменореи были характерны для женщин с генитальным туберкулезом 11,9% против 6,1% группы сравнения, однако без статистически значимых различий ($P\chi^2 > 0,05$). Дисменореей диагностировали у 46,7% пациенток основной группы и 54,4% женщин группы сравнения, нарушения менструального цикла по типу меноррагии у 20,7% и 28,1% женщин соответственно, ($P\chi^2 > 0,05$). Гипоменструальный

синдром зафиксирован у 9,8% и 8,7% женщин исследуемых групп соответственно.

При оценке гормонального статуса установлено статистически значимое снижение уровня прогестерона, эстрадиола и свободного тестостерона в сыворотке крови у женщин с бесплодием и генитальным туберкулезом в сравнении с пациентками с неверифицированным генитальным туберкулезом, а именно: свободный тестостерон 0,85 (0,37; 2,2) пг/мл против 1,85 (1,2; 2,75) пг/мл (критерий Манна-Уитни, $p_u=0,01$), эстрадиол 45 (24,5; 66,4) пг/мл против 58 (45; 69,3) пг/мл (критерий Манна-Уитни, $p_u=0,04$); прогестерон 21,8 (14,2; 42,0) нмоль/л, против 39,2 (23,0; 54,3) (критерий Манна-Уитни, $p_u=0,01$).

Данные изменения являются основой для нарушений менструальной функции у 89,1% пациенток группы с генитальным туберкулезом (дисменорею диагностировали у 46,7%, олигоменорею у 11,9%, меноррагии у 20,7%, гипоменструальный синдром зафиксирован у 9,8%), ановуляторных циклов и недостаточности лютеиновой фазы у 57%. Своевременное выявление снижения уровня яичниковых гормонов у женщин с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом позволит рационально и эффективно проводить коррекцию гипогонадизма.

Известно, что наружный эндометриоз и генитальный туберкулез могут протекать скрыто, без специфических симптомов, и поэтому часто диагностируются поздно, в результате чего формируются грубые анатомические нарушения половых органов, что приводит к снижению или потере фертильности (Кульчавеня Е.В. с соавт., 2010, Яковлева А.А., Мордык А.В., 2012, Шестакова И.Г., Ипастова И.Д., 2014).

Для оценки клинических проявлений генитального туберкулеза в сочетании с наружным генитальным эндометриозом нами проанализированы 171 женщина из группы риска генитального туберкулеза с трубно-перитонеальным бесплодием, подвергавшихся лапароскопии. Характерным клиническим признаком наружного генитального эндометриоза у женщин с

трубно-перитонеальным бесплодием был болевой синдром. Также наиболее частыми симптомами генитального эндометриоза по результатам ранжирования жалоб были дисменорея (54,5%), вздутие живота (45,4%), рецидивирующие абдоминальные боли (36,3%), частые обострения сальпингоофорита (27,3%). В меньшей степени пациентки отмечали субфебрилитет, увеличение и болезненность лимфатических узлов, диспареунию, хроническую усталость, патологическую утомляемость.

Клиническая картина генитального туберкулеза у женщин с бесплодием связана с общей интоксикацией организма, проявляющейся патологической слабостью, недомоганием, повышенной потливостью (62%), Для группы женщин с генитальным туберкулезом также были характерны дисменорея (52,4%), нарушение менструального цикла, частые обострения хронического сальпингоофорита (47,6%), периодические боли внизу живота (44,4%), длительный субфебрилитет (33,3%), снижение веса (42,8%), вздутие живота (23,8%), увеличение паховых лимфатических узлов (19%), снижение работоспособности.

Для женщин с генитальным туберкулезом в отличие от женщин с наружным генитальным туберкулезом была характерна патологическая слабость и утомляемость 62% против 9% (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,01$), статистически значимо чаще у пациенток с ГТ выявляли длительный субфебрилитет 33% против 0% в группе с НГЭ (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,04$); а также частые обострения воспалительных процессов придатков матки 47,6% против 9% (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,01$), соответственно.

Рентгенологическое исследование органов малого таза занимает одно из ведущих методов диагностики генитального туберкулеза, но нуждается в подкреплении иными методами (Колачевская Е.Н., 1996, Shahrzad G.H et al. 2009, Shah, Sannananja et al. 2015). При оценке результатов гистеросальпингографии выявлены специфические особенности рентгенологических картин матки и маточных труб у женщин с генитальным

туберкулезом: маточные трубы сегментированные по типу «бус», «четок» статистически значимо чаще были в группе с генитальным туберкулезом – 51,2% против 36% группы сравнения (χ^2 , $p=0,01$). Булавовидно расширенные маточные трубы были характерны для пациенток группы сравнения 8,8% против 2,2% пациенток основной группы (χ^2 , $p=0,04$).

Нами выявлена высокая частота ИППП у лиц из группы риска с репродуктивными нарушениями вне зависимости от наличия туберкулеза половых органов 81,6%. Моноинфекция статистически значимо больше выявлена у пациенток группы сравнения 45,3% против 24,3% в группе генитального туберкулеза (χ^2 $p=0,004$). Микст-инфекция статистически значимо чаще выявлена у пациенток основной группы 76% против 55% (χ^2 , $p=0,004$). Вирусную инфекцию (ЦМВИ и ВПГ 1,2 типа) значимо чаще выявляли у женщин с генитальным туберкулезом 28,3% против 14,78%, (χ^2 $p=0,01$).

Известно, что вирусные инфекции оказывает иммуносупрессивное действие, тем самым снижая резистентность к заражению бактериальной флорой (Savoldo B., 2002). Вирусы группы герпеса угнетают Т-клеточное звено иммунитета, снижая резистентность к инфицированию микобактерии туберкулеза (Хоменко А.Г., 1997). С другой стороны, инфицирование микобактерией туберкулеза приводит к иммуносупрессии организма, можно предположить, что это является благоприятным фактором для манифестации вирусной инфекции. Возможно установленное статистически значимое преобладание микст-инфекций (бактериально-вирусного сочетания) у пациенток с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом обусловлено вторичным иммуносупрессивным состоянием. Комплексное обследование пациенток с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом на сопутствующие бактериальные и вирусные инфекции поможет определить оптимальные схемы лечения.

Оценка факторов риска генитального туберкулеза показала, что основными социально-экономическими факторами оказывающими влияние явились условия проживания, социальное положение – студентки (OR = 2,09 95% ДИ = 1,3–2,7). Высокий относительный риск генитального туберкулеза имеют женщины с репродуктивными нарушениями и перенесенным туберкулезом легких (OR = 1,25 95% ДИ = 1,02 - 2,29), контактом с бактериовыделителем микобактерий туберкулеза (OR = 1,4 95% ДИ = 1,01–2,06), а также виражом туберкулиновых проб в детстве (OR = 1,6 95% ДИ = 1,01–2,5). Анализ фтизиатрического анамнеза пациенток с репродуктивными нарушениями показал, что контакт с выделителем микобактерий туберкулеза статистически значимо чаще имели женщины с верифицированным туберкулезом половых органов 39,1% против 26,1% женщин группы сравнения (χ^2 , $p=0,04356$). Так же вираж туберкулиновых проб в детстве был выявлен у 29,6% пациенток с генитальным туберкулезом, а в группе сравнения - 16,3%, (χ^2 , $p=0,02606$).

Женщины с симптомами интоксикации имели высокий относительный риск заболеваемости генитальным туберкулезом: субфебрилитет (OR = 1,92 95% ДИ: 1,47 - 2,53), патологическая слабость, потливость (OR = 2,45 95% ДИ: 1,81 - 3,27), снижение веса (OR = 1,60 95% ДИ: 1,20 - 2,15).

Фактором риска для женщин с репродуктивными нарушениями для генитального туберкулеза является неудачная попытка ЭКО в анамнезе (OR = 5,3 95% ДИ: 1,1 - 2,59). Выявлен высокий относительный риск у женщин с вирусными инфекциями - ЦМВИ и ВПГ 1,2 типа (OR = 2,3 95% ДИ: 1,1- 4,5), а также высокий относительный риск генитального туберкулеза имеют пациентки с репродуктивными нарушениями и сопутствующей микст-инфекцией (OR = 1,9 95% ДИ: 1,08–3,3). Высокий относительный риск имеют пациентки с сегментированными маточными трубами по типу «четок» на снимках гистеросальпингографии (OR = 1,95 95% ДИ: 1,1-3,4).

Таким образом, основными значимыми факторами относительного риска генитального туберкулеза у женщин с репродуктивными нарушениями

явились принадлежность к социальной группе «Студентки», факт контактирования с больным туберкулезом, наличие в анамнезе выража туберкулиновых проб, наличие симптомов интоксикации (длительный субфебрилитет, патологическая слабость, потливость, снижение веса, увеличение паховых лимфатических узлов); неудачные попытки ЭКО в анамнезе, наличие сопутствующей вирусной инфекции (ЦМВИ, ВПГ 1,2 типа) и микст - инфекции, сегментация маточных труб по типу «бус» и «четок» на снимках ГСГ.

Одним из приоритетных направлений в активном выявлении генитального туберкулеза является определение групп риска. Доказано, что формирование групп риска среди женщин позволяет улучшить выявление туберкулезного процесса в несколько раз (Алимбекова О.А., 1989; Рекель Ю.И., 1991; Карпеев А.А., Капков Л.П., 1996).

Предложенный нами расширенный перечень групп риска для верификации туберкулеза женских половых органов в сравнении с ранее обсуждаемыми методическими рекомендациями 2007 г. включает **дополнительные критерии:** наличие хронической тазовой боли, неудачные попытки ЭКО в анамнезе. Также в новом перечне нами уточняются сроки неэффективности лечения воспалительных процессов органов малого таза, типы нарушений менструального цикла, сроки неэффективности лечения этих нарушений.

Проведено операционное исследование в период с 2012-2015гг. на базе двух сопоставимых лечебно-профилактических учреждений г.Улан-Удэ для оценки эффективности ранней диагностики репродуктивных нарушений у женщин, ассоциированных с генитальным туберкулезом. Внедрение нового алгоритма активного выявления пациенток с факторами риска на амбулаторном этапе позволило выявить генитальный туберкулез у 3,6% женщин с репродуктивными нарушениями против нулевой диагностики без интервенционного вмешательства.

Заключение

Таким образом, внедрение расширенного перечня отбора в группу риска заболеваемости туберкулезом репродуктивных органов, в котором впервые даны критерии и сроки неэффективности лечения, позволят врачам амбулаторного звена своевременно направлять пациенток с репродуктивными нарушениями в специализированное лечебное учреждение. Ранняя диагностика туберкулеза репродуктивных органов с проведением полного курса специфической противотуберкулезной терапии, способствует возможности сохранения фертильности у женщин.

Построенные нами прогностические модели логистической регрессии на основании клинико-anamnestических, лабораторных и рентгенологических данных позволяет прогнозировать развитие генитального туберкулеза у женщин с репродуктивными нарушениями. При использовании уравнений логистической регрессии I варианта уровень диагностики генитального туберкулеза у женщин с репродуктивными нарушениями составляет 80%. При применении уравнений логистической регрессии II варианта составляет – 90%. Полученные уравнения прогностической и диагностической логистической регрессии могут быть использованы для предсказания отнесения обследуемых к группам здоровых или больных туберкулезом половых органов с репродуктивными нарушениями, а также для отнесения к группе риска развития данной патологии для доклинического прогнозирования туберкулеза половых органов в разных этнических группах и диагностики уже имеющегося заболевания.

