

**ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

**РОМАНЮК ОКСАНА ВІТАЛІЇВНА**

УДК 618.15-002.9-053.8:616.24-002.5

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО  
ЦИКЛУ У ПАЦІЄНТОК, ЩО ХВОРІЮТЬ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України.

**Науковий керівник** доктор медичних наук, професор **Польова Світлана Петрівна**, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України (м. Вінниця), професор кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор **Бенюк Василь Олексійович**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри акушерства та гінекології № 3

доктор медичних наук, професор **Голяновський Олег Володимирович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1

Захист відбудеться « 31 » жовтня 2017 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ) (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ) (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8)

Автореферат розісланий « 25 » вересня 2017 р.

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради

**Л. В. Квашніна**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Глобальною проблемою на початку третього тисячоліття стало зростання захворюваності на туберкульоз (ТБ) легень, який належить до найзагрозливіших і найпоширеніших захворювань у світі та в Україні. Епідемія ТБ досягла масштабу всесвітньої, зважаючи, що збудниками МБТ інфіковано понад 2 млрд населення планети, із них 50–60 млн – хворі на ТБ. Гендерні дані статистики вражають: щороку від ТБ у світі помирає 1 млн жінок, більше 646 млн жіночого населення інфіковані МБТ, з них вперше хворіють на ТБ легень 3,1 млн пацієнток репродуктивного і працездатного віку (О. В. Голяновський, 2013; Ю. І. Фещенко і співавт., 2013; В. І. Петренко, 2014; О. С. Шевченко і співавт., 2015; Р. В. Клічук, 2016; О. V. Pidverbetska et al., 2015). За даними ВООЗ (2014) у світі зареєстровано 8,7 млн випадків захворювання на ТБ, 1,4 млн смертей від ТБ, із них півмільйона жінок (О. П. Гнатко і співавт., 2015; М. І. Борисова і співавт., 2015; В. І. Петренко, 2015; Р. Г. Процюк, 2015; WHO, 2014). Ризик захворіти на ТБ серед жінок зміщений до віку – 16–39 років (52 %), у тому числі осіб віком 16–29 років складають 26 %. Жінки, хворі на ВДТБ легень, становлять значну частку інвалідів – 59,7 %, пік інвалідності (31,4 %) припадає на репродуктивний вік пацієнток – від 20 до 45 років (В. В. Подольський і співавт., 2014; С. І. Каюкова і співавт., 2015; Л. Д. Тодоріко, 2015; В. В. Гарбузюк, 2016; D. A. Ivanova et al., 2013), тому проблема вимагає нагального вирішення.

За літературними даними нерегулярний менструальний цикл трапляється у 36,8 % осіб, хворих на ТБ легень, альгодисменорея – у 30,0 %, гіперполіменорея – у 26,8 %, схильність до проліферативних змін ендометрія з переважанням залозистої гіперплазії – у 28,9 %, первинна та вторинна аменорея – у 8,1 % осіб. ПМЦ на тлі ТБ легень також зумовлюють виникнення низки гінекологічних захворювань, які переважно пов'язані з інтоксикаційною дією хіміопрепаратів на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему: кисти і новоутворення яєчників виникають у 24,7 % пацієнток (А. Е. Грабарник і співавт., 2014; Г. Ф. Русановская та співавт., 2014; Т. Ф. Татарчук і співавт., 2015; С. О. Черенько і співавт., 2016; A. Raja et al., 2012; D. S. Danilov et al., 2014).

Застосування хіміотерапії проти ТБ у жінок вимагає визначити її вплив на ураження печінки, які становлять від 5,4 до 85,7 %, менструальну функцію, стан гормональної та ендокринної систем, порушення функції яких спричиняють зміни на якість життя жінок репродуктивного віку. Рифампіцин, як один із найбільш активних протитуберкульозних препаратів, може спричинити менструальні розлади, підвищуючи ферментативний катаболізм естрогенів і рівень лютеїнізуючого гормону. Зважаючи, що ступінь менструальної дисфункції у жінок, хворих на ТБ легень, корелює із клінічним перебігом ТБ процесу, остання вимагає поглибленого вивчення (Д. А. Іванов і співавт., 2013; В. І. Зозуляк і співавт., 2014; Г. Ф. Марченко, 2015; В. О. Бенюк, 2016; С. Dye et al., 2013).

Серед причин ПМЦ у даного контингенту жінок особливе місце відводять інфекціям статевих шляхів, змінам імунного і нейрогуморального гомеостазу, ризикованій моделі поведінки жінок (паління, вживання алкоголю та наркотичних засобів), які часто призводять до гіперплазії ендометрію, спайкового процесу в

репродуктивних органах (С. П. Польова та співавт., 2014; Л. Д Тодоріко, 2016; Р. В. Клічук, 2016; В. О. Бенюк і співавт., 2016; S. Shin et al., 2013; R. Cherasium et al., 2013). Відсутність обґрунтованого підходу до проблеми планування сім'ї, корекції порушень і відновлення МЦ по завершенні лікування ТБ легень вимагає поглибленого вивчення в умовах епідемії, що було підґрунтям для проведення даного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України «Клініко-діагностичні критерії змін у гормональнозалежних органах і системах організму жінки в період перименопаузи та менопаузи» (реєстраційний номер 0114U003565) та кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету «Розробка та впровадження алгоритмів діагностики, лікування та профілактики актуальних захворювань репродуктивної системи жінки» (реєстраційний номер 0107U011173).

**Мета роботи.** Знизити частоту порушень менструального циклу у жінок, хворих на туберкульоз легень, шляхом удосконалення лікувальних і реабілітаційних заходів на основі вивчення клінічного перебігу, психологічних особливостей, імунного і гормонального гомеостазу, стану мікробіоценозу статевих шляхів і морфологічних змін ендометрія.

**Завдання дослідження.**

1. Провести клінічно-статистичний аналіз перебігу порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку, хворих на туберкульоз легень, та встановити структуру менструальної дисфункції у даного контингенту.

2. Визначити вплив медичних і соціальних чинників менструальної дисфункції та особливості психоемоційного стану пацієнток, хворих на туберкульоз легень.

3. Дослідити характер порушень менструального циклу у жінок, що хворіють на туберкульоз легень, шляхом визначення імунологічних, гормональних, біохімічних та інфекційних змін організму.

4. Оцінити клінічний перебіг, ехографічну і морфологічну семіотику порушень менструального циклу у жінок, хворих на туберкульоз легень, залежно від активності процесу.

5. Розробити патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-реабілітаційних заходів відновлення менструального циклу у жінок репродуктивного віку, що хворіють на туберкульоз легень, та оцінити його ефективність.

*Об'єкт дослідження:* порушення менструального циклу у жінок, хворих на туберкульоз легень.

