

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Анны Владимировны Мордык на диссертацию Нестеренко Анны Викторовны на тему: «Туберкулез у беременных с различным ВИЧ-статусом: особенности течения и эффективность лечения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность исследования сомнений не вызывает. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом на территории Российской Федерации, он остается довольно распространенным инфекционным заболеванием. В последние годы особое значение придается ВИЧ-ассоциированному туберкулезу, в том числе, при наличии множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя заболевания, так именно эти факторы могут служить препятствием к достижению амбициозных целей, поставленных Всемирной Организацией здравоохранения, по ликвидации туберкулеза к 2030 г.

Туберкулезом преимущественно поражаются лица молодого и среднего возраста, что сказывается на выполнении их репродуктивного предназначения. В последнее время постоянно отмечается увеличение доли женщин репродуктивного возраста среди впервые заболевших, которые представляют собой наиболее уязвимую в социальном плане группу, что часто связано с наличием детей и контакта с ними, с возможностью наступления беременности на фоне заболевания.

Сочетание туберкулеза и беременности всегда привлекало к себе внимание самых разных специалистов, в первую очередь фтизиатров и акушеров-гинекологов. Однако имеющихся по данной проблеме данных недостаточно для ее решения. Есть сведения о том, что активный туберкулез органов дыхания приводит к увеличению числа осложнений во всех триместрах беременности, в родах и послеродовом периоде. Но необходимо накапливать информацию и создавать регистры подобных пациентов, так как порой отрывочные наблюдения не позволяют сделать заключение или спрогнозировать, в каких же случаях

вынашивание беременности может быть безопасным для больной туберкулезом женщины и ее будущего ребенка. Наступление беременности у пациентки с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом представляется еще более проблематичным для медицинского сообщества, и не всегда понятно, насколько оправданна и верна агрессивная тактика прерывания подобной беременности на сроках более 12 недель.

В связи с выше изложенным, диссертационное исследование Нестеренко Анны Викторовны, посвященное изучению особенностей течения и результатов лечения туберкулеза у беременных с различным ВИЧ-статусом, является весьма актуальным и своевременным.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы по направлению исследования, описания материала и методов исследования, трех глав, отражающих результаты собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Всего 155 страниц текста.

Обзор литературы написан на основе изучения 191 источника научной литературы, в том числе 101 отечественный и 90 зарубежных. Написан чётко, чувствуется, что автор владеет проблемой, имеет собственное мнение по ряду позиций, определяет не изученные или спорные вопросы, которые составили цель данного исследования.

Обзор литературы полностью посвящен раскрытию проблемы сочетания туберкулеза и беременности, при этом в его заглавии подчеркивается, что будут рассматриваться эффективность лечения и перинатальные исходы. Он начинается с характеристики эпидемиологической ситуации по туберкулезу среди женщин с различным ВИЧ-статусом. Диссидентом выделено, что именно туберкулез является одной из трех основных причин смерти среди женщин в возрасте 18-45 лет, в том числе материнской, особенно в странах с высокой распространенностью туберкулеза и ВИЧ-инфекции. В этой части литературного обзора показано, что количество женщин с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, имевших беременность, разнится в странах с разным бременем туберкулеза и может составлять от 0,056 до 11%. Соответственно, и опыт по ведению таких пациенток разный на территории отдельных государств и преимущественно не большой. Приводятся интересные сведения о снижении заболеваемости

туберкулезом женщин в нашей стране при наличии стойкой тенденции к увеличению их доли в структуре заболевших. Эпидемия ВИЧ-инфекции, сменившая эпидемию туберкулеза в нашей стране, способствует увеличению количества женщин, принявших решение стать матерью, несмотря на положительный ВИЧ-статус. Присоединение туберкулеза к имеющейся ВИЧ-инфекцией в случае наступления беременности является показанием к ее прерыванию. Оыта по ведению таких пациенток, желающих сохранить беременность, практически не накоплено.

Во второй части литературного обзора анализируется влияние беременности на течение и результаты лечения туберкулеза. Автор в начале этого подраздела пишет, что представления о влиянии беременности на течение и результаты лечения туберкулеза остаются неоднозначными среди ученых в разных странах мира. Считается, что в нашей стране преобладает мнение о негативном влиянии беременности на течение туберкулеза и на этом строится законодательная база, обеспечивающая возможность ее прерывания при наличии активного туберкулеза. Имеются данные, полученные в странах с разным уровнем заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, об относительно благоприятном влиянии беременности на течение и результаты лечения туберкулеза. Есть сведения, что при своевременно назначенной, адекватной химиотерапии туберкулеза результаты лечения сопоставимы с результатами лечения туберкулеза у женщин без беременности, даже при наличии лекарственной устойчивости возбудителя заболевания. Отсутствие однозначного взгляда на проблему сочетания беременности туберкулеза, особенно при наличии ВИЧ-инфекции, диктует необходимость проведения дальнейших исследований по проблеме.

Следующий раздел обзора литературы последовательно демонстрирует и сравнивает имеющиеся данные по влиянию туберкулеза на течение беременности, родов, перинатальные исходы. Интересны приведенные сведения об увеличении количества осложнений беременности и родов у пациенток с туберкулезом и наличие работ, показывающих вполне сопоставимую частоту осложнений беременности и родов у женщин без туберкулеза и больных туберкулезом. Показано, что наличие ВИЧ-инфекции в отсутствии туберкулеза и других вторичных заболеваний не ухудшает перинатальные исходы. Сочетание ВИЧ-

инфекции и туберкулеза более неблагоприятно в плане пролонгирования беременности по частоте осложнений, усугублению риска летального исхода.