Таким образом, в результате проведенного нами исследования проведен сравнительный анализ распространенности туберкулеза женских половых органов по данным официальной статистики и активного выявления в Республике Бурятия; выявлены клинико-anamnestические и функциональные особенности проявлений генитального туберкулеза на

современном этапе. Проведен анализ социально-экономических и медико-биологических факторов риска генитального туберкулеза у женщин на современном этапе. Разработаны новые подходы к диагностике и прогнозу генитального туберкулеза у женщин с репродуктивными нарушениями.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность генитального туберкулеза среди женщин в Республике Бурятия за период 2012-2015 гг. составила 14,2% (1,2 на 100 000 населения), (95% ДИ: 0,11-0,17).
2. У женщин из группы риска генитального туберкулеза частота бесплодия, невынашивания беременности, эктопических беременностей, ВЗОМТ, нарушений менструального цикла и сопутствующих гинекологических заболеваний не имела статистически значимых различий в зависимости от наличия или отсутствия генитального туберкулеза.
3. Наименьшая длительность бесплодия (1-2 года) была характерна для женщин без генитального туберкулеза 38,3% против 23,7% женщин с генитальным туберкулезом (z-критерий, $p=0,03$). Пациентки с генитальным туберкулезом имели длительность бесплодия более 5 лет в 48,6% против 23,7% женщин с продолжительностью бесплодия от 1-2 года (z-критерий, $p=0,001$). У женщин без установленного генитального туберкулеза длительность бесплодия не имела значимых отличий.
4. Установлено статистически значимое снижение уровня яичниковых гормонов в сыворотке крови у женщин с бесплодием и генитальным туберкулезом относительно группы сравнения: свободного тестостерона 0,85 (0,37; 2,2) пг/мл против 1,85 (1,2; 2,75) пг/мл, (критерий Манна-Уитни, $p_u=0,01$), эстрадиола 45 (24,5; 66,4) пг/мл против 58 (45; 69,3) пг/мл, ($p_u=0,04$); прогестерона 21,8 (14,2; 42,0) нмоль/л, против 39,2 (23,0; 54,3), (критерий Манна-Уитни, $p_u=0,01$).
5. Сочетание ИППП (трихомониаз, гонорея, хламидиоз, ЦМВИ, герпес 1,2 типа) статистически значимо чаще было у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с генитальным туберкулезом 76% против 55%, (χ^2 , $p=0,004$). ЦМВИ и герпес 1,2 типа значимо чаще выявляли у женщин с генитальным туберкулезом 28,3% против 14,8%, (χ^2 , $p=0,01$).

6. Клиническая характеристика женщин с бесплодием и генитальным туберкулезом связана с общей интоксикацией организма, проявляющейся патологической слабостью, недомоганием, повышенной потливостью (62%), длительным субфебрилитетом (33,3%), увеличением лимфатических узлов (23,8%), ($p \leq 0,05$). Для женщин с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом было характерно вздутие живота (45,4%), $p \leq 0,05$). Для женщин с трубно–перитонеальным бесплодием без генитального туберкулеза и эндометриоза были нехарактерными жалобы на снижение веса, длительный субфебрилитет и увеличение лимфатических узлов ($p \leq 0,05$). Дисменорея встречалась с одинаковой частотой у женщин всех подгрупп в (43% – 55%).
7. Высокий относительный риск генитального туберкулеза имели женщины с репродуктивными нарушениями и перенесенным туберкулезом легких (OR = 1,6; 95% ДИ: 1,02 - 2,29), контактом с бактериовыделителем микобактерий туберкулеза (OR = 1,8; 95% ДИ: 1,03–3,34), виражом туберкулиновых проб в детстве (OR = 2,08; 95% ДИ: 1,06–4,06), неудачами ЭКО в анамнезе (OR=5,3; 95% ДИ: 1,1 –2,59), длительной субфебрильной температурой тела (OR=1,9; 95% ДИ:1,47-2,53), патологической слабостью (OR=2,45; 95% ДИ: 1,81 - 3,27) и снижением веса (OR=1,6; 95% ДИ:1,20 - 2,15), отраженные в математической модели прогноза.
8. В математической модели диагностики репродуктивных нарушений, ассоциированных с генитальным туберкулезом у женщин, высокую значимость имели метод иммуноферментного анализа (OR = 3,1 95% ДИ: 2,4-4,2), лазерной флюоресценции (OR = 1,3 95% ДИ: 1,04 - 2,1), Диаскинтест (OR = 1,4 95% ДИ: 1,1 - 2,1), проба Коха (OR = 6,9 95% ДИ: 8,9 - 42,7), ГСГ (сегментированные маточные трубы по типу «бус») (OR =1,9 95% ДИ: 1,1 - 3,4), снижение уровня яичниковых гормонов в сыворотке крови.

9. Операционное исследование активного внедрения расширенного перечня факторов риска на амбулаторном этапе повысило эффективность ранней диагностики репродуктивных нарушений, ассоциированных с туберкулезом половых органов у женщин: 14 из 390 (3,6%), что составило 0,5 на 100°000 населения против нулевой диагностики без интервенционного вмешательства.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для раннего и своевременного выявления генитального туберкулеза у женщин с репродуктивными нарушениями необходимо активное внедрение расширенного перечня факторов риска на амбулаторном этапе.
2. Для рационального и эффективного восстановления фертильности пациенток с репродуктивными нарушениями и генитальным туберкулезом необходимо оценивать уровень прогестерона, эстрадиола и тестостерона в сыворотке крови.
3. Своевременно выявлять ассоциации ИППП (трихомониаз, гонорея, хламидиоз, ЦМВИ, герпес 1,2 типа), характерные для пациенток с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с генитальным туберкулезом.
4. Предложенная шкала ранжирования неспецифичных клинических признаков и жалоб у женщин с трубно – перитонеальным бесплодием из группы риска генитального туберкулеза, позволяет с большей вероятностью предположить эндометриоз, генитальный туберкулез или их сочетание/отсутствие.
5. Использовать уравнения логистической регрессии для доклинического прогнозирования и ранней диагностики генитального туберкулеза у женщин с репродуктивными нарушениями на амбулаторном этапе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВЛТ	– внелегочной туберкулез
ВЗОМТ	– воспалительные заболевания органов малого таза
ГА	– гиперандрогения
ГСГ	– гистеросальпингография
ГТ	– генитальный туберкулез
ДИ	– доверительный интервал
ДУЩЖ	– диффузное увеличение щитовидной железы
ДФКМ	– диффузная фиброзно-кистозная мастопатия
E ₂	– эстрадиол
ИМТ	– индекс массы тела
ИППП	– инфекции, передающиеся половым путем
ИФА	– иммуноферментный анализ
КОК	– комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛС	– лапароскопия
ЛФ	– лазерная флюоресценция
МКБ-10	– Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МБТ	– микобактерии туберкулеза
НЛФ	– недостаточность лютеиновой фазы
НМЦ	– нарушения менструального цикла
НГЭ	– наружный генитальный эндометриоз
ОР	– относительный риск
ПРЛ	– пролактин
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
СФО	– Сибирский федеральный округ
ТОД	– туберкулез органов дыхания
ТПБ	– трубно-перитонеальное бесплодие

ТТГ	– тиреотропный гормон
ТЕ	- туберкулиновые единицы
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ЦМВИ	– цитомегаловирусная инфекция
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
М	– выборочное среднее
<i>N</i>	– объем выборки (численность группы)
<i>P</i>	– уровень значимости
U	– U-критерий Манна – Уитни
W – W	– критерий серий Вальда – Вольфовица
X^2	– критерий Хи-квадрат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абузел, Е.И. Туберкулез половых органов у женщин: пер. с рум. / Е.И.°Абузел, В.Д.Петреску. – Бухарест: Мед. изд-во, 1975. – 330 с.
2. Агаджанян, Н.А. Этнический аспект адаптационной физиологии и заболеваемости населения / Н.А. Агаджанян, И.И., Макарова // Экология человека. – 2014. – № 3. – С. 3-13.
3. Агаджанян, Н. А. Эколого-физиологические и этнические особенности адаптации человека к различным условиям среды обитания / Н.А.°Агаджанян, Т. Е.Батоцыренова, Ю. Н. Семенов. – Владимир: Изд-во Владим. гос. ун-та, 2010. – 239 с.
4. Адамян, Л.В. Оперативная эндоскопия / Л.В. Адамян, С.В.Белоглазова // Акушерство и гинекология. – 1997. – №5. – С. 67-70.
5. Александров, М.Т. Экспресс-метод лазерной флюоресцентной диагностики при заболеваниях бактериальной этиологии / М.Т. Александров, О.Г. Гапоненко, В.Е. Милюков, В.А. Хооменко // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. Т. XIV, № 2 – С. 138-139.
6. Алимбекова, О.А. Туберкулез гениталий у женщин в регионе с высоким распространением заболевания: автореф. дис....докт. мед. наук / О.А. Алимбекова – М.,1989. – 32 с.
7. Ариэль, Б.М. Статистика туберкулеза по секционным данным / Б.М. Ариэль // Проблемы туберкулеза. – 1994. – №4. – С. 11-13.
8. Астафьев, В.А. Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу среди представителей различных этнических групп Республики Бурятия / В.А.°Астафьев, Е.Д. Савилов., Л.А. Степаненко, А.Н. Зарбуев, О.Б. Огарков, С.Н. Жданова, Л.С. Унтанова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С.81-86
9. Бреусенко, В.Г. Эндоскопия в гинекологии / В.Г. Бреусенко, Л.Н. Богинская, Г.В. Жилкин, Ю.М. Корнилов, Г.М. Савельева; под ред. Г.М. Савельевой. – М.: Медицина, 1983. – 200 с.

10. Бреусенко, В.Г. Диагностическая и оперативная гистероскопия в практике гинекологического стационара /В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушева, О.И. Мишина, Н.В. Иванова // Акушерство и гинекология. – 1996. – №5. – С. 39-41.
11. Базарова, А.Б. Диагностика туберкулеза женских половых органов: автореф. дис.... канд. мед. наук / А.Б. Базарова. – М., 1996. – 27 с.
12. Баранова, М.А. Генотипы *M. tuberculosis* у больных основных этнических групп в Восточной Сибири (Республика Бурятия, Иркутская область и Забайкальский край) / М.А. Баранова, Л.В. Тейхриб, М.В. Бадлеева, С.Н. Жданова, О.Б. Огарков, Е.Д. Савилов //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2015. - Т. 135. № 4. - С. 79-82.
13. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784с.
14. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / под ред. В.И. Кулакова. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 616 с.
15. Валиев, Р.Ш. Полимеразная цепная реакция в диагностике туберкулеза / Р.Ш. Валиев, Т.Х. Фаизов, Л.И. Зайнуллин //Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – №3. – С. 25-27.
16. Вишневский, Б.И. Вирулентность *Mycobacterium tuberculosis*/ Б.И. Вишневский, О.А. Маничева, П.К. Яблонский //Инфекция и иммунитет 2014. - Т. 4. № 4. - С. 319–330.
17. Владимирский, М.А. Иммунологические и биотехнологические методы в повышении эффективности диагностики и лечения туберкулеза: автореф. дис.... д-ра мед. наук /М.А. Владимирский – М.,1993. – 46 с.
18. Владимирский, М.А. Методы иммуноферментного анализа в серологической диагностике туберкулеза и видовой идентификации возбудителей туберкулеза: метод. рекомендации / М.А. Владимирский, М.В. Андросова, Л.К. Шипина и др – М., 1988. – 78 с.