*Предмет дослідження:* частота, структура, клінічні і психологічні прояви, соціальні чинники, імунний і гормональний гомеостаз, інфекційні чинники, морфологічні зміни ендометрія на тлі туберкульозу.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, біохімічні, ендокринологічні, спеціальні гінекологічні, інструментальні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Результати комплексного дослідження дозволили удосконалити реабілітацію менструальної функції у жінок, хворих на ТБ легень.

Уперше в Україні оптимізовано лікувальний, протекторний і контрацептивний ефект комплексної терапії за рахунок комбінації лікувальних засобів, що сприяло відновленню менструального циклу.

Доповнено наукові дані щодо змін взаємодії імункомпетентних клітин і особливостей мікробіоценозу, асоціативних форм бактеріально-вірусного інфікування статевих шляхів при ПМЦ у жінок, хворих на ВДТБ легень.

Доповнено наукові дані про структурно-функціональний стан ендометрія у жінок, хворих на туберкульоз легень, за різних форм і активності ТБ легень і доведена ефективність запропонованої комплексної терапії. Проведено корелятивні паралелі між клінічним перебігом ПМЦ на тлі ТБ легень, особливостями перебігу соматичної патології, змін гормонального гомеостазу та імунної відповіді.

Удосконалено лікувально-реабілітаційні заходи щодо ПМЦ, які стали підставою застосування імунорегуляторних засобів у комплексному лікуванні і профілактиці порушень менструальної функції.

**Практичне значення одержаних результатів.** Встановлено соціально-медичні чинники ризику зростання частоти ПМЦ у жінок, хворих на ВДТБ та ЗЗПТБ. Визначені групи ризику жінок репродуктивного віку, хворих на ТБ легень, щодо ПМЦ.

Розроблено і впроваджено в практичну медицину нові підходи для профілактики, лікування і реабілітації менструальної дисфункції у жінок, хворих на ТБ легень, на основі застосування мікробіологічних, біохімічних, імунологічних, гормональних та інструментальних методів дослідження. Впроваджено в практичну медицину алгоритм клінічно-лабораторного обстеження пацієнток репродуктивного віку, хворих на ТБ легень, на етапах диспансеризації у протитуберкульозних диспансерах і жіночих консультаціях. Отримані результати мають важливе значення для профілактики, лікування і реабілітації МЦ у жінок фертильного віку, хворих на ТБ легень.

**Впровадження результатів дослідження.** Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації за результатами досліджень впроваджені і використовуються у навчальному процесі Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», Ковельського медичного коледжу. У лікувальній практиці Чернівецького обласного онкологічного диспансеру, Чернівецької лікарні швидкої допомоги, жіночих консультаціях Хмельницького міського та обласного перинатальних центрів, Вінницького пологового будинку № 2, Шацької і Сторожинецької центральних районних лікарень. Хмельницьких міських поліклінік № 1 і № 4, Луцького обласного протитуберкульозного диспансеру.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантка самостійно сформулювала ідею та мету дисертаційної роботи. Розробку завдань дослідження здійснено за участі наукового керівника. Автор особисто розробила основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації роботи, клінічні, гінекологічні, спеціальні

інструментальні дослідження, проведено аналіз літературних джерел. Автор самостійно виконала набір і обробку фактичного матеріалу, написала всі розділи дисертації, сформулювала основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації. У наукових працях, опублікованих із співавторами, дисертантом самостійно зібрано матеріал, здійснено огляд літератури за темою, узагальнено і сформульовано висновки. При підготовці наукових праць, які опубліковані у співавторстві, використано клінічний матеріал, статистичні дані та огляд літератури пошукача.

**Апробація результатів роботи.** Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертації оприлюднені та обговорені на Міжнародній науково-практичній конференції «Світова медицина: Сучасні тенденції та фактори розвитку» (Львів, 2016); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства», (Одеса, 2016.); Міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних і фармацевтичних наук», (Дніпропетровськ, 2016); Міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.» (Одеса, 2016). Міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів», (Львів, 2016); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики», (Дніпропетровськ, 2016); Міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних і фармацевтичних наук», (Дніпропетровськ, 2016).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, із них 8 статей у фахових виданнях, 6 тез у матеріалах і збірниках наукових конференцій.

**Структура дисертації.** Дисертація викладена на 161 сторінці тексту (158 сторінок основного тексту) і складається зі вступу, 6-ти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, яких нараховано 253. Дисертація містить 25 таблиць і 8 рисунків.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Відповідно до мети і завдань дослідження проведено комплексне клінічно-лабораторне обстеження і лікування 116 жінок репродуктивного віку, із яких 76 пацієнок, хворих на ТБ легень (основна група), і групи контролю – 40 соматично здорових жінок. Для оцінки ефективності запропонованого нами комплексного лікування ПМЦ серед жінок основної групи виділили І-А підгрупу – 46 жінок, хворих на ВДТБ легень та І-Б підгрупу – 30 жінок із ЗЗПТБ легень. Обстеження пацієнок проводили спільно з консультативними висновками фтизіатра. Оцінку психічного стану жінок, хворих на ТБ, проведено за модифікованою Единбурзькою шкалою та шкалою Зунге.

Загальний аналіз крові досліджували на гематологічному аналізаторі «Ce1trak-11» фірми «Bayer» (Австрія), біохімічні дослідження крові проводили на аналізаторі «Vitra» фірми «Kone» (Фінляндія) за стандартними реактивами.

Електрохімічний склад крові досліджували на аналізаторі «System» фірми «Becton» (США).

Для імунологічних досліджень використовували цільну кров, сироватку, форменні елементи крові. Фагоцитарну активність нейтрофілів крові досліджували у фагоцитарній реакції у три етапи. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові реєстрували спектрофотометрично на спектрофотометрі «СФ-46».

Вміст сироваткових Ig M, G і A визначали імуноферментним аналізом на апараті класів «АИФ-Ц-01С» (Білорусь), використовуючи стандартний набір моноклональних специфічних антисироваток до Ig кожного класу.

Основні субпопуляції Т- і В-лімфоцитів досліджували у реакції непрямой поверхневої імунофлуоресценції з моноклональними антитілами (фірми «Сорбент-ЛТД», м. Москва) до поверхневих диференційованих антигенів клітин (CD<sup>3+</sup> – маркер загальної популяції Т-клітин; CD<sup>4+</sup> – специфічний маркер Т-хелперів; CD<sup>8+</sup> – специфічний маркер Т-супресорів; CD<sup>20+</sup> – маркер загальної популяції В-лімфоцитів).

Визначали концентрацію гормонів у сироватці крові (Е, ЛГ, ФСГ, Пг, Прл) імуноферментним методом із використанням реагентів DSL-10–3700 (BCM Diagnostics, USA); «Стероїд ІФА-прогестерон» (м. Санкт-Петербург).