Завершающие разделы обзора литературных источников раскрывают перспективы диагностики и лечения туберкулеза у беременных женщин. С упором на исследования по проблеме обосновано, что обследование беременной женщины при подозрении на туберкулез должно быть комплексным, с обязательным включением как лучевых, так и всех остальных методов, с включением ускоренных методов диагностики лекарственной устойчивости возбудителя для последующего назначения адекватной химиотерапии, у которой немного ограничений, связанных с беременностью. В качестве представляющих опасность для здоровья новорожденного препаратов рассматриваются аминогликозиды и полипептиды, в качестве препарата выбора при сочетании противотуберкулезной и антиретровирусной терапии рассматривается рифабутин. Импонирует подход диссертанта и желание получить хороший результат лечения специфического процесса у беременной даже при наличии ВИЧ-инфекции.

Наличие противоречивых данных о влиянии туберкулеза и беременности, недостаточность информации по тактике ведения беременных при наличии ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, определяют актуальность и научную новизну проведенного диссертантом исследования.

Цель исследования, сформулированная автором как повышение эффективности лечения туберкулеза у беременных женщин с различным ВИЧ-статусом за счет оптимизации подходов междисциплинарного ведения таких пациенток, с учетом выявленных в ходе исследования факторов, влияющих на результаты лечения туберкулеза и исходы беременности, дает полное представление об идее исследования.

Задачи исследования полностью соответствуют поставленной цели. Вначале автор проводит сравнительный анализ особенностей клинического течения туберкулеза, эффективности его лечения и перинатальных исходов у беременных больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса. Затем автором определяются факторы, оказывающие неблагоприятное влияние на эффективность лечения туберкулеза у беременных с наличием и отсутствием ВИЧ-инфекции. Третья задача направлена на изучение влияния беременности на результаты лечения туберкулеза у женщин без ВИЧ-инфекции. И последняя

задача представляет собой выявление влияния туберкулеза на течение беременности, родов и перинатальные исходы у женщин без ВИЧ-инфекции. Все задачи, поставленные автором, полностью разрешены.

Иллюстративный материал (42 таблицы, 10 рисунков), облегчает восприятие диссертации, дополняет сведения, изложенные в тексте.

Во 2-й главе представлен дизайн сплошного обсервационного когортного ретроспективного исследования с включением исследований по типу «случай-контроль», с подробной характеристикой критериев включения, временных периодов, событий, анализируемых факторов, изложены методики проведения клинических, бактериологических, молекулярно-генетических, лучевых, иммунологических, лабораторных исследований. Восприятие дизайна исследования в целом и решения отдельных задач облегчается наличием блок-схемы. В главе подробно описываются методики проведения статистической обработки данных.

Наибольший интерес представляют результаты собственных исследований. **Глава 3** диссертации, отражающая результаты собственных наблюдений автора, посвящена раскрытию особенностей течения, эффективности лечения туберкулеза и перинатальных исходах у беременных с различным ВИЧ-статусом. В данной главе сравниваются подгруппы женщин основной исследовательской выборки, беременных и больных туберкулезом, с различным ВИЧ-статусом. Эффективность лечения туберкулеза в подгруппах составила 58,7% и 33,3%, она невысока, особенно в подгруппе ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, но ценность работы диссертанта заключается в сопоставлении этих данных с результатами лечения всех больных туберкулезом в Красноярском крае и получения доказательства сопоставимости этих данных. Демонстрируют сложность решаемой проблемы данные о доле умерших в сравниваемых подгруппах – 5,5% и 12,5%, при этом количество умерших от прогрессирования специфического процесса меньше отличается в сравниваемых подгруппах. Также подчеркивают неоднозначность выбора пролонгирования беременности у больных туберкулезом сведения об установлении туберкулеза у 3 детей (4,2%) из 70 детей от матерей без ВИЧ-инфекции и у 1 ребенка (8,3%) из 12 детей от матерей с ко-инфекцией, который в последующем умер от прогрессирования туберкулеза в возрасте 6 месяцев. Дополняют и удачно иллюстрируют материалы

данной главы два приведенных клинических примера, позволяющие рассмотреть наиболее сложные случаи туберкулеза и ВИЧ-инфекции, сопровождавшиеся наступлением беременности.

В **4 главе** диссертации автор дает сравнительный анализ особенностей течения и эффективности лечения туберкулеза у беременных и пациенток, больных туберкулезом, без беременности. Сравниваются 2 большие исследовательские группы по 109 человек, подобранные по методу копия-пара. С учетом приведенных данных установлено, что беременность не оказывает негативного влияния на эффективность лечения туберкулеза органов дыхания у женщин без ВИЧ-инфекции. Данная глава представляет практический интерес, позволяет врачу при отказе женщины от прерывания беременности, быть уверенным в хорошем результате своевременно начатой специфической химиотерапии. При этом, следует обратить внимание на данные по подгруппам женщин с МЛУ-туберкулезом (23 и 24 пациентки), на фоне беременности эффективность лечения МЛУ-туберкулеза оказалась достоверно ниже, чем у женщин без наступления беременности на фоне лечения – 30,4% и 45,8%.

В **5 главе** диссертации оцениваются особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у больных туберкулезом и беременных без туберкулеза. Полученные по данному разделу результаты не только оптимистичны в плане прогноза для данной когорты пациенток, но и, несомненно новы, проведение лечения туберкулеза у матери не оказывает неблагоприятного влияния на течение беременности, роды и перинатальные исходы. В результате проведенного исследования установлено, что среди пациенток с наличием туберкулеза и без него не выявлено статистически значимых различий по развитию акушерских осложнений во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Беременным больным туберкулезом, достоверно чаще проводили оперативное родоразрешение по сравнению с женщинами без туберкулеза, в связи с наличием фтизиатрических