19. Внелегочный туберкулез: руководство/ под ред. А.В. Васильева. – СПб.: «Фолиант», 2000. – 568 с.
20. Воевода, М.И. Этногенетические особенности подверженности атеросклерозу в этнических группах Сибири (на примере гена аполиipoproteина E) / М.И. Воевода, В.А Степанов., А.Г. Ромащенко, В.Н. Максимов // Бюл. СО РАМН. – 2006. – № 2 (120). – С. 64–72.
21. Гарбуз, А.Е. Клиническая классификация внелегочного туберкулеза / А.Е. Гарбуз, А.Ю. Мушкин, Э.Н. Беллендир и др // Пробл. туб. и болезней легких. – 2005. - №5.- С. 53-57.
22. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088с.
23. Глазкова, И.В. Факторы риска развития туберкулеза у женщин репродуктивного возраста /И.В. Глазкова, Е.Н. Волкова, Л.Ф. Молчанова //Туберкулез и болезни легких. – 2010. – №4. – С. 14-17.
24. Грабарник, А.Е., Особенности бактериального пейзажа влагалища у женщин, больных туберкулезом / А.Е. Грабарник, О.Г. Жученко, И.С.°Курносова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – М., 2011. – С. 108.
25. Гржибовский, А.М. Доверительные интервалы для частот и долей / А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. - №5. – С. 57-60.
26. Голубев, Д.Н. Группы риска и работа по выявлению внелегочных форм туберкулеза: методические рекомендации / Д.Н. Голубеев; под ред. В.А. Соколова. – Екатеринбург, 1995. – 16 с.
27. Димидкин, Н.Н., Рентгенодиагностика в акушерстве и гинекологии / Шнирельман А.И., Н.Н. Димидкин. – М., 1980.
28. Долгов, В.В., Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство / В.В. Долгов, В.В. Меньшиков.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Том 1. – 928 с.

29. Долгушина, Л.М. Клиника и дифференциальная диагностика туберкулеза женских половых органов : автореф. дис....канд.мед.наук /Л.М. Долгушина – СПб., 1986. – 24 с.
30. Долгушина, Л.М. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза женских половых органов: метод. рекомендации/ Л.М. Долгушина – М., 1987. – 14 с.
31. Дубинская, Е.Д. Диагностические возможности гистеросальпингографии и гистеросальпингосонографии у пациенток с бесплодием и спаечным процессом в малом тазу / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, О.Э. Барабанова, О.М. Векилян, Н.В. Лаптева //Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 78-80.
32. Зоркальцева, Е.Ю. Лабораторная диагностика туберкулеза: пособие для врачей /О.Б. Огарков, Е.Ю. Зоркальцева – Иркутск, 2011.- 44с.
33. Желудова, И.И. Место ультразвукового исследования в диагностике генитального туберкулеза и динамическом наблюдении пациенток: автореф. дис.... канд. мед. наук /И.И. Желудова - М., 2006. – 24 с.
34. Жученко, О.Г. Репродуктивное здоровье у женщин при туберкулезе / О.Г.°Жученко, А.Е. Грабарник, И.С. Курносова, Р.М. Айдамирова, З.А. Зангиева // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №4. – С.146.
35. Жученко, О.Г. Репродуктивное здоровье женщин, страдающих легочным и урогенитальным туберкулезом: автореф. дисс....докт. мед. наук. / О.Г.°Жученко – М., 2001. – 42 с.
36. Жученко, О.Г. Репродуктивное здоровье женщин с легочным и урогенитальным туберкулезом. / О.Г.°Жученко, В.Е. Радзинский // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 7. – С. 58-62.
37. Жученко, О.Г. Состояние эндометрия у женщин с урогенитальным туберкулезом. / О.Г.°Жученко, А.Е. Грабарник , Р.М. Айдамирова , И.Р.°Гулуа //Материалы VII Российского съезда фтизиатров. М. - 2004. - С.66.

38. Жученко, О.Г. Генитальный туберкулез у подростков. / О.Г.°Жученко, А.Е. Грабарник, В.М. Есикова // Туберкулез и болезни легких. - 2013. Т. 90, № 6. - С. 34-35.
39. Карпеев, А.А. О повышении роли клинико-диагностических лабораторий общей лечебной сети в выявлении микобактерий туберкулеза. / А.А. Карпеев, Л.П.Капков //Лаборатория. – 1996- №3. - С.3-5.
40. Каюкова, С.И. Проблемы современной диагностики туберкулеза женских половых органов / С.И. Каюкова, О.В. Макаров, О.В. Демихова, З.Х.°Корнилова // Проблемы туберкулеза. – 2011. – №7. – С. 49-51.
41. Каюкова, С.И. Туберкулез женских половых органов – трудности диагностики редкой формы внелегочной туберкулеза / С.И. Каюкова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №1. - С. 1-7.
42. Каюкова, С.И. Диагностика репродуктивных нарушений у женщин, больных туберкулезом органов дыхания / С.И. Каюкова, И.А. Васильева, Н.Л.Карпина, О.В. Демихова. //Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №2. – С.15-18.
43. Квициане, К.Д. Комплексная оценка состояния маточных труб у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием: автореф. дис.... канд. мед. наук. / К.Д. Квинциане – М., 2010. – 19 с.
44. Крайненко, Е.В. Современные аспекты туберкулеза женских половых органов (эпидемиология, клиника, диагностика) : автореф. дис.... канд. мед. наук / Е.В. Крайненко – М., 2002. – 172 с.
45. Колачевская, Е.Н. Туберкулез женских половых органов /Е.Н. Колачевская – М.: Медицина, 1996. – 237 с.
46. Король, О.И. Фтизиатрия: справочник/ О.И. Король, М.Э. Лазовская, Ф.П. Пак– СПб.: Питер, 2010. – 352 с.
47. Корсак, В.С. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов/ В.С. Корсак – Спец. Изд. Мед. Книг, 2015. – 240с.

48. Кошечкин, В.А. Туберкулез: учебное пособие. /В.А. Кошечкин, З.А.°Иванова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
49. Колесникова, Л.И. Современный взгляд на проблему генитального туберкулеза /Л.И. Колесникова, О.Я. Лещенко, Н.В. Попова // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 278-279.
50. Колесникова, Л.И. Особенности течения бесплодия в Республике Бурятия. /Л.И.°Колесникова, Л.А.°Гребенкина М.А.°Даренская, А.В. Лабыгина., Т.И.°Шипхинеева, Л.В.°Сутурина, М.И. Долгих, З.Ю. Даржаев, Л.В.°Натяганова, О.В.°Старостенко //Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя» - 2011. – С.489-499.
51. Кочорова, М.Н. Особенности течения генитального туберкулеза у женщин в период с 1980 по 2005 гг. / М.Н. Кочорова, А.Г. Косников // Проблемы туберкулеза – 2007. –№ 1. – С. 47-48.
52. Кочорова, М.Н. L-формы в клинике генитального туберкулеза у женщин. / М.Н. Кочорова, А.В. Семеновский, А.Н. Олейник // Проблемы туберкулеза. – 2002. – №6. – С.42-46.
53. Кочорова, М.Н. Клинические особенности и лечебная тактика при туберкулёзе женских половых органов с различной биологической характеристикой возбудителям: пособие для врачей. / М.Н. Кочорова, А.В. Семеновский, А.Н. Олейник – СПб., 2004. – 16 с.
54. Ковешникова, Е.Ю. Неврологические осложнения внелегочного туберкулеза / Е.Ю. Ковешникова, Е.В. Кульчавеня, Ю.Т. Куряченко // Актуальные вопросы неврологии. – Новосибирск. – 2008. – С. 38-44.
55. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» - новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. / под ред. М.А. Пальцева. – М.: Медицина, 2010. – 176 с.
56. Кочетов А.Г.Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников /А.Г. Кочетов, О.В. Лянг., В.П.

- Масенко, И.В.°Жиров, С.Н.°Наконечников, С.Н.Терещенко – М.: РКНПК, 2012. – 42с.
57. Кочорова М.Н., Семеновский А.В. Клиническая картина генитального туберкулеза при различных формах возбудителя: пособие для врачей./ М.Н. Кочорова, А.В. Семеновский – СПб, 2004. – 15 с.
58. Кощев, М.Е. Эпидемиология туберкулеза в Иркутской области / М.Е.°Кощев и др.// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2 (78). – С. 138–142.
59. Краснопольская, К.В. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке: руководство для врачей /К.В. Краснопольская, Т.А.°Назаренко.- М.: ГЭОТАР- Медиа, 2014. – 376 с.
60. Кузьменко, Е.Т. Клинические и эпидемиологические аспекты бесплодия в браке в Иркутской области: автореф. дис. канд. мед. наук./ Е.Т.°Кузьменко – Иркутск, 2007. - 20 с.
61. Кулаков, В.П. Послеоперационные спайки./ В.П. Кулаков, Л.В. Адамян., О.А.°Мынбаев– М.: Медицина, 1998. – 528 с.
62. Кульчавеня Е.В. Динамика эпидемической ситуации по внелегочному туберкулезу в Сибири и на Дальнем Востоке /Е.В.°Кульчавеня, И.И. Жукова, Е.В. Брижатюк, О.В. Буланова, В.Т.°Хомяков, Д.П. Холтобин //Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №2 (78). – С. 143-146.
63. Кульчавеня, Е.В., Краснов В.А., Щербань М.Н. Избранные вопросы фтизиоурологии. – Новосибирск: Наука, 2010. – 142 с.
64. Кульчавеня, Е.В. Современные тенденции эпидемической ситуации по внеторакальному туберкулезу / Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснов, С.Н. Скорняков., К. Мукамбаев, О.Н. Зубань, Д. П. Холтобин //Туберкулёз и болезни лёгких.- 2013. - №12. - С. 34-38.
65. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Пер. с англ. /Т.А. Ланг, М. Сесик. под ред. В.И. Леонова. – М., Практическая медицина, 2011. – 480с.

66. Левашев, Ю.Н. Внелегочный туберкулез в России: официальная статистика и реальность / Ю.Н. Левашев, А.Ю. Мушкин, А.Н. Гришко // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 11. – С. 3-6.
67. Левашев, Ю.Н. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Ю.Н. Левашев, Ю.М. Репина.– СПб.: Элби-СПб, 2008. – 554с.
68. Лещенко, О.Я. Основные закономерности формирования нарушений репродуктивного здоровья у девочек-подростков при сахарном диабете первого типа: дис.... к-та. мед. наук / О.Я. Лещенко - Иркутск, 2004. – 159°с.
69. Лещенко, О.Я. Основные факторы и детерминанты потерь репродуктивного потенциала женского населения Восточной Сибири : автореф. дис.... докт. мед. наук./ О.Я. Лещенко – Иркутск, 2011. – 46 с.
70. Лещенко, О.Я. Особенности диагностики туберкулеза женских половых органов у пациенток с бесплодием (объективные и субъективные трудности). / О.Я. Лещенко, Л.В. Сутурина, Н.В. Попова //Бюл. ВСНЦ СО РАМН.- 2012 - №2(84) – С. 141-148.
71. Литвинов, В.И. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность? / В.И. Литвинов //Туб. и болезни легких. – 2011. - №6. - С.3-9.
72. Малушко, А.В. Туберкулез половых органов и спаечная болезнь: факторы риска репродуктивных потерь и женского бесплодия / А.В. Малушко, Т.В. Кольцова, Д.А. Ниаури // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2013. – № 3. – С. 3-9.
73. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. В 3-х томах: Пер. с англ. ВОЗ, – Женева: Медицина, 1995.
74. Методические подходы к формированию здорового образа жизни населения в практике врача первичного звена здравоохранения. / под ред. проф. Н.К. Горшуновой. - Курск.-2009.- 140 с.

75. Мордык, А.В. Методы диагностики генитального туберкулеза у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза / А. В. Мордык, Т. В. Клинышкова, М. А. Плеханова, А. А. Яковлева // Омский научный вестник. - 2012. - № 1. - С. 40-43.
76. Мордык, А.В. Новое и традиционное в диагностике генитального туберкулеза у женщин с бесплодием [Электронный ресурс] / А.В. Мордык, Т. В. Клинышкова, А.А. Яковлева, М.А. Плеханова // Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. - 2013. - № 5.—Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1139
77. Мордык, А.В. Актуальность проблемы внелегочного туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. / А.В. Мордык, А.А. Яковлева, И.Н. Николаева, В.В. Леонтьев //Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015.- №3. – С. 19-21.
78. Мордык, А.В. Социальные аспекты взаимодействия проблем туберкулеза и репродуктивного здоровья: монография/ А.В. Мордык, Е.Н. Кравченко, Л.В. Пузырёва, О.Г. Иванова, А.А. Турица, Г.А. Валева. /Под ред. А.В. Мордык. Омск: Полиграфический КАН, 2015 – 230с.
79. Мурашкина, Г.С. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах /Г.С. Мурашкина, Т.В. Алексеева, Н.М. Новикова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 61.
80. Мушкин, А.Ю. Внелегочной туберкулез в Российской Федерации: сопоставление некоторых официальных данных и результатов анкетного скрининга./ А.Ю. Мушкин, Е.М. Белиловский, А.А. Першин //Мед. альянс №1. – 2013.- С.80-85.
81. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по внелегочному туберкулезу в Российской Федерации./ О.Б. Нечаева, В.В. Скачков //Туб. и болезни легких. – 2013. - №8. – С.3-9.
82. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации./ О.Б. Нечаева //Зам. гл. врача №7 (110). – 2015.- С.17-23.