Мікробіологічне обстеження включало мікроскопію, бактеріологічне та мікологічне дослідження вмісту піхви. Препарати фарбували за методами Грам-Синьова, Романовського-Гімзи та метиленовим синім і мікроскопували при імерсії. Проведено комплексне цитологічне і серологічне дослідження для визначення етіології запальних захворювань придатків матки. Вірусну генітальну інфекцію виявляли з визначенням герпетичних, цитомегаловірусних і папіломавірусних уражень клітин. Генотипування мікроорганізмів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із використанням тест-системи «Фемофлор-16».

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили за допомогою ультразвукового сканера «Аллока SSD-1400» (Японія) з використанням трансабдомінального та трансвагінального датчиків. Сканування проводили у повздовжній та поперечній проекціях. Стан внутрішніх статевих органів оцінювали шляхом вимірювання зовнішніх і внутрішніх розмірів: довжини, ширини і об'єму матки. При ехолокації вивчали патологічні зміни в порожнині матки та у позаматковому просторі.

Для морфологічного дослідження біопсійний матеріал фіксували у 10 % розчині забуференого формаліну, зневоднювали у спиртах висхідної концентрації, заливали у парафін. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином. МБТ ідентифікували за методикою Ціль-Нільсена з бактеріоскопією препаратів з масляною імерсією.

Статистичну обробку матеріалу проведено із застосуванням стандартних комп'ютерних програм. Для кожної ознаки враховували середнє арифметичне (М), середнє квадратне відхилення, стандартну помилку середньої (m) та величину критерія Ст'юдента (t).

Комплексне лікування ПМЦ у жінок, хворих на ТБ, включало санацію статевих шляхів етіотропною терапією виділеного збудника, з урахуванням чутливості до антибіотика, із застосуванням вагінального суппозиторія, що містить 100 мг кліндаміцину фосфату і 100 мг клотримазолу. Призначали по 1 свічці

вагінально впродовж 7 днів. У базисній терапії (хіміотерапія, протизапальна, десенсибілізуюча, метаболічна і вітамінотерапія) жінок, хворих на ВДТБ легень, використовували препарат L-аргінін по 100 мл внутрішньовенно, 20–30 крапель за хвилину впродовж 10 днів. Пацієнтки із ЗЗПТБ легень отримували засіб у розчині по 30 (1 г – 25 мл) мл внутрішньо три рази на добу впродовж 10–14 днів. Рекомбінантний інтерферон альфа-2b людини вводили по 1 мл (50 мкг) підшкірно один раз через дві доби, курс лікування – 10 ін'єкцій. За необхідності проводили повторні курси лікування через два тижні. Ефективність комплексної терапії оцінювали шляхом клініко-лабораторних досліджень через 3 і 6 місяців.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Проведено аналіз результатів клінічно-лабораторного обстеження і лікування ТБ легень у 76 жінок основної групи: визначено форму, локалізацію, фазу і активність ТБ ураження легень, наявність або відсутність МБТ у мокротинні, структуру ПМЦ на тлі туберкульозного процесу. Досліджено дані та особливості психологічної характеристики пацієнток, хворих на ТБ легень, та інших соматичних захворювань.

У результаті проведеного дослідження встановлено особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнток, визначено структуру і клінічний перебіг ПМЦ на момент обстеження, чинники ризику виникнення ПМЦ, ступінь інфікування геніталій на тлі застосування хіміопрепаратів, стан гепато-біліарної системи і морфологічні зміни ендометрію. У динаміці обстеження визначили показники гормонального та імунного гомеостазу, провели генотипування мікроорганізмів, в т.ч. МБТ.

Вік пацієнток, які перебували під наглядом, коливався від 18 до 41 року. Середній вік жінок основної групи становив  $29,1 \pm 0,5$  років, контрольної –  $28,7 \pm 0,3$  років, які статистично не відрізнялися.

Клінічний перебіг ТБ легень у пацієнток основної групи представлений трьома основними формами з наявністю або відсутністю МБТ у мокротинні. Переважала дисемінована форма ТБ легень – у 35 (46,0 %) осіб, вогнищева – у 26 (34,2 %) і у 11 (14,4 %) пацієнток встановлено фіброзно-кавернозну форму ТБ легень. Окрім вказаних форм, у 3 (3,9 %) осіб виявлено туберкульозний плеврит, у однієї (1,3 %) жінки – туберкулома, проте вплив вказаних форм ТБ на ПМЦ був незначним. Тривалість захворювання на ВДТБ легень складала від 6 міс. до 1 року і від 2 до 4 років у групі жінок із ЗЗПТБ легень.

Аналіз даних акушерсько-гінекологічного анамнезу показав, що перебіг ПМЦ жінок, хворих на ВДТБ легень, ускладнювала залізодефіцитна анемія I–II ступеня тяжкості – у 83 %, III ступеня – у 18,1 %. Із числа обстежених знали про наявність у них анемії лише 37,3 % жінок, іншим повідомлено про наявність анемії в процесі обстеження. Супутня гінекологічна патологія матки і шийки матки мала місце у 29 (38,2 %) пацієнток, хворих на ТБ легень, і була представлена міомою матки – у трьох (3,9 %) осіб, ерозією шийки матки – у шести (7,8 %), ендочервіцитом – у трьох (3,9 %) жінок. У 57,8 % осіб вказаної підгрупи спостерігали ознаки хронічних захворювань органів малого тазу. У групі контролю хронічний сальпінгофорит виявили – у 7 (17,5 %), ендочервіцит – у трьох жінок (7,5 %).

Результати аналізу особливостей психоемоційного стану жінок, хворих на ТБ легень, показали підвищену частоту астеничних розладів – у 46,1 %, підвищену



дратівливість – у 19,9 %, емоційну нестабільність – у 16,6 %, нестриманість і розлади сну відповідно у 5,7 і 3,9 % осіб. У жінок із ЗЗПТБ легень - змішаний тип реагування на психотравмуючу ситуацію: у 15,9 % - спостерігали схильність до стеничних реакцій, експансивності, незалежності. У віковій групі 35-40 років зниження соціального статусу, розлучення, явища тривоги, стреси, сексуальне незадоволення сприяли виникненню стану депресії. Виражена депресивність і невротичні прояви у даного контингенту тісно зв'язані з порушеннями сну ( $r=0,52$ ), сексуальними розладами ( $r=0,54$ ), збудливістю й дратівливістю ( $r=0,54$ ).

Ретроспективним аналізом соматичної патології встановлено, що ПМЦ у пацієнок, хворих на ТБ легень, частіше виникали на фоні супутньої екстрагенітальної патології, яка була представлена анемією – у 82,8 % жінок, порушеннями функції шлунково-кишкового тракту – у 42,1 %, захворюваннями серцево-судинної системи – у 27,6 %, ендокринною патологією – у 25 %, захворюваннями сечостатевої системи – у 14,4 % та ін.

Застосування хіміотерапії у жінок основної групи супроводжувалося інтоксикаційним синдромом, який проявлявся загальною слабкістю – у 53 (69,7 %) осіб, головним болем – у 39 (51,3 %), субфебрильною температурою тіла – у 34 (44,7 %), пітливістю – у 30 (39,4 %), болем або тяжкістю у правому підребер'ї – у 29 (38,1 %), нудотою – у 21 (27,6 %) жінок.

Структура ПМЦ у жінок, хворих на ТБ легень, характеризувалася високою частотою гіперполіменореї і дисменореї, які траплялися практично у кожній третій пацієнтки. Дисфункційні маткові кровотечі (ДМК) виникали у 32 (42,1 %) жінок, альгодисменорея у поєднанні з гіпоменструальним синдромом – у 23 (30,2 %), гіперполіменорея – у 16 (21 %), аменорея – у 3 (3,9 %). У пацієнок, хворих на ВДТБ легень, спостерігалася виражена тенденція до зростання частки гіперплазії ендометрія; із 35-ти пацієнок остання спостерігалася у 19 (25 %) осіб порівняно з пацієнтками, хворими на інші клінічні форми ТБ, які загалом склали 15,7 % осіб.

Результати оцінки стану мікробіоценозу статевих шляхів у пацієнок, хворих на ВДТБ легень, у порівнянні із жінками із ЗЗПТБ показали більше, як у 2,5 рази зростання неспецифічного вагініту (27,6 % проти 10,5 %,  $p<0,01$ ), у трьох – бактеріального вагінозу, відповідно у 25 % і 7,8 % спостережень. Наявність трихомоніазу і кандиди-інфекції в піхві пацієнок також частіше траплялися в жінок, які отримували специфічну ПТТ на момент обстеження. У більшості пацієнок (53,1 %) при бактеріоскопії мазків виявлено високий лейкоцитоз (40–55 в полі зору).

У виділеннях цервікального каналу переважно діагностували коки, диплококи, грам-позитивні і грам-негативні мікроорганізми. Серед збудників умовно-патогенної флори в основній групі жінок переважали грам-позитивні коки (40,7 %), серед яких домінував епідермальний стафілокок у 23,8 % осіб, у 8 (20 %) здорових жінок і 2 (5,8) із ЗЗПТБ. *Str. viridans* у порівнянні з жінками із ЗЗПТБ та здоровими, переважав у жінок з ВДТБ легень – у 9 (19,5 %) ( $p<0,01$ ).

У жінок із ВДТБ легень грам-позитивна кокова флора у три рази (57,4 %) перевищувала грам-негативну паличкову (19,1 %) ( $p<0,01$ ), а із ЗЗПТБ – лише в 1,7 рази ( $p>0,05$ ). За ВДТБ легень *Tr. vaginalis* виявлялася в 23,9 % випадках проти

5 (16,6 %) у жінок із ЗЗПТБ, *Gardnerella vaginalis* у 45,6 % і в 26,6 %, відповідно ( $p>0,05$ ), *Ch. trachomatis* у 26 % випадків за ВДТБ та у 10 % у пацієток із ЗЗПТБ ( $p<0,05$ ), вірус простого герпесу (ВПГ) – 15,2 % і 5,8 %, відповідно ( $p> 0,05$ ).

У 36 (47,3 %) жінок основної групи виявлені мікробні асоціації, серед яких переважали вірусно-бактеріальні асоціації – у 21 (27,6 %), змішані бактеріальні – у 17 (22,3 %). У пацієток із ЗЗПТБ найбільша частка інфекцій, асоційованих з урогенітальним хламідіозом, припадала на кандидоз – у 9 (30 %), гарднереллу – у 8 (26,6 %) і трихомонади – у 5 (16,6 %) жінок. Результати досліджень видової структури інфекцій статевих шляхів у жінок, хворих на ТБ легень, показали її мінливість через застосування масивної хіміотерапії, антибіотиків широкого спектра дії та наявність імуносупресії та супутньої патології.

Поширенню патологічної мікрофлори у жінок, хворих на ТБ легень, сприяв набутий імунодефіцитний стан за клітинним типом: зниження на 62,6 % імунорегуляторного індексу, зниження кількості Т-лімфоцитів ( $CD^{3+}$ ) на 10,7 % ( $p<0,05$ ), і  $CD^{4+}$  лімфоцитів на 33,4 %. При тому зростала кількість  $CD^{8+}$  лімфоцитів на 19,2 %, проліферативна здатність  $CD^{3+}$  – у 3,19 рази лейко-Т-клітинний індекс зріс на 33,3 % (табл. 1).

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету у жінок, хворих на туберкульоз легень

Показники	Одиниці виміру	Жінки досліджуваних груп				P
		Основна група (n=48) (M±m)	СП	Контрольна група (n=30) (M±m)	СП	
Загальний пул Т-лімфоцитів ( $CD^{3+}$ )	%	62,8±2,41	I	73,9±2,89	I	<0,01
– $CD^{4+}$	%	36,4±1,61	I	46,1±1,99	I	>0,05
– $CD^{8+}$	%	26,3±1,24	I	21,8±1,17	I	>0,05
ІРІ ( $CD^{4+}/CD^{8+}$ )	од.	1,4±0,05	II	2,1±0,08	I	<0,05
Лейко-Т-клітинний індекс	од.	0,1±0,02	I	0,1±0,02	I	>0,05
– 3 ФГА	%	51,7±0,84	I	61,4±1,52	I	<0,01
– 3 ППД	%	3,9±0,37	III	1,3±0,16	I	<0,01
Імунологічний коефіцієнт	%	26,7±1,03	II	16,9±0,97	I	<0,01

Примітки: СП – ступінь імунних порушень; P – порівняння показників жінок основної групи з показниками контрольної групи.

За таких умов ПМЦ виявлено – у 39 (51,3 %) жінок, хворих на ВДТБ легень. У 28 (36,8 %) осіб спостерігалася невідповідність стану ендометрія фази менструального циклу і в трьох (3,9 %) пацієток – стан слизової матки відповідав пізній фазі секреції. За ВДТБ легень відносна гіперестрогенія спостерігалася – у 55,2 % осіб, гіперпролактинемія – у 80,2 % осіб і зниження рівня прогестерону – у 85,5 % жінок, підвищення показників ЛГ та ФСГ – у 82,8 % і 75,0 % пацієток, відповідно. Із 30 пацієток із ЗЗПТБ у 23 (30,2 %) мав місце двофазний менструальний цикл, а показники секреції гонадотропних гормонів і стероїдогенезу у яєчниках загалом не відрізнялися від таких у жінок контрольної групи. У решти – 17 (22,3 %) пацієток спостерігалася ановуляція при збереженому МЦ. Показники

ФСГ у сироватці крові жінок контрольної групи були у межах норми протягом обох фаз менструального циклу порівняно з показниками основної групи та групи пацієнок із ЗЗПТБ ( $9,9 \pm 0,5$  мМО/мл у I фазу  $P < 0,05$  до  $13,2 \pm 0,8$  мМО/мл у II фазу  $P < 0,001$ ) і, відповідно, ( $10,1 \pm 1,2$  мМО/мл у I фазу  $P < 0,05$  і  $12,1 \pm 1,3$  мМО/мл у II фазу МЦ) при підвищенні рівня ЛГ у сироватці крові до  $18,8$  мМО/мл (табл. 2).