83. Ниаури, Д.А. Клиническое исследование значения использования аллергена туберкулезного рекомбинантного (белок CFP 10-ESAT6) в стандартном разведении (диаскинтест) в диагностике туберкулеза половых органов у женщин группы риска по заболеванию /Д.А. Ниаури, Л.М.°Джумаева., О.Е.°Лавринович //Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – №4. – С. 90-95.
84. Нигматулина, Г.Г. Эффективность санаторного этапа реабилитации больных туберкулезом женских половых органов в ФГУ «Санаторий Глуховская» /Г.Г. Нигматулина, Т.В. Сираева, И.Р. Фаржигатов, Р.К.°Ягофарова //Проблемы туберкулеза и болезней легких: материалы 9 съезда фтизиатров России. – М. – 2011. – 72 с.
85. Олейник, А.Н. Активный туберкулез женских половых органов с вовлечением в процесс брюшины /А.Н. Олейник, В.С.Баринов //Проблемы туберкулеза. – 2003. – №10. – С.42-44.
86. Огарков, О.Б. Эпидемиологический мониторинг и прогнозирование распространения туберкулеза. дис. ... д-ра. мед. наук /О.Б. Огарков - Иркутск, 2014. – 268 с.
87. Огарков, О.Б. Диагностика туберкулеза: клиническое и эпидемиологическое значение современных лабораторных методов. / О.Б.°Огарков, Т.В. Медведева// Сибирский медицинский журнал. - 2004.- С.5-8.
88. Патологическая анатомия: национальное руководство / под ред. М.А. Пальцева, Л.В. Кактурского, О.В. Зайратьянца. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1264 с.
89. Перельман, М.И. Фтизиатрия. / М.И. Перельман, В.А. Корякин, И.В. Богадельникова.- М.: Медицина, 2004. – 520 с.
90. Перельман, М.И. Фтизиатрия. Национальное руководство. /М.И.°Перельман – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.

91. Плавинский, С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS / С.Л. Плавинский. – СПбМАПО, 2005. – 560с.
92. Покровский В. А. Генитальный туберкулез. / В.А. Покровский. - Воронеж, 1947.
93. Порошина Н.И. Анатомо-антропологическая характеристика женщин при эндокринной форме бесплодия: автореф. дисс. ...канд.мед. наук. /Н.И. Порошина. – Новосибирск, 2000. – 18 с.
94. Приказ МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. № 932н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» [Зарегистрировано в Минюсте России 07.03.2013 № 27557]. – М., 2012. —30 с.
95. Приказ МЗ РФ от 20.07.2007 г. № 5589-РХ «Организация выявления больных туберкулезом в амбулаторно-поликлинических и больничных учреждениях». – М., 2007. — 25 с.
96. Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 «Совершенствование противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003. — 347 с.
97. Пузырев, В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим / В.П. Пузырев// Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 498–508.
98. Пузырев, В.П. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека / В.П. Пузырев, А.Н.°Кучер // Генетика. – 2011. – № 47 (12). – С. 1573–1583.
99. Ребров, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA/ О.Ю.°Ребров. – М., Медиасфера, 2002. – 312с.
- 100.Ринчиндоржиева, М.П. Женское бесплодие в промышленном городе Республики Бурятия: эпидемиология, клинические формы, факторы

- риска: автореф. дис. ... к-та. мед. наук. / М.П. Ринчиндоржиева - Иркутск, 2011. – 93 с.
- 101.Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю.Н. Левашева. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2006. – с.288- 296.
- 102.Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар /пер. с англ. Р.А. Нерсеяна. – 4-е издание. – М., 1997. – 91 с.
- 103.Русановская, Г.Ф. Современные аспекты проблемы ранней диагностики туберкулеза у женщин репродуктивного возраста в Нижегородской обл. / Г.Ф.°Русановская, И.А. Камаев, А.С. Шпрыков, Н.В. Востокова// Медицинский альманах. – 2011. – №4 (17) – С. 65-68.
- 104.Салина, Т.Ю. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени в диагностике туберкулеза легких. / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – №6. – С. 12-14.
- 105.Седых, И. К вопросу о национальных особенностях в питании... и не только / И. Седых // Новая медицина тысячелетия. – 2008. – № 3. – С. 19–21.
- 106.Семеновский, А.В. Критерии комплексной диагностики туберкулеза гениталий у женщин: пособие для врачей /А.В. Семеновский, С.С.°Попова, М.Н. Кочорова, А.Н. Олейник – СПб.: Изд-во СПбГТУ, 2000. – 17с.
- 107.Синьков, В.В. Эпидемиология туберкулеза в России: эпидемиологические и исторические доказательства в пользу сценария распространения «Пекинского» генотипа *M. tuberculosis* в XX веке./ В.В.°Синьков, Е.Д.°Савилов, О.Б.°Огарков //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010 - №6 (55). – С.23-28.
- 108.Скотникова, О.И. Молекулярно-биологические методы во фтизиатрии / О.И.° Скотникова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005 – №8. – С. 5-9.

109. Слогоцкая, Л.В. Диаскинтест – новый метод выявления туберкулеза. / Л.В.°Слогоцкая, Я.А. Кочетков, А.В. Филиппов // Туб. и болезни легких. – 2011. - №6. - С.17-22.
110. Сон, И.М. Методика оценки эпидемиологических показателей по туберкулезу и эффективности противотуберкулезных мероприятий: пособие для врачей противотуберкулезных учреждений, врачей-статистиков / И.М.°Сон, В.И.°Литвинов, П.П.°Сельцовский – М., 2001. – 44с.
111. Соцкая, О.Л. Восстановление репродуктивной функции у больной с тяжелой формой генитального туберкулеза / О.Л. Соцкая//Проблемы туберкулеза – 1998. – №5. – С.19-21.
112. Стрижаков, А.Н. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки / А.Н. Стрижаков, Н.М. Подзолкова. – М., 1996. – 256с.
113. Сухих, Г.Т. Улучшение репродуктивного здоровья – стратегическая задача здравоохранения России. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. / Г.Т. Сухих //Материалы XXV Международного конгресса с курсом эндоскопии. - М., 2012.- С.2-12.
114. Туберкулез в Российской Федерации. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации 2012/2013/2014/ под ред. М.И. Перельмана. – М., 2015. -312.
115. Туберкулез в Российской Федерации 2009 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2010. – 224 с.
116. Филиппов, О.С. Эпидемиология и структура бесплодного брака в г.Томске: дис. ... канд. мед. наук./ О.С.°Филиппов – Томск, 1995. – 114 с.
117. Филиппов, О.С. Факторы, определяющие репродуктивную функцию семьи в Сибири / О.С.°Филиппов //Здравоохранение Российской Федерации.2002.- №3 - С.31-33.

118. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. / Р. Флетчер, С.Флетчер, Э. Вагнер пер. с англ. - М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
119. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М.И. Перельман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 504 с
120. Халафян, А.А. Современные статистические методы медицинских исследований: монография / А.А. Халафян. - М., 2008. – 381с.
121. Хоменко, А.Г. Туберкулез вчера, сегодня, завтра / А.Г. Хоменко // Пробл. туберкулеза.— 1997.— № 5.— С. 9–11.
122. Шалыгин, К. В. Эффективность Беталейкина в комплексной терапии туберкулеза женских половых органов: автореф. дис. ... канд. мед. наук./ К.В.°Шалыгин – СПб., 2005. – 24 с.
123. Шестаков, В.А. Применение биохемилюминесценции в медицине./ В.А.°Шестаков, М.П. Шерстнев - М., 1977, с.40- 50.
124. Шилова, М.В. Туберкулез в России: монография /М.В. Шилова. - М., 2015. – 224с.
125. Шмельков, А.В. Генитальный туберкулез как одна из причин женского бесплодия / А.В. Шмельков// Вестн. РГМУ. – 2006. – №1. – С. 149.
126. Юрасова, Е.Д. Международные подходы к организации и выявлению туберкулеза в современных эпидемиологических условиях /Е.Д.°Юрасова, О.В. Демихова, В.В. Пунга //Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2010. – № 9. – С. 3-5.
127. Яблонский, П.К. Внелегочной туберкулез. /П.К. Яблонский, А.Ю.°Мушкин, Е.М.°Белиловский и др //Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – С. 111-116.
128. Яковлева, А.А. Клинические особенности генитального туберкулеза у женщин с бесплодием. /А.А.°Яковлева, А.В.°Мордык, Т.В.°Клинышкова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2012. - №21. - С.152-156.

129. Яковлева А.А. Совершенствование тактики ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с генитальным туберкулезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Яковлева. – Омск, 2014. – 23 с.
130. Aboulfalah, A. Clinical and anatomic features of female genital tuberculosis in 28 patients. / A. Aboulfalah, B. Fakhir, Y. Benkaddour, K. Fichtali, H. Abbassi. // Int. J. Gynaecol Obstet 2012.- Vol.117.- P.85-86.
131. Agresti, A. Approximate is better than 'exact' for interval estimation of binomial proportions. / A. Agresti, B. Coull // The American Statistician. - 1998. – Vol. 52. – P. 119-126.
132. Ali, A.A. Clinical presentation and epidemiology of female genital tuberculosis in eastern Sudan. / A.A. Ali, T. M. Abdallah // Int J Gynaecol Obstet 2012.- Vol.118 - P.236-238.
133. Aliyu, M.H. Female genital tuberculosis: a global review / M.H. Aliyu, S.H. Aliyu, H.M. Salihu // Int. J. Fertil Wom Med. – 2004. – Vol. 49, № 3.- P. 123-136.
134. Alvarez Nieto, C. Infertility: the magnitude of this problem / C. Alvarez Nieto // Rev. Enferm. – 2006. – May; – V. 29(5). – P. 59-62.
135. Arora, R. Female genital tuberculosis - a diagnostic and therapeutic challenge. / R. Arora, J. B. Sharma // Indian J Tuberc 2014.- Vol 61.- P. 98-102.
136. Banerjee, A. Genital tuberculosis in adolescent girls from low socioeconomic status with acute ectopic pregnancy presenting at a tertiary care hospital in urban Northern India: are we missing an opportunity to treat? / A. Banerjee, S. Prateek, S. Malik, D. Dhingra // Arch Gynecol Obstet 2012.- Vol.286. - P.1477-1482.
137. Banu, J. Association of pelvic tuberculosis with tubal factor infertility / J. Banu, S.R. Bequm, P. Fatima // Mymensingh. Med. J. – 2009. – Vol.18(1). – P. 52-55.
138. Bekele, D. Tuberculosis of the cervix mimicking cervical cancer. / D. Bekele, Y. Bekuretsion // Ethiop Med J.- 2014.- Vol.52.- P.87-89

139. Bose, M. Female genital tract tuberculosis: how long will it elude diagnosis?
/M.° Bose //Indian J Med Res.- 2011.- Vol.134.- P.13-14.
140. Briceag I. et al. Fallopian tubes--literature review of anatomy and etiology in female infertility.// Med Life J.- 2015.- Vol.8.- P.129-131.
141. Caliskan, E. Effects of salpingectomy and antituberculosis treatments on fertility results in patients with genital tuberculosis. / E. Caliskan et al. //J°Obstet Gynaecol Res.- 2014.- Vol.40.- P.2104-2109.
142. Chandra, A. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: data from the National Survey of Family Growth / A. Chandra, C.E. Copen, E. H. Stephen // Natl. Health Stat. Report. – 2013. – Vol. 67. – P. 1-19.
143. Chavhan, G. B. Female genital tuberculosis: hysterosalpingographic appearances./ G. B. Chavhan et al. //Br. J. Radiol 2004.- Vol.77.- P.164-169.
144. Chimusa, E. R. Genome-wide association study of ancestry-specific TB risk in the South African Coloured population./ E. R. Chimusa et al // Hum Mol Genet.- 2014.- Vol.23.- P.796-809.
145. Chowdhury, N. N. Overview of tuberculosis of the female genital tract. /N.N.°Chowdhury // J Indian Med Assoc.- 1996.- Vol.94.- P.345-346.
146. Cooper, R.S. Race and Genomics / R.S. Cooper, J.S. Kaufman, R.Ward //NEJM. – 2003. – Vol. 348, № 12. – P. 1166–1170.
147. Coussens, A.K. Ethnic variation in inflammatory profile in tuberculosis./ A.K. Coussens et al. // PLoS Pathog.- 2013.- Vol. 9.
148. Crochet, J. R. Diagnosis of pelvic tuberculosis in a patient with tubal infertility./ J. R°Crochet, K.C.°Hawkins, D. P. Holland, S. D.°Copland // Fertil Steril.- 2011.- Vol. 95.- P.217-220.
149. Cruz-Knight, W. Tuberculosis: an overview. / W.°Cruz-Knight, L.°Blake-Gumbs //Prim Care 2013.- Vol.40. - P.743-756 .
150. Danilue, J. C. Intrapersonal and interpersonal impact / J. C.°Danilue // Fertil. Steril. – 1988. – Vol.48. №5/6. – P. 271-275.