Таблиця 2

Показники гонадотропних гормонів і пролактину у пацієнок, хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

Гормони	Основна група (n=46)	Контрольна група (n=25)
ФСГ (мМО/мл)	$13,2 \pm 2,3$	$9,7 \pm 3,2$
Прл(нГ/мл)	$9,6 \pm 3,1$	$8,3 \pm 2,3$
Е (Пг/мл)	$116,7 \pm 16,1$	$82,1 \pm 11,2$
Пг (нГ/мл)	$2,96 \pm 1,2$	$3,2 \pm 1,3$
ЛГ (мМО/мл)	$18,8 \pm 3,1$	$21,6 \pm 4,3$

Співвідношення ЛГ/ФСГ у I фазу МЦ у пацієнок, хворих на ВДТБ легень, склало  $1,8 \pm 0,3$ ; у II фазу –  $2,0 \pm 0,5$  і перевищувало даний коефіцієнт у здорових жінок ЛГ/ФСГ ( $\leq 1,5$ ). Аналогічні зміни спостерігалися у 4 (5,2 %) пацієнок, хворих на ЗЗПТБ легень. Стероїдогенез у яєчниках жінок, хворих на ЗЗПТБ, характеризувався зниженим рівнем Е у сироватці крові впродовж МЦ, порушенням процесу дозрівання фолікулів, відсутністю овуляції при низьких рівнях Пг у сироватці крові у II фазу МЦ.

У 9 (11,8 %) жінок основної групи за наявності овуляції рівень Пг у II фазу МЦ був вірогідно нижчим порівняно із жінками контрольної групи.

Результати гістологічного дослідження тканин ендометрія показали, що морфологічні зміни у біоптатах ендометрія носили переважно неспецифічний характер, який віддзеркалював певну стадію хронічного ендометриту та ГПЕ. Випадки ураження ендометрія МБТ підтверджені наявністю МБТ у виділеннях зі статевих шляхів лише молекулярно-генетичним методом тест-системи «Фемофлор-16» у шести жінок, хворих на ВДТБ і однієї із ЗЗПТБ легень. У 22 (28,9 %) спостереженнях засвідчили інфільтрацію лімфоцитами і незначні ділянки некрозу, в ендометрії спостерігали фібротизацію, поля розростання сполучної тканини різних розмірів (рис. 1). У 19 (25 %) пацієнок, хворих на ТБ легень, спостерігали залозисто-кістозну гіперплазію, залози різної форми і величини, включаючи кістозно-розширені, залозистий епітелій з ознаками проліферації, цитогенну строму (багато клітинних елементів) з інфільтрацією лімфоцитами і поліморфно-ядерними лейкоцитами і наявністю тромбів у судинах. У 3 (3,9 %) пацієнок діагностовано мікрополіпоз і поліпоз ендометрія.

Специфічні морфологічні зміни ендометрія встановлені у трьох пацієнок, хворих на ТБ легень, який поєднаний із ТБ ураженням геніталій. У біоптатах ендометрія виявляли зміни форм залоз: звивисті або слабо звивисті, вкорочені, подекуди – ділянки вогнищево-кістозної гіперплазії, а також скупчення епітеліоїдних клітин і гігантські багатоядерні клітини Лангханса.

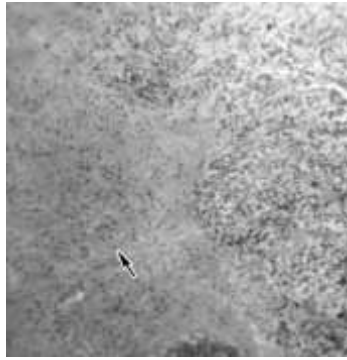


Рис. 1. Мікропрепарат слизової оболонки матки. Пацієнтка Т., 39 р. ВДТБ легень. У слизовій оболонці матки вогнище деструкції (вказано стрілкою); фарбування гематоксиліном і еозином;  $\times 100$ .

У лікуванні ПМЦ використовували запропонований патогенетично обґрунтований алгоритм профілактики рецидивів ПМЦ (рис. 2), який враховував гістіотип ендометрія, клінічний перебіг ПМЦ, імунологічний, гормональний гомеостаз, анамнез і профілактику рецидивуючого перебігу ПМЦ. Для профілактики рецидивів ПМЦ застосовували гестагени з супресорною дією на ендометрій (дідрогестерон по 20 мг на добу), нестероїдні протизапальні препарати, антианемічну терапію і локальну імунокорекцію.



Рис. 2. Алгоритм профілактики і лікування порушень менструального циклу у жінок, хворих на туберкульоз легень.

Запропонований алгоритм лікування ПМЦ у пацієток, хворих на ТБ легень, дозволив виявити позитивну динаміку лікування в обох підгрупах жінок, яка у жінок з ЗЗПТБ легень наближалася до такої, як у здорових. Комплексне лікування засвідчило позитивний вплив на гематологічні показники. Однак нормалізація вказаних показників під впливом комплексної терапії наступила після проведення повторного курсу лікування у 14 (18,4 %) жінок, хворих на ВДТБ легень.

Комплексна терапія сприяла зменшенню паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів, еозинофілів і моноцитів. Абсолютна кількість лімфоцитів мала тенденцію до зростання, ШОЕ знижувалася на 45 %. У клітинній ланці імунітету зростала кількість  $CD^{3+}$  на 8,6 %, знижувався Т-клітинний індекс – на 20 %, самореалізовувалася імунна відповідь за рахунок зростання на 10,5 %  $CD^{4+}$  клітин і зниження  $CD^{8+}$  – на 22,4 %. Позитивний ефект проявлявся зниженням кількості  $CD^{20+}$  – на 39,4 %, зростанням концентрації Ig – на 22,8 % за рахунок зростання рівня IgG – на 47,8 %.

Відбулися зміни стану мікробіоценозу піхви у жінок, хворих на ТБ: зростала функціональна активність автохтонних облигатних лактобацил, епідермального стафілокока, коринебактерій, гемофільних бактерій і стрептокока. Також константними мікроорганізмами залишились стафілококи, з переважанням непатогенних для усього біотопу (*S. epidermidis*) і непатогенні стрептококи. Знизився рівень умовно-патогенного пептокока, пептострептокока, золотистого стафілокока, піогенного стрептокока і дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Заслужувало на увагу зниження рівня креатиніну до 87,6 мкмоль/л, вмісту глобулінової фракції в сироватці крові до 42,1 % в основній групі жінок, підвищення рівня білка до 72,6 г/л, що позитивно впливало на загальний стан пацієток основної групи.

Застосування гормональних препаратів із вмістом 30 мкг етинілестрадіолу і 2 мг дієногеста, або 30 мкг – і 150 мкг дезогестрела з метою реабілітації МЦ у жінок, хворих на ВДТБ легень, і замісної терапії дідрогестерона по 20 мг в циклічному режимі у хворих на ЗЗПТБ, дозволило стабілізувати МЦ у всіх пацієток. При першому моніторингу спостерігали нормалізацію тривалості МЦ ( $28 \pm 1,4$ ) за шкалою Янсена. Середня тривалість менструації зменшилася з  $9,7 \pm 2,1$  до  $5,5 \pm 1,2$  дні через три місяці комплексної терапії. Об'єм менструальної крововтрати знизився з  $249 \pm 37$  до  $117 \pm 28$  балів через три місяці і до  $93 \pm 16$  балів через 6 місяців. Спостерігалася позитивна динаміка показників гемограми (концентрація гемоглобіну 108,4 г/л до лікування підвищилася до 124,5 г/л через три місяці і до 128,6 г/л через 6 місяців).

## ВИСНОВКИ

1. Жінки, хворі на вперше діагностований туберкульоз легень, відносяться до групи високого ризику щодо порушень менструального циклу, зумовлених високою частотою інфікування статевих шляхів (71 %), запальними захворюваннями органів малого тазу (57,8 %), супутньою гінекологічною патологією (54,%). Менструальну

дисфункцію обтяжує наявність екстрагенітальної патології: залізодефіцитна анемія (82,8 %), патологія шлунково-кишкового тракту (42,1 %), захворювання серцево-судинної системи (27,6 %) та ендокринна патологія (25 %).

2. Порушення менструального циклу у жінок, хворих на туберкульоз легень, виникають на фоні підвищеного емоційного стресу та депресивних розладів, які проявляються пригніченим настроєм і постійною тривогою (64,4 %), афективною напругою (53,9 %), неврастенією (46,7 %), тривожними розладами (30,2 %) і змішаними тривожно-депресивними станами (25 %). Встановлена кореляція невротичних проявів у жінок, хворих на туберкульоз, з порушеннями сну ( $r=0,52$ ), сексуальними розладами ( $r=0,54$ ), збудливістю і дратівливістю ( $r=0,54$ ).

3. Порушення менструального циклу за наявності туберкульозу у жінок перебігають на фоні набутого імунодефіцитного стану за клітинним типом, який характеризується зниженням на 62,6 % імуно-регуляторного індексу, на 10,7 % відносної кількості  $CD^{3+}$  і на 33,4 %  $CD^{4+}$ . При тому зростала кількість  $CD^{8+}$  на 19,2 %,  $CD^{20+}$  – на 46,5 %, лейко-Т-клітинний індекс – на 33 %, концентрація IgM – на 53,8 %, IgA – на 81,4 % і знижувався рівень IgG – на 33,2 %, що вимагає застосування імунокорегуючої терапії у комплексному лікуванні менструальної дисфункції.

4. У 56,5 % пацієток, хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, порушення менструального циклу відбувалися на фоні гіперестрогенемії, гіперпролактинемії (80,2 %) і зниження концентрації прогестерону (85,5 %), підвищення показників ЛГ і ФСГ (82,8 і 75 % відповідно). У жінок із залишковими змінами перенесеного туберкульозу спостерігалася тенденція до нормалізації рівня естрадіолу (76,6 %), прогестерону (71,0 %) та тропних гормонів ЛГ, ФСГ відповідно (86,6% та 83,3 %), що служить диференційним критерієм призначення гормональної терапії, залежно від активності туберкульозу.

5. Запропонований комплекс лікування і реабілітації порушень менструального циклу у жінок, хворих на туберкульоз легень, дозволив знизити частоту запальних захворювань геніталій у жінок за ВДТБ – у 45 % жінок, у жінок із ЗЗПТБ – у 35,5 %, відновити менструальний цикл – у 58,7 % жінок, хворих на ВДТБ і у 83,3 % жінок, хворих на ЗЗПТБ. Середня тривалість менструації зменшилася з  $9,7 \pm 2,1$  до  $5,5 \pm 1,2$  дні, об'єм менструальної крововтрати знизився з  $249 \pm 37$  до  $117 \pm 28$  балів через три місяці і до  $93 \pm 16$  балів через 6 місяців.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На основі анамнестичних даних жінок репродуктивного віку, хворих на туберкульоз легень, необхідно визначити групу ризику щодо порушень менструального циклу. До групи високого ризику віднесли жінок, хворих на ВДТБ легень, з екстрагенітальною патологією; гострими запальними захворюваннями геніталій; обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом; ризиковими моделями поведінки; низьким рівнем використання протизаплідних засобів. До групи середнього ризику віднесли жінок, хворих на ВДТБ легень, з хронічними захворюваннями статевих шляхів, супутньою гінекологічною патологією, змінами

імуно-гормонального гомеостазу. Групу низького ризику склали жінки репродуктивного віку із ЗЗПТБ легень.

2. Лікування порушень менструального циклу у жінок, хворих на ВДТБ легень, слід проводити із застосуванням антимікробного препарату з визначенням чутливості до збудника із комплексним застосуванням вагінальних супозиторіїв із вмістом 100 мг кліндаміцину фосфату і 100 мг клотримазолу та локальної імунокорекції препаратами рекомбінантного інтерферону альфа-2b людини.

3. Застосування L-аргініну у комплексному лікуванні жінок, хворих на туберкульоз, передбачає внутрішньовенне введення 100 мл 4,2 % розчину з концентрацією (1 г у 25 мл) для пацієнок, хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, по 20–30 крапель за хвилину один раз на добу впродовж 10 днів. Для жінок із залишковими змінами перенесеного туберкульозу – по 30 мл перорально чотири рази на добу впродовж 14 днів з визначенням рівня маркерів гепато-біліарної системи.

4. Упродовж лікування вперше виявленого туберкульозу легень жінкам репродуктивного віку доцільно призначати бар'єрні контрацептиви. Проводити лікування запальних захворювань геніталій із застосуванням антимікробного препарату відповідно до чутливості виділеного збудника, з комплексним застосуванням системної та локальної корекції препаратом рекомбінантного інтерферону альфа-2b по 500 тисяч МО на добу № 10. Регуляцію менструального циклу у жінок, хворих на ВДТБ легень, рекомендовано відновлювати препаратами, які містять 30 мкг етинілестрадіолу і 2 мг дієногеста або 30 мкг – і 150 мкг дезогестрела впродовж 6 місяців.

5. Жінкам із залишковими змінами туберкульозу рекомендовано санацію статевих шляхів відповідно до чутливості виділеного збудника, імунокоригуючу терапію препаратом аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргінін по 50 мг один раз через два дні № 10. Для відновлення менструального циклу застосовувати контрацептив із вмістом 30 мкг етинілестрадіолу та 20 мг левоноргестрелу впродовж 3–6 місяців. За наявності гіперестрогенемії і ановуляції замісну терапію доцільно проводили гестагенами селективної дії (дідрогестерон по 20 мг на добу) в циклічному режимі з 16 по 25 день МЦ або прогестинами локальної дії у безперервному режимі під контролем УЗД ендометрія.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Романюк О. В. Функціональний і морфологічний стан ендометрія у жінок, що хворіють на туберкульоз легень / О. В. Романюк // Клінічна анатомія і оперативна хірургія. – 2015. – Т. 14, № 4 (54). – С. 84–86.