151. Daya, M. The role of ancestry in TB susceptibility of an admixed South African population. / M. Daya, L. van der Merwe, P. D. van Helden, M. Möller, E. G. Hoal // *Tuberculosis (Edinb)*.- 2014.- Vol. 94.- P.413-420.
152. Farrokh, D. Hysterosalpingographic findings in women with genital tuberculosis. / D. Farrokh, P. Layegh, M. Afzalaghaee, M. Mohammadi, Y.°Fallah Rastegar // *Iran J Reprod Med*.- 2015.- Vol.13.- P.297-304.
153. Fathalla, M.F. Reproductive Health: Global Issues/ M.F. Fathalla et al. // *The FIGO Manual of Human Reproduction*. – 1990. – Vol. 3. – P.224.
154. Frattazzi, C. Macrophage apoptosis in mycobacterial infections / C.°Frattazzi, R.D. °Arbeit, C. Carini et al. // *J. Leukoc. Biol*. – 1999. – Vol. 66(5). – P.763-764.
155. Gatongi, D.K. Female genital tuberculosis / D.K. Gatongi, G.Gitan, V.Kay // *Obstetr. Gynaecol*. – 2005. – Vol. 54. – P. 937-931.
156. Ghosh, K. Tuberculosis and female reproductive health / K.°Ghosh, J.R.°Chowdhury // *J°Postgrad Med*. – 2011. – Vol. 57, № 4. – P. 307-313.
157. Global tuberculosis report 2012. World Health Organization. URL:http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf
158. Gupta, N. Genital tuberculosis in Indian infertility patients/ N.°Gupta, J.B°Sharma., S.°Mittal, N.Singh, R.Misra, M.°Kukreja // *Int. J. Gynaecol. Obstet*. – 2007. – Vol. 97, № 2. – P. 135-138.
159. Gurgan, T. Uterine rupture following hysteroscopic lysis of synechiae due to tuberculosis and perforation / T. Gurgan, H.Yarali, B. Urman et al. // *Hum. Reprod*. – 1996. Vol.11 №2. – P. 291-293.
160. Güngördük, K. Postmenopausal tuberculosis endometritis. / K. Güngördük, V.Ulker, A.Sahbaz, C.Ark, A.Tekirdag // *Infect Dis Obstet Gynecol*.- 2007.
161. Harris, P. A. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support./ P. A. Harris, R.Taylor, R.Thielke, J.°Payne, N.°Gonzalez, J.G.°Conde // *Biomed Inform J*.- 2009.- Vol.42(2). – P.377-381.

162. Huddleston, H.G. Racial and ethnic disparities in reproductive endocrinology and infertility / H.G.°Huddleston, M.I.°Cedars, S.H.°Sohn et al. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2010. – Vol. 202, № 5. – P. 413.
163. Ishrat, S. Genital tuberculosis in the infertile women - an update. / S. Ishrat, P.°Fatima // Mymensingh Med J.- 2015.- Vol.24.- P.215-220.
164. Kalyani, R. Cytological diagnosis of tuberculous cervicitis: A case report with review of literature/ R.°Kalyani, S.°Sheela, M.°Rajini // J Cytol.- 2012.- Vol.29.- P.86-88.
165. Khanna, A. Markers of genital tuberculosis in infertility. / A. Khanna, A. Agrawal // Singapore Med J. – 2011. – Vol. 12. – P. 864.
166. Kocher, C. A case study of female genital tuberculosis in a Western European setting. / C. Kocher, R. Weber, A. Friedl // Infection.- 2011.- Vol.39.- P.59-63.
167. Kokkayil, P. Co-infection of Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis in an infertile female patient with genital tuberculosis/ P.°Kokkayil, J. Rawre, N. Malhotra, B. Dhawan // Indian J Pathol Microbiol.- 2013- Vol.56.- P.457-459.
168. Kulchavenya, E. Extrapulmonary tuberculosis: are statistical reports accurate? / E. Kulchavenya // Ther Adv Infect Dis. - 2014.- Vol.2.- P.61-70.
169. Kulshrestha, V. Genital tuberculosis among infertile women and fertility outcome after antitubercular therapy. / V. Kulshrestha, A. Kriplani, N. Agarwal, U. B. Singh, T. Rana // Int J Gynaecol Obstet. - 2011.- Vol.113.- P.229-234.
170. Laabadi, K. Tuberculous endometritis: about a case and review of the literature. / K. Laabadi, F. Z. Alaoui, S. Jayi, H. B. Chacara, M. A. Melhouf // Pan Afr Med J.- 2013.- Vol.16- P.94 .
171. Lasmar, R.B. Hysteroscopic evaluation in patients with infertility. / R.B.°Lasmar, P.R. Barrozo, R.C. Parente, B.P. Lasmar, D.B.°Rosa, I.A.°Penna, R. Dias // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2010. – Vol.32(8). – P. 393-397.
172. Lipovetzky, N. Tuberculous uterine synechias./ N. Lipovetzky, I°Rua // Prensa Med. Argent. – 1960. – Vol.47(3). – P. 3100-3106.

173. Mandato, V. D., Primary tuberculosis of the uterine cervix: keep it in mind./ V. D. Mandato, F. Sacchetti, L. Costagliola, G. B. La Sala // *J Low Genit Tract Dis* 2014.- Vol.18, P.29-33.
174. March, C.M. Asherman's syndrome / C.M. March // *Am. J.Obstet.Gynecol.* – 1990. – Vol.163, № 3. – P. 1106-1107.
175. Meng, Q. Incidence of infertility and risk factors of impaired fecundity among newly married couples in a Chinese population./ Q. Meng, A. Ren , Zhang L, J Liu, Z. Li Y Yang , R. Li ., L Ma // *Reprod Biomed Online.* - 2015 Vol. 30 №1. – P. 92-100.
176. Mondal, S.K. A ten year clinicopathological study of female genital tuberculosis and impact on fertility / S.K. Mondal // *JNMA J Nepal Med Assoc.* – 2009. –Vol. 48, № 173. – P. 52-57.
177. Mony, V. K. Congenital Tuberculosis: A Missed Opportunity. / V.K.°Mony.et al. // *J Pediatric Infect Dis Soc.*- 2014.- Vol. 3. - P.45-47.
178. Mukerji, S. Difficulties in diagnosing tuberculosis of the cervix in a post menopausal woman: Case report and literature review. / S. Mukerji et al. // *Australas Med J* 2013.- Vol.6. - P.367-370.
179. Namavar, Jahromi B. Female genital tuberculosis and infertility./ Jahromi B.°Namavar , M. E. Parsanezhad, R. Ghane-Shirazi // *Int J Gynaecol Obstet.*- 2001.- Vol.75. - P.269-272.
180. Neonakis, I. K. Female genital tuberculosis: a review./ I. K.°Neonakis D.A.Spandidos, E. Petinaki // *Scand J Infect Dis.*- 2011.- Vol.43 - P.564-572.
181. Nezar, M. Genital tract tuberculosis among infertile women: an old problem revisited. / M. Nezar et al. // *Arch Gynecol Obstet.*- 2009.- Vol.280 - P.787-791.
182. Nissapatorn V. Genital tuberculosis: a new challenge in an old disease./ V.°Nissapatorn // *South Med J.*- 2008.- Vol.101 - P.1201.
183. Newcombe, R.G. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. / R.G. Newcombe // *Statistics in Medicine.* – 1998. – Vol. 17. – P. 857-872.

184. Pang, Y. Risk factors and clinical phenotypes of Beijing genotype strains in tuberculosis patients in China. / Y. Pang et al. // BMC Infect Dis.- 2012.- Vol.12.- P.354.
185. Pesut D., Female genital tuberculosis a disease seen again in Europe / D. Pesut, J. Stojsic // Vojnosanit Pregl. – 2007. – Vol. 64. - P. 855—858.
186. Peto, H., Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. / H. Peto, Pratt, R., Harrington, T., LoBue, P. and Armstrong, L. // Clin Infect Dis. – 2009. – №49. – P. 1350-1357.
187. Post, F.A. The spectrum of endocrine dysfunction in active pulmonary tuberculosis. / F.A. Post, S.G. Soule, P.A. Willcox, N.S. Levitt // Clin Endocrinol (Oxf). - 1994 Vol. 40. - P.367-371.
188. Raj, P. Prevalence of smear-positive pulmonary tuberculosis in different ethnic groups in India: evaluation of public health. / P. Raj et al. // Public Health.- 2012.- Vol.126. - P.295-299.
189. Rakotomahenina, H. Tuberculosis of the female genital tract discovered during work-ups for infertility: the first two cases at the Fianarantsoa Teaching Hospital in Madagascar. / H. Rakotomahenina et al. // Med Sante Trop.- 2015.
190. Risch, N. Categorisation of humans in biomedical research: genes, race and disease / N. Risch, E. Burchard, E. Ziv, H. Tang // Genome Biol. – 2002. – Vol. 3. – P. 7.
191. Rook, G.A. Tuberculosis: immunology and vaccination / G.A. Rook, G. Seah, A.M. Ustunowski // Eur. Resp. J. – 2001. – Vol.17. – P. 537-557.
192. Rosenberg, N.A. Genetic structure of human populations / N.A. Rosenberg, J.K. Pritchard, J.L. Weber // Genetic structure of human populations // Science. – 2002. – Vol. 298. – P. 2381–2385.
193. Rowińska-Zakrzewska, E. Extrapulmonary tuberculosis in Poland in the years 1974-2010. / E. Rowińska-Zakrzewska, M. Korzeniewska-Koseła, K. Roszkowski-Śliż // Pneumonol Alergol Pol.- 2013.- Vol.81.- P.121-129.
194. Sachan, R. Genital tuberculosis with variable presentation: a series of three cases. / R. Sachan, M. L. Patel, P. Gupta, A. K. Verma // BMJ Case Rep.- 2012.

195. Sanches, I. Who are the patients with extrapulmonary tuberculosis? / I. Sanches, A. Carvalho, R. Duarte // *Rev Port Pneumol.*- 2015.- Vol. 21.- P.90-93.
196. Sankar, M. M. Usefulness of multiplex PCR in the diagnosis of genital tuberculosis in females with infertility. / M. M. Sankar et al. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013.- Vol.32. - P.399-405.
197. Savoldo, B. Generation of EBV-specific CD4+ cytotoxic T-cells from virus naive individuals / B.Savoldo, M.L. Cabbage, A.G. Durett et al. // *J. Immunol.*—2002.— Vol. 168.— P. 909–918.
198. Sauro, J. Estimating completion rates from small samples using binomial confidence intervals: comparisons and recommendations // *Proceedings of the human factors and ergonomics society annual meeting* / J. Sauro, J. R. Lewis // SAGE Publications. - 2005. – Vol. 49, №. 24. – P. 2100-2103.
199. Scrimin, F. Tubercular endometritis visualized as endometrial micropolyps during hysteroscopic procedure. / F. Scrimin, A. Limone, U. Wiesenfeld, S. Guaschino // *Arch Gynecol Obstet.* - 2010.- Vol.281.- P.1079-1080.
200. Seror, J. Tuberculosis endometrial polyp. Case Rep./ J. Seror, E. Faivre, S. Prevot, X. Deffieux // *Obstet. Gynecol.*- 2013.
201. Shah, S. K. Tuberculosis in women from Pashtun region: an ecological study in Pakistan. / S. K. Shah, O. F. Dogar, K. Siddiqi // *Epidemiol Infect* 2015.- Vol.143.- P.901-909.
202. Shaheen, R. Epidemiology of genital tuberculosis in infertile population. / R. Shaheen, F. Subhan, F. Tahir // *J Pak Med Assoc.*- 2006.- Vol. 56.- P.306-309.
203. Shahzad, S. Investigation of the prevalence of female genital tract tuberculosis and its relation to female infertility: An observational analytical study. / S. Shahzad // *Iran J. Reprod Med.*- 2012.- Vol.10- P.581-588.
204. Sharma, J. B. Genital tuberculosis: an important cause of Asherman's syndrome in India / J. B. Sharma, K. Roy, M. Pushparaj, N. Gupta, S.K. Jain,

- N.°Malhotra, S.°Mittal // Arch. Gynaecology. Obstet. – 2008. – Vol. 277, №1. – P. 37-41.
205. Sharma, J. B. Laparoscopic findings in female genital tuberculosis / J. B. Sharma, K. Roy, M. Pushparaj, N. Gupta, S.K.°Jain, N.°Malhotra, S.°Mittal //Arch. Gynaecol. Obstet. – 2008. – Vol. 278, № 4. –P. 359-364.
206. Sharma, J. B. High prevalence of Fitz-Hugh-Curtis Syndrome in genital tuberculosis //J. B. Sharma, K. Roy, M. Pushparaj, N. Gupta, et al. //Int.J.Gynaecol. Obstet. – 2007. – Vol.99 №1. – P.62-63.
207. Sharma J.B., Sneha J., Singh U. B. Effect of antitubercular treatment on ovarian function in female genital tuberculosis with infertility. //J Hum Reprod Sci. – 2016.- Vol.9(3).- P.145–150.
208. Shaheen, R. Epidemiology of genital tuberculosis in infertile population./ R.°Shaheen, F.°Subhan, F.°Tahir // J Pak Med Assoc.- 2006.- Vol. 56.- P.306-309.
209. Shahzad, S. Investigation of the prevalence of female genital tract tuberculosis and its relation to female infertility: An observational analytical study. / S.°Shahzad //Iran J Reprod Med.- 2012.- Vol.10.- P.581-588.
210. Shirazi, Tuberculosis endometritis presenting as a leiomyoma. / Shirazi, F.°Shahbazi, L.°Pirzadeh, S.R.°Mohammadi, P.°Ghaffari, T. Eftekhari //Int. J. Fertil. Steril. – 2015. – Vol.8 – P.481- 485
211. Socolov, D. Comparison of the pain experienced by infertile women undergoing hysterosalpingo contrast sonography or radiographic hysterosalpingography / D. Socolov, I. Boian, L. Boicules // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2010. – Vol. 111, (3). – P. 256-259.
212. Tanahatue, S. The role of laparoscopy in intrauterine insemination: a prospective randomized reallocation study / S. Tanahatue, C.B. Lambalk, P.A°Hompe // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20. – P. 3225-3230.
213. Thangappah, R.B. Evaluating PCR, culture & histopathology in the diagnosis of female genital tuberculosis / R.B. Thangappah // Indian J. Med. Res. – 2011. – Vol. 134, № 1. – P. 40-46.

214. Tripathy, S. N. Infertility and pregnancy outcome in female genital tuberculosis. / S. N. Tripathy // Int J Gynaecol Obstet.- 2002.- Vol.76.- P.159-163.
215. Wise, G. J. Genitourinary manifestations of tuberculosis./ G. J.°Wise, V.K.°Marella // Urol Clin North Am.- 2003.- Vol.30.- P.111-121.
216. WHO Global Tuberculosis Report 2016. [Электронный ресурс] — http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
217. WHO. Fact sheet N°104, Reviewed March 2017//URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>

ПРИЛОЖЕНИЕ

Анкета по ГОС теме «Бесплодие» Социально-биологический и семейно-бытовой статус

1. № анкеты _____ 2. Дата составления анкеты _____
3. Группа: 1-контроль, 2-бесплодие
4. № истории болезни _____
5. ФИО _____
6. Возраст __\ \ 7. Дата рождения _____
8. Домашний адрес _____
телефон _____
9. Клинический диагноз (из истории болезни)

10. Паспорт установленных гинекологических заболеваний (в настоящее время): 1-эрозия шейки матки; 2-лейкоплакия шейки матки; 3-миома матки; 4-эндометриоз; 5-хронический эндометрит; 6-хронический сальпингоофорит; 7- СПКЯ; 8-ПМС; 9-дисфункция яичников; 10-гиперпластические процессы эндометрия; 11-кисты яичников функциональные; 12-опухоли яичников; 13-аменорея первичная; 14-аменорея вторичная; 15-бесплодие первичное; 16-бесплодие вторичное
11. Место рождения _____
12. Откуда прибыл на постоянное место жительства (кодировать позже) _____
13. Когда прибыл на постоянное место жительства _____
14. Национальность: 1-русская, 2-бурятка, 3-украинка, 4-татарка, 5-другая.
15. Образование: 0- нет 1-неполное среднее; 2-среднее; 3-средне-спец.; 4-неоконченное высшее 5- высшее
16. Жилищные условия: 1-собственный дом 2-собственная квартира 3-квартира на несколько семей 4- снимается жилплощадь 5-общежитие
17. Число членов семьи, проживающих вместе __\ \
18. Общая жилплощадь семьи, кв.м. __\ __\ \
19. Фактический среднемесячный доход семьи в целом (руб.) __\ __\ __\ __\ \
20. Семейное положение: 1-зарегистрированный брак, 2- незарегистрированный брак, 3- в разводе, 4-одинокая
21. Взаимоотношения в семье: 1-хорошие, 2-напряженные, 3-крайне напряженные.

22. Причина напряженных взаимоотношений: 1-злоупотребление мужа алкоголем, 2-материальные затруднения, 3-неудовлетворительные жилищные условия, 4-неблагоприятный психологический микроклимат в семье, 5-ненормированный рабочий день мужа (жены), 6-ссоры супругов с родителями, 7-смерть или тяжелые заболевания близких, 8-развод или другое расставание с супругом, 9-другая, **10-причины отсутствуют.**

23. Проживание: 1-отдельно от родителей, 2-совместное с родителями мужа (жены).

24. Помощь родителей: 1-материальная, 2- по уходу за детьми, 3-продуктами питания, 4-другая, 5-не оказывают.

25. Социальная группа: 1- руководитель крупного промышленного предприятия или его подразделения, 2-служащая крупного пром.предприятия, 3-рабочая крупного пром.предприятия, 4-руководитель частного предприятия, 5-служащая частного предприятия, 6-рабочий частного предприятия, 7-частный предприниматель (ИТД), 8-служащая бюджетной сферы, 9-домохозяйка, 10-студентка, 11-учащаяся школы, 12-иждивенец отдельных лиц, 13-безработная(временно неработающая).

26. Место работы на момент обследования:

0-не работает, 1-в декретном отпуске, 2-на своем рабочем месте, 3-рациональное трудоустройство.

27. Условия труда: 1-хорошие, 2-удовлетворительные, 3-неудовлетворительные.

28. Профессиональные вредности: 0-нет, 1-вредные вещества, 2-шум и/или вибрация, 3-неблагоприятный микроклимат, 4-физические нагрузки, 5-нервно-психическое напряжение, 6-ночные смены, 7-работа без перерывов, 8-работа с ВДТ (за дисплеем), 9-зрительное напряжение, 10-прочие.

29. Продолжительность работы в условиях указанной проф.вредности(сколько лет)

1___\2___\3___\4___\5___\6___\7___\8___\9___\10___\

30. Знаете ли вы принципы рационального питания: 1-да, 2-нет.

31. Соблюдаете ли Вы принципы рационального питания:

1-да, стараюсь, 2-хотелось бы, но не всегда получается, 3-не соблюдаю.

32. Как Вы оцениваете качество своего питания:

1-хорошее, 2-удовлетворительное, 3-неудовлетворительное.

33. Придерживаетесь ли Вы какой-либо диеты: 1-да, 2-нет.

34. Укажите название или сущность диеты._____

35. Укажите частоту приема продуктов питания:

ежедневно-1, через день-2, раз в неделю-3, реже-4

- А) мясо и мясопродукты __\;
- Б) рыба и рыбопродукты).__\
- В) молоко и молочные продукты).__\
- Г) картофель).__\
- Д) другие овощи).__\
- Е) фрукты).__\
- Ё) соки).__\
- Ж) хлеб и хлебобулочные изделия).__\
- З) крупы и макароны).__\
- И) жиры животные (масло, маргарин).__\
- К) жиры растительные).__\
- Л) яйца).__\
- М) сахар).__\
- Н) кондитерские изделия __\
- О) чай,).__\
- П) кофе).__\

36. Прием витаминных препаратов или витаминно-минеральных комплексов (укажите названия): 1- да, 2-нет. _____

37. Укажите длительность приема витаминные препараты или витаминно-минеральные комплексы в течение последнего года(мес.): ____\

38. Употребление алкоголя: 0-не употребляет, 1-употребляет по праздникам, 2-один-два раза в неделю, 3-более 2 раз в неделю.

39. Курение: 0-не курит, 1- курит до 10 сигарет в день, 2-более 10 сигарет в день.

СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ И УСЛОВИЙ ЖИЗНИ

40. Наибольшую ценность в жизни для Вас имеют: 1-дети, 2-семья, 3-друзья, 4-наличие работы, 5- деньги, 6- положение в обществе, 7- карьера, 8-другое (указать что именно) _____.

41. Отношение к своему будущему: 1-оптимистичное, 2-иногда беспокоит, 3-часто беспокоит, 4-пессимистичное.

42. Удовлетворенность уровнем жизни: 1-да, 2-не вполне, 3-нет.

43. Причины неудовлетворенности: 0-отсутствуют, 1-служебные неприятности, 2-дисгармония семейных отношений, 3-отношения с родственниками, 4-проблемы с детьми, 5-рост цен, 6-ограниченные материальные возможности, 7-неудовлетворенность жилищными условиями, 8-ощущение одиночества, 9-другие.

44. Ваше самочувствие:

1-хорошее, 2-удовлетворительное, 3-плохое

45. Как Вы оцениваете свое здоровье:

1-отличное, 2-хорошее, 3-удовлетворительное, 4-плохое.

46. Ваше психоэмоциональное состояние:

1- хорошее, 2-удовлетворительное, 3-тревожное.

47. Ваши отношения с ближайшим окружением:

1-отличные, 2-хорошие, 3-удовлетворительные, 4-плохие.

48. Трудности с трудоустройством и получением образования:

0- нет, 1-нет возможности трудоустроиться по специальности, 2-нет возможности получить необходимое образование.

49. В Вашей жизни имеют место проблемы, связанные с работой:

0-нет, 1-занятость одновременно на двух работах и более,

2-трудности в общении с коллегами, 3-постоянная усталость после физического труда, 4-усталость после напряженного умственного труда, 5-перевод на нижеоплачиваемую работу.

50. Как Вы оцениваете свой уровень дохода

: 1-высокий, 2-средний, 3- низкий, 4-на грани нищеты.

ОЦЕНКА ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

51. Проходите ли Вы периодическое обследование у гинеколога (других специалистов) в специализированных учреждениях:

1- нет , 2-да.

52. Где наблюдаетесь: 1- женская консультация, 2- хозрасчетные государственные центры 3- частные мед. центры 4- частные гинекологи

53. Причины, по которым Вы не наблюдаетесь у врача:

1- не удовлетворены отношением мед.персонала, 2-не планирую беременность, 3-хорошее самочувствие, 4-получали консультации у родственников и знакомых, 5-столкнулись с вымогательством мед.персонала, 6-другие причины (указать какие_____)

54. Как Вы оцениваете работу женской консультации:

1-хорошая, 2-удовлетворительная, 3-неудовлетворительная.

55. Доступность мед.помощи акушера-гинеколога:

1-попадаете на прием в день обращения, 2-на следующий день,

3-ждали приема врача 2-7 дней, 4-более недели, 5-не можете попасть на прием к нужному специалисту.

56. Удовлетворены ли Вы внешним видом и санитарным состоянием женской консультации:

1-удовлетворены, 2-не удовлетворены, 3-затрудняюсь ответить.

57. С каким отношением персонала в лечебных учреждениях Вы сталкиваетесь обычно:1- внимательным и вежливым,

2-равнодушным, 3-грубым отношением, 4-затрудняюсь ответить.

58.Доверяете ли Вы квалификации врачей-гинекологов в женской консультации:

1-доверяю, 2-не доверяю, 3-затрудняюсь ответить.

59. Как Вы оцениваете работу параклинических и вспомогательных служб женской консультации (лаборатория, рентген кабинет, регистратура, физиотерапевтический кабинет, кабинет функциональной диагностики и др.): хорошая, 2-удовлетворительная, 3-неудовлетворительная.

Наследственность (прилагается генеалогическое дерево)

Сведения о матери:

60. Национальность:

1- русская, 2- бурятка, 3- татарка, 4- украинка,5- другая.

61. Возраст на момент родов- ____\.

62. Известные заболевания: 1-эндокринные, 2-ССС, 3-Органов пищеварения, 4-аутоиммунные, 5-заболевания почек, 6-мастопатия, 7- миома матки, 8-эндометриоз, 9-бесплодие,10-генитальный инфантилизм.

Сведения об отце:

63. Национальность:

1 - русский, 2 - бурят, 3 - татарин, 4 - украинец,5 - другая

64. Возраст на момент рождения ребенка ____\

65. Известные заболевания: 1 - эндокринные, 2 - СССР, 3 - органов пищеварения, 4 - аутоиммунные, 5 - заболевания почек, 6 - генитальный инфантилизм, 7 - геникомастия, 8 - бесплодие,9 - половые нарушения.

АНАМНЕЗ

Перинатальные факторы:

66. 0-нет,1-гестоз,2-угроза прерывания, 3-многоводие,4-многоплодие,5-анемия,6-инфекционные заболевания,7-прием лекарственных препаратов.

Осложнения в родах :

67. 0-нет,1- крупный плод,2- гипотрофия,3-слабость родовой деятельности,, 4-быстрые роды,6-ягодичное предлежание,7-кровотечения в родах, 8-кесарево сечение, 9-переношенность,10-недоношенность.

68. Перенесенные заболевания

1- Детские инфекции, 2- туберкулез, 3-психологический стресс, 4-черепно - мозговая травма 5-операции, 6-наркоз (любой), 7-заболевания гипоталамуса, 8- гипоталамический синдром, 10-заболевания гипофиза (микро-, макроаденома), 9-диффузный эутиреоидный зоб, 10- гипотиреоз, 11- гипертиреоз, 12- аутоиммунный тиреоидит, 13- рак щитовидной железы, 14- заболевания лор-органов, 15-повреждения грудной клетки herpes zoster, 16-узловая мастопатия, 17-фиброзно-кистозная мастопатия, 18-гепатит, 19-заболевания надпочечников, 20-инфекции мочевыделительных путей, 21- ожирение, 22-аутоиммунные заболевания,

69. Сопутствующие заболевания

1-гипоталамический синдром, 2-микро-, макроаденомы гипофиза, 3-синдром гиперпролактинемии, 4-диффузный эутиреоидный зоб, 5- узловой зоб, 6- гипотиреоз, 7- гипертиреоз, 8- АИТ, 9-сахарный диабет, 10- недостаточность коры надпочечников, 11-ВДКН, 12- ожирение, 13-мастопатия, 14-заболевания ССС (инфаркт, ИБС, пороки сердца), 15-гипертоническая болезнь, 16-заболевания органов дыхания, 17-хр. заболевания лор-органов, 18-хронический гастрит, язвенная болезнь, 19-хронический гепатит и др. заболевания печени, 20-хр. панкреатит, 21-хронический пиелонефрит, цистит, 22-ХПН, 23-кожные болезни, 24-алопеция, 25-заболевания опорно-двигательного аппарата, 26- другие.

АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ

70. Возраст менархе ___\

71. Длительность менструации в период становления ___\

72. Длительность менструаций в настоящее время ___\

73. Длительность менструального цикла от ___\ до ___\.

73. Регулярность менструации к году после менархе: 1- да, 2- нет.

74. Регулярность менструации в настоящее время: 1-да, 2- нет.

75. Количество беременностей ___\

76. Количество родов ___\

77. Количество мед. абортов ___\

78. Количество самопроизвольных выкидышей ___\

79. Количество эктопических беременностей ___\

80. Первые роды (возраст) ___\

81. Последние роды (возраст) ___\

82. Средняя продолжительность кормления грудью (мес.)

83. Осложнения после родов, абортов: 1- нет, 2- есть

84. Патология плода и новорожденного (родившихся ранее): 0-не было, 1- мертворождения, 2-смерть в неонатальном периоде, 3-врожденные пороки развития, 4-неврологические нарушения, 5-вес новорожденных: менее 2500 г, 6-4000 г и более, 7-прочие.

85. Планирование беременности: 1-да, в ближайшее время, 2-да, в неопределенном будущем, 3-нет, т.к. есть ребенок, 4-нет, есть 2 и более ребенка, 5-однозначно нет.

86. В настоящий момент Вы планируете беременность: 1-да, 2-нет.

87. Причины отказа от беременности (для контрольной группы):

1-неудовлетворительное материальное положение,

2-неудовлетворительное семейное положение (одинокая, разведенная), 3-не имеете профессии, 4-не закончена учеба, 5-не любите детей, 6-не хочет партнер, 7-другие (укажите какие)

88. Какой метод предохранения от беременности используете:

1-никакой (планирую беременность), 2-никакой (все равно беременность не наступает), 3-противозачаточные таблетки или другие гормонсодержащие контрацептивы, 4-внутриматочная спираль, 5-презерватив, 6-прерванный половой акт, 7-ритмический способ контрацепции (высчитывание опасных дней), 8-спермициды (химические вещества местного применения), 9-никакой (если будет беременность, сделаю аборт), 10-никакой (не придаю этому значения).

89. Бесплодие: 1-не было, 2- 2-3 года, 3- 4-5 лет, 4- более 5 лет.

90. Нарушение менструального цикла: 0-нет, 1-аменорея первичная, 2-аменорея вторичная, 3-олигоменорея, 4-опсоменорея, 5-ациклические кровотечения, 6-дисменорея, 7- другие _____.

91. Гинекологические заболевания, установленные ранее: 0-нет, 1-эрозия шейки матки, 2-миома матки, 3- эндометриоз внутренний или наружный, 4- гиперпластические процессы эндометрия, 5- хр. Эндометрит, 6-дисфункция яичников, 7- кисты яичников функциональные, 8- опухоли яичников, 9-ПКЯ, 10-воспалительные процессы придатков, 11-ИППП.

Длительность заболевания (заполняется для гиперпролактинемии, миомы, эндометриоза, ПКЯ, воспалительных заболеваний)

Диагноз: с-м гиперпролактинемии

92. Возраст на момент постановки диагноза _____\

93. Длительность:

1-менее года, 2- от1до 3 лет, 3- до 5 лет, 4- свыше 5 лет

94.Проводилось лечение:

0-нет, 1- гормональное, 2- негормональное,3- хирургическое

Диагноз: миома матки

92. Возраст на момент постановки диагноза ____\

93. Длительность:

1-менее года, 2- от1до 3 лет, 3- до 5 лет, 4- свыше 5 лет

94.Проводилось лечение:

0-нет, 1- гормональное, 2- негормональное,3- хирургическое

Диагноз: эндометриоз

92. Возраст на момент постановки диагноза ____\

93. Длительность:

1-менее года, 2- от1до 3 лет, 3- до 5 лет, 4- свыше 5 лет

94.Проводилось лечение:

0-нет, 1- гормональное, 2- негормональное,3- хирургическое

Диагноз: ПКЯ

92. Возраст на момент постановки диагноза ____\

93. Длительность:

1-менее года, 2- от1до 3 лет, 3- до 5 лет, 4- свыше 5 лет

94.Проводилось лечение:

0-нет, 1- гормональное, 2- негормональное,3- хирургическое

Диагноз: воспалительные заболевания придатков

92. Возраст на момент постановки диагноза ____\

93. Длительность:

1-менее года, 2- от1до 3 лет, 3- до 5 лет, 4- свыше 5 лет

94.Проводилось лечение:

0-нет, 1- гормональное, 2- негормональное,3- хирургическое

95. Сведения о регулярности сексуальных контактов:

1-Регулярная половая жизнь (4 контакта в месяц), 2-более 4 контактов в месяц, 3-менее 4 контактов в месяц.

96. Причина нерегулярной половой жизни:

1-плохое самочувствие, 2-не испытываю потребности, 3-боюсь забеременеть, 4-нет постоянного полового партнера, 5-не хочет партнер, 6- другие _____

Фтизиатрический анамнез:

1. Контакт с туберкулезом в анамнезе

1-есть, 2- нет

2. Наличие в анамнезе выража туберкулиновых проб

1-есть, 2- нет

3. Флюорография

-дата в формате дд.мм.гггг

4. Заключение флюорографии

1 - без патологии, 2- очаговые изменения

5. Туберкулез в анамнезе

1-есть, 2- нет

-локализация (1- туберкулез легких, 2- туберкулез глаз, 3- туберкулез костной системы, 4- туберкулез мочевыделительной системы, 5- туберкулез лимфатических узлов, 6- туберкулез кожи,7 – туберкулез кишечника,8 – туберкулез нервной системы, 9 – туберкулез других локализаций)

-год взятия на учет (вводится дата в формате дд.мм.гггг)

-снятие в «Д» учета:

1- снят с учета, дата снятия в формате дд.мм.гггг.

2- состоит на учете

Жалобы и объективный статус

Жалобы:

97. НМЦ:

0-нет, 1-укорочение, 2- удлинение менструального цикла, 3- ациклические кровотечения, 4- аменорея, 5- оскуднение менструаций

98. Боли внизу живота: 1- нет, 2- есть (*у больных с эндометриозом заполнить опросник по интенсивности боли*)

99. Головная боли:0- нет, 1- постоянная, 2- локальная, 3-иногда.

100. Нарушение зрения: 1- нет, 2-есть.

101. Ограничение полей зрения: 1- нет, 1-есть

102. Раздражительность, плаксивость: 0- нет, 1- за несколько дней до месячных, 2- в первый день месячных.

103. Склонность к депрессии: 1- нет, 2- есть.

104. Нарушение сна: 0- нет, 1- постоянная сонливость днем, 2-диссомния, 3- приступы насильственного засыпания.

105. Либи́до: 1- нормальное, 2- снижено, 3- повышено.
106. Снижение веса: 0- нет, 1-резкое, 2- постепенное.
107. Увеличение веса: 0- нет, 1- резкое, 2- постепенное.
108. Отделяемое из сосков: 1-нет, 2-есть.
109. Боли в костях, пояснице: 1- нет, 2- есть.
110. Судороги: 1-нет, 2-есть.
111. Мотивационные нарушения: 0- нет, 1- булимия, 2-гиперфагия, 3- гиперфагическая реакция на стресс, 4- выпадение волос.
112. Запоры:1- нет, 2- есть.
113. Патологическая слабость, утомляемость, потливость: 1- нет, 2- есть
- Вздутие живота: 1- есть, 2 – нет
- Увеличение лимфоузлов: 1 – есть, 2 - нет

Данные осмотра:

113. Рост (см). _ _ _ _ \
114. Вес (кг). _ _ _ _ \
115. Индекс массы тела _ _ _ _ \
116. АД _ _ _ _ \
117. Кожные покровы: 1-чистые, 2-стрии бледные, 3-стрии яркие, 4- гиперпигментация, 5-витилиго, 6-акне, 7-гипергидроз, 8-алопеция.
118. Оволосение: 1-по женскому типу, 2-гипертрихоз, 3-гирсутизм.
119. Гирсутизм (баллы): _ _ _ \
120. Подкожно-жировой слой: 1-развит больше на животе, 2- развит больше на бедрах.
121. Телосложение: 1-нормостеник, 2-астеник, 3-гиперстеник.
122. Пастозность, отеки: 1-нет, 2-есть.
123. Щитовидная железа: 1-не увеличена , 2-увеличена 1 ст., 3-увеличена 2ст.
124. Консистенция щитовидной железы: 1-мягкая,2- плотная ,3-узловая , 4- болезненная , 5-безболезненная.
125. Молочные железы: 1-мягкие, безболезненные; 2-диффузно уплотнены, болезненны;3-узловое уплотнение.
126. Галакторея:
1-нет, 2- каплями (+), 3-струей (++) ,4-спонтанная(+++)

Органы пищеварения.

127. Язык: 1-влажный, 2- сухой, 3- чистый,4-с налетом.

128. Отпечатки зубов на языке: 1- нет, 2- есть.
129. Печень: 1- у края реберной дуги, 2- выходит из-под края реберной дуги, 3-болезненная, 4-безболезненная.
130. Почки: 1-пальпируются, 2-не пальпируются, 3-с-м поколачивания положительный, 4-отрицательный.

Гинекологический статус.

131. Характер менструации (*при эндометриозе, миоме заполнить приложение по кровопотере*) 1-обильная, 2-умеренная, 3-скудная,

132. Наружные половые органы:

1-развиты правильно, 2-гипопластичны,

133. Шейка матки: 1-чистая, 2-гиперемирована, 3-эрозирована, 4-рожавшей, 5-не рожавшей, 6-гипопластична.

134. Выделения: 1-обычные, 2-патологические.

135. Тело матки: 1- не увеличено, 2-увеличено, 3-гипопластично.

136. Придатки: справа: 1- не увеличены, 2-увеличены, 3- болезненные, 4- безболезненные.

слева: 1- не увеличены, 2-увеличены, 3- болезненные, 4- безболезненные

137. Гинекологические заболевания (в настоящее время):

1-эрозия шейки матки, 2-лейкоплакия шейки матки, 3-миома матки, 4-эндометриоз, 5-гиперпластические процессы эндометрия, 6- хронический эндометрит, 7-дисфункция яичников, 8- кисты яичников функциональные, 9-опухоли яичников, 10- хр. сальпингоофорит, 11-ПКЯ, 12-ПМС, 13-бесплодие первичное, 14-бесплодие вторичное, 15- аменорея первичная, 16- аменорея вторичная.

Данные гормонального, иммунологического исследования.

Гормональное исследование.

День менструального цикла указывать в скобках, рядом с результатом гормона: 5-9 день цикла-1, на фоне задержки menses-2, там же указать дату

	1	2	3
Пролактин МЕД\мл	138 _____\ \\ («___»_____г.)	139 _____\ \\ («___»_____г.)	140 _____\ \\ («___»_____г.)
ЛГ МЕД\мл	141 _____\ \\ («___»_____г.)	142 _____\ \\ («___»_____г.)	143 _____\ \\ («___»_____г.)
ФСГ МЕД\мл	144 _____\ \\ («___»_____г.)	145 _____\ \\ («___»_____г.)	146 _____\ \\ («___»_____г.)

	(«__»____г.)	,(«__»____г.)	,(«__»____г.)
Тестостерон пМл	147___\\ («__»____г.)	148___\\ («__»____г.)	149___\\ («__»____г.)
17-ОН- прогестерон	150___\\ («__»____г.)	151___\\ («__»____г.)	152___\\ («__»____г.)
ДЭАС	153___\\ («__»____г0.	154___\\ («__»____г).	155___\\ («__»____г)
ТТГ мЕДмл	159___\\ («__»____г.)	160___\\ («__»____г.)	161___\\ («__»____г)
Т4св пМл	171___\\ («__»____г.)	172___\\ («__»____г.)	173___\\ («__»____г)
Эстрадиол	174___\\ («__»____г.)	175___\\ («__»____г.)	176___\\ («__»____г)
прогестерон	180___\\ («__»____г.)	181___\\ («__»____г.)	182___\\ («__»____г)

Инструментальное исследование (дата, заключение)

Боковая краниограмма, МРТ гипофиза _____

УЗИ щитовидной железы _____

УЗИ молочных желез _____

УЗИ гинекологическое

КТ надпочечников _____

Кольпоскопия _____

Онкоцитология _____

Исследование на ИППП (указать методы, результаты) _____

Гистероскопия. _____

ПГЗ биоптата эндометрия _____

Бак посев биоптата эндометрия _____

Лапароскопия (заключение) _____

Спермограмма.(заключение) _____

Посткоитальный тест (отриц, положит) _____

Предыдущее лечение (перечислить препараты, стимуляцию овуляции, лапароскопию, ЭКО) _____

Эффективность лечения: 1-беременность, 2- отсутствие

Гистеросальпингография:

- Тело матки: 1 – обычной формы, 2 – седловидной 3 – облитерация полости
 - Цервикальный канал: 1 –обычной формы, 2 – расширение цервикального канала
 - Правая маточная труба: 1- проходима, 2- сактосальпинкс, 3- сегментирована по типу «бус», 4 – симптом «курильной трубки», 5- виден только маточный сегмент 6- булавовидно расширена (возможен выбор нескольких значений)
 - левая маточная труба: 1- проходима, 2- сактосальпинкс, 3- сегментирована по типу «бус», 4 – симптом «курильной трубки», 5- виден только маточный сегмент, 6- булавовидно расширена
 - Микрокальцинаты: 1- нет, 2- единичные, 3-множественные
- Проба Манту: 1- отрицательный, 2- -положительный
- Диаскин-тест: 1- отрицательный, 2- -положительный
- ИФА на а/туб: 1 - 0-40мгк/мл (норма), 2 - 40-80 мкг/мл (группа риска), 3 – 80 и выше (вероятен туберкулезного процесса).

Лазерная флюоресценция: 1 - (до 12,5 усл.ед.) норма, 2 –(13-25,5 усл. ед.) зона риска, 3 - (26-44 усл.ед) туберкулезная патология, 4 – (45 и более) патология смешанной природы.

ПЦР менструальной крови на МБТ: 1- отрицательно, 2 – положительно, 3- сомнительно

Посев менструальной крови на МБТ: 1- роста нет, 2- выявлен рост МБТ

Проба Коха 1- положительна, 2- отрицательна

Список публикаций по теме диссертационного исследования

1. Маланова, А.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу женских половых органов в республике Бурятия за период 2003–2011 гг. /А.Б.°Маланова, Л.Б. Цыбикова, О.Я. Лещенко, Л.В. Сутурина // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - № 3, Ч.1 (85). - С. 101-103.
2. Маланова, А.Б. Туберкулез женских половых органов в основных этнических группах республики Бурятия /А.Б. Маланова, Л.В.°Сутурина, О.Я.°Лещенко, З.Ю. Даржаев // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - № 4 (92). - С.°56-58.
3. Колесникова, Л.И. Современный взгляд на проблему туберкулеза женских половых органов /Л.И. Колесникова, О.Я. Лещенко, А.Б.°Маланова // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 9. - С. 24-29.
4. Маланова, А.Б. Нарушение репродуктивной функции у женщин с туберкулезом женских половых органов/ А.Б. Маланова, А.В. Аталян, О.Я.°Лещенко // Вестник РГМУ. - 2015. - № 2. - С.45-46.
5. Маланова, А.Б. Особенности генитального туберкулеза в основных этнических группах РБ / А.Б. Маланова, О.Я. Лещенко, А.В. Аталян // Сборник материалов международной научной конференции "Клиническая медицина-2014". - М. - 2014. – С.23-36.
6. Маланова, А.Б. Особенности диагностики туберкулеза женских половых органов /А.Б.°Маланова, О.Я. Лещенко, Л.В. Сутурина //Сборник материалов первой международной научно-практической конференции «Туберкулез – глобальная катастрофа человечества». - Ростов н/Д. - 2014. - С. 198-201.
7. Маланова, А.Б. Рентгенологические признаки туберкулеза женских половых органов/ А.Б.°Маланова, О.Я. Лещенко //Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. - СПб. - 2015. - С. 26-27.
8. Маланова, А.Б. Туберкулез женских половых органов у женщин с бесплодием / А.Б. Маланова, А.В. Аталян, О.Я. Лещенко //Сборник

материалов XXII Российского национального конгресса "Человек и лекарство". - М., 2015 – С.152-153.

9. Лещенко, О.Я. Диагностика и прогноз репродуктивных нарушений, ассоциированных с туберкулезом половых органов у женщин /О.Я.°Лещенко, А.В. Аталян, А.Б.°Маланова //Материалы XI Международного конгресса по репродуктивной медицине. - М.- 2017. - С. 77-79.

10. Leshchenko, O.Ya. A combination of genital endometriosis and genital tuberculosis among women with infertility /O.Ya. Leshchenko., A.B.°Malanova, A.V. Atalyan, M.P. Rinchindorjjeva //Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. – 2015. - Vol.7. – P. 45

11. Leshenko, O. Ya. The hierarchy of complaints of infertile women from group of risk of genital tuberculosis and endometriosis. /O.Ya. Leshchenko., A.B.°Malanova, A.V. Atalyan // Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. – 2015. - Vol.7. – P. 74-75.

12. Leshchenko, O.Ya. Diagnostics and forecasting of reproductive disorders have been associating with genital tuberculosis in women /O.Ya.°Leshchenko., A.V. Atalyan, A.B.°Malanova //17th World Congress on Human Reproduction Roma 2017 <http://hr2017.humanreacademy.org/program/scientific-program/>

Апробация работы

Материалы диссертации представлены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2013), Международной научно-практической конференции «Туберкулез – глобальная катастрофа человечества» (Ростов-на-Дону, 2014), III Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты репродуктологии» (Иркутск, 2014), Международной научной конференции "Клиническая медицина-2014" (Москва, 2014), XXII Российском Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2015), X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской

конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2015), 1-ом Конгрессе общества по эндометриозу и заболеваниям матки (Франция, Париж, 2015), 16th World Congress on Human Reproduction (Германия, Берлин, 2015), Всероссийской конференции с международным участием «Роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе распространенных патологий» (Иркутск, 2016), V международной научно - практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты репродуктологии» (Иркутск, 2016), IX Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2016), XI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва 2017), 17th World Congress on Human Reproduction (Италия, Рим 2017).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 – журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России и три - публикации в зарубежных изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов и списка литературы. Текст диссертации иллюстрирован 14 таблицами и 4 рисунками. Список литературы включает 217 наименований, из них 87 – на иностранных языках.