2. Романюк О. В. Соціально-медичні чинники ризику порушень менструального циклу в жінок, що хворіють на туберкульоз легень / О. В. Романюк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – Т. 15, № 1 (55). – С. 116–119.

3. Польова С. П. Зміни гуморального імунітету при порушенні менструального циклу у жінок, що хворіють на туберкульоз / С. П. Польова, О. В. Романюк //

Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2015. – № 4 (24). – С. 49–51. *Клінічне обстеження жінок, статистична обробка даних.*

4. Романюк О. В. Порушення менструального циклу у жінок, що хворіють на туберкульоз / О. В. Романюк / Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, № 1 (77). – С. 141–143.

5. Романюк О. В. Стан імунного гомеостазу при порушенні менструального циклу у жінок, що хворіють на туберкульоз / О. В. Романюк, С. П. Польова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2016. – № 1 (25). – С. 44–47. *Клінічне обстеження жінок, аналіз і узагальнення даних, підготовка до друку.*

6. Романюк О. В. Диагностика и лечение нарушенной менструального цикла у женщин, больных туберкулезом легких / О. В. Романюк, С. П. Полевая, В. П. Полевой // Проблемы биологии и медицины. – 2016. – № 4 (91). – С. 100–103. *Клінічне обстеження жінок, збір матеріалу, оформлення статті.*

7. Романюк О. В. Комплексне лікування порушень менструального циклу у жінок, що хворіють на туберкульоз / О. В. Романюк, С. П. Польова, Д. А. Аврамишин // Лікарська справа. – 2016. – № 5–6. – С. 11–14. *Літературний пошук, клінічне обстеження жінок, узагальнення результатів.*

8. Польова С. П. Імуно-гормональний гомеостаз при порушенні менструального циклу у жінок, що хворіють на туберкульоз / О. В. Романюк, С. П. Польова // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 1 (17). – С. 120–122. *Аналіз та узагальнення клінічного матеріалу, статистична обробка даних, підготовка статті до друку.*

9. Романюк О. В. Функціональний стан ендометрія у жінок, що хворіють на туберкульоз легень / О. В. Романюк, С. П. Польова // Зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф. «Світова медицина: Сучасні тенденції та фактори розвитку», (Львів, 29–30 січ. 2016 р.). – Львів : ГО «Львівська медична спільнота», 2016. – С. 55–57. *Збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення даних.*

10. Романюк О. В. Генетичні дослідження в діагностиці порушень фертильності у жінок, хворих на туберкульоз / О. В. Романюк, С. П. Польова, В. В. Гарбузюк // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства», (Одеса, 19–20 лют. 2016 р.). – Одеса : ГО «Південна фундація медицини», 2016. – С. 71–74. *Клінічно-лабораторне обстеження жінок, аналіз результатів, підготовка статті до друку.*

11. Романюк О. В. Порушення менструальної функції у жінок на тлі туберкульозу / О. В. Романюк, С. П. Польова, В. В. Гарбузюк // Зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних і фармацевтичних наук», (Дніпропетровськ, 12–13 лют., 2016 р.). – Дніпропетровськ : Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2016. – С. 106–108. *Набір клінічного матеріалу, статистична обробка та аналіз, оформлення.*

12. Романюк О. В. Оптимізація діагностики порушень менструальної функції у пацієнток, що хворіють на туберкульоз / О. В. Романюк, С. П. Польова // Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. «Ключові питання наукових досліджень у сфері



медицини у ХХІ ст.», (Одеса, 15–16 квіт. 2016 р.). – Одеса : ГО «Південна фундація медицини», 2016. – С. 83–85. *Ретроспективний аналіз історій хвороб, узагальнення результатів клінічних і статистичних даних, підготовка до друку.*

13. Романюк О. В. Ультразвукові критерії порушення менструальної функції у жінок, хворих на туберкульоз / О. В. Романюк, С. П. Польова // Зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф. «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів», (Львів, 22–23 квіт. 2016 р.). – Львів : ГО «Львівська медична спільнота», 2016. – С. 48–51. *Узагальнення клінічно-інструментальних даних, статистична обробка показників кровотоку, підготовка статті до друку.*

14. Романюк О. В. Місце інфекцій у порушенні менструальної функції у жінок, що хворіють на туберкульоз / О. В. Романюк // Зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасний вимір медичної науки та практики», (Дніпропетровськ, 13–14 трав. 2016 р.). – Дніпропетровськ : Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2016. – С. 79–83.

## АНОТАЦІЯ

**Романюк О. В. Оптимізація лікування порушень менструального циклу у пацієнток, що хворіють на туберкульоз легень.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». – Київ, 2017.

У дисертаційному дослідженні проведений системний клінічно-статистичний аналіз і комплексне дослідження порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку, що хворіють на вперше діагностований туберкульоз легень та із залишковими змінами перенесеного туберкульозу.

Показано, що за вперше діагностованого туберкульозу у 56,5 % пацієнток порушення менструального циклу відбувалося на фоні гіперестрогенемії, гіперпролактинемії (80,2 %) і зниження концентрації прогестерону (85,5 %), підвищення показників ЛГ і ФСГ (82,8 і 75 % відповідно). За залишкових змін перенесеного туберкульозу у жінок спостерігалася тенденція до нормалізації рівня естрадіолу (76,6 %), прогестерону (71,0 %) і тропних гормонів ЛГ, ФСГ відповідно (86,% та 83,3 %), що служить диференційним критерієм призначення гормональної терапії, залежно від активності туберкульозу. На тлі вираженого синдрому метаболічної інтоксикації у пацієнток збудники інфекції значно частіше асоціюють із дріжджоподібними грибами *Candida albicans*. За умов ЗЗПТБ у жінок, переважно трапляються асоціації *Candida albicans* (35,5 %) з умовно-патогенною мікрофлорою.

Розроблений комплекс лікування і реабілітації порушень менструального циклу у жінок, хворих на ТБ легень, який дозволив знизити частоту запальних захворювань геніталій у жінок за вперше діагностованого туберкульозу легень на 45 % жінок, у жінок із залишковими змінами перенесеного туберкульозу – на 35,5 %, відновити менструальний цикл – у 58,7 % та у 83,3 % жінок, відповідно,

знизити середню тривалість менструації з  $9,7 \pm 2,1$  до  $5,5 \pm 1,2$  дні, об'єм менструальної крововтрати – з  $249 \pm 37$  до  $117 \pm 28$  балів через три місяці і до  $93 \pm 16$  балів через 6 місяців.

**Ключові слова:** порушення менструального циклу, туберкульоз легень, репродуктивна функція, профілактика, діагностика, лікування.

## АННОТАЦІЯ

**Романюк О. В. Оптимізація лікування порушень менструального циклу у пацієнток, болюючих туберкульозом легких. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». – Киев, 2017.

В диссертационной работе проведен системный анализ и комплексное обследование женщин репродуктивного возраста, болеющих впервые диагностированным туберкулезом легких и с остаточными явлениями перенесенного туберкулеза, с учетом молекулярно-генетических особенностей возбудителей инфекционного процесса, системных изменений иммунологической реактивности организма и нарушений гормонального гомеостаза.

Показано, что у 56,5 % пациенток, больных на впервые диагностированный туберкулез легких, нарушения менструального цикла протекают на фоне гиперэстрогемии, гиперпролактинемии (80,2 %) и снижения уровня прогестерона (85,5 %), повышения показателей ЛГ и ФСГ (82,8 и 75 % соответственно). У женщин при остаточных явлениях перенесенного туберкулеза наблюдалась тенденция к нормализации уровня эстрадиола (76,6 %), прогестерона (71,0 %) и тропных гормонов ЛГ, ФСГ соответственно (86,0 % та 83,3 %), что служит дифференцированным критерием назначения гормональной терапии в зависимости от активности туберкулеза.

Установлено, что у пациенток с впервые обнаруженным туберкулезом на фоне химиотерапии чаще (74,5 %) обнаруживается патологическая микрофлора половых путей. На фоне выраженного синдрома метаболической интоксикации у пациенток с впервые диагностированным туберкулезом легких микробные возбудители значительно чаще сочетаются с дрожжеподобными грибами *Candida albicans*. При наличии остаточных изменений после перенесенного туберкулеза в женщин преимущественно обнаруживается сочетание *Candida albicans* (35,5 %) с условно-патогенной микрофлорой.

У 64,7% пациенток наблюдали психоэмоциональные расстройства, обусловленные сложными компонентами вегетососудистых, обменных и нейроэндокринных симптомов. Прогрессирование астении и дезадаптации наблюдались преимущественно у женщин с нарушениями менструального цикла, длительно болеющих туберкулезом, что продемонстрировало необходимость психологической коррекции у данного контингента больных.

Оценка результатов исследования показала, что патология гепатобилиарной системы диагностируется у 64,4% у пациенток, больных туберкулезом легких:

хронический некалькулезный холецистит – у 38,1%, диффузные изменения печени – у 26,3% женщин, что подтверждается метаболической перестройкой органа.

Показано, что у женщин, больных впервые диагностированным туберкулезом, в условиях иммуносупрессии происходят глубокие изменения взаимодействия иммунокомпетентных клеток и обнаруживается дезинтеграция цитокиновой регуляции иммунного ответа, на основании чего в комплекс лечебных и профилактических мероприятий менструальной дисфункции включены иммунокорректирующие средства. Молекулярно-генетическими исследованиями установлено, что определение возбудителей инфекций половых путей тест-системой «Фемофлор-16» имеет диагностическое и прогностическое значение.

Морфологические изменения эндометрия при нарушении менструального цикла у пациенток, больных туберкулезом легких, характеризовались простой и комплексной неатипической железисто-кистозной гиперплазией эндометрия с проявлениями пролиферации, цитогенной стромой, инфильтрацией лимфоцитами и полиморфно-ядерными лейкоцитами, а также наличием тромбов у сосудов.

Разработана лечебная тактика относительно нарушений менструального цикла у пациенток, болеющих туберкулезом легких, благодаря которой снизилась частота воспалительных заболеваний гениталий у женщин основной группы (соответственно у 45 и 35,5 %), удалось ремоделировать менструальный цикл – 58,7 % женщин, больных впервые диагностированным ТБ и 83,3 % женщин с остаточными явлениями ТБ, снизить среднюю длительность менструации с  $9,7 \pm 2,1$  до  $5,5 \pm 1,2$  дней, объем менструальной кровопотери – с  $249 \pm 37$  до  $117 \pm 28$  баллов и до  $93 \pm 16$  баллов через 6 месяцев.

**Ключевые слова:** нарушения менструального цикла, туберкулез легких, репродуктивная функция, профилактика, диагностика, лечение.

## ANNOTATION

**Romanjuk O. V. Optimization of treatment of menstrual cycle disorders in female patients with pulmonary tuberculosis.** – Manuscript.

Dissertation for the scientific degree of the candidate of medical sciences in 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – SE «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology of the NAMS of Ukraine». – Kyiv, 2017.

In the dissertation study it is carried through the systemic clinical and statistical analysis and multimodal study of the menstrual cycle in reproductive age women with primary diagnosed tuberculosis and residual changes of previous

It is shown that in primarily diagnosed tuberculosis in 56.5 % of patients disorders of the menstrual cycle took place on the background of hyperestrogenaemia, hyperprolactinaemia (80.2 %) and decreased progesterone concentration (85.5 %), increased values of LH and FSH (82.8 % and 75.0 %, respectively). Under residual changes after tuberculosis the tendency was observed for normalization of the levels of estradiol (76.6 %), progesterone (71.0 %), and tropic hormones of LH and FSH, respectively (86.0 % and 83.3 %) that serves as differential criterion for administration for

hormonal therapy depending on the tuberculosis activity. On the background of the metabolic intoxication in patients infectious pathogens more often associate with *Candida albicans* yeasts. Under tuberculosis in women predominantly associations of *Candida albicans* (35.5 %) with conditionally pathogenic microflora are observed.

The developed complex of treatment and rehabilitation of menstrual cycle in women with pulmonary tuberculosis, which allowed to decrease the frequency of genitalia inflammatory diseases under primarily diagnosed tuberculosis in 45.0 % of women, in women with residual changes of previous tuberculosis in 35.5 %, restore the menstrual cycle in 58.7 % and 83.3 %, respectively, decrease the mean menses duration from  $9.7 \pm 2.1$  to  $5.5 \pm 1.2$  days, the menstrual hemorrhage mean volume from  $249 \pm 37$  to  $117 \pm 28$  points after three months and to  $93 \pm 16$  points after 6 months.

**Key words:** menstrual cycle disorders, pulmonary tuberculosis, reproductive function, prophylaxis, diagnostics, treatment.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВДТБ	– вперше діагностований туберкульоз
ГПЕ	– гіперплазія ендометрія
Е	– естрадіол
ЗЗПТБ	– залишкові зміни перенесеного туберкульозу
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
МБТ	– мікобактерії туберкульозу
МО	– міжнародні одиниці
МЦ	– менструальний цикл
Пг	– прогестерон
Прл	– пролактин
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПМЦ	– порушення менструального циклу
ПТД	– протитуберкульозний диспансер
ПТТ	– протитуберкульозна терапія
УЗД	– ультразвукове дослідження
ТБ	– туберкульоз
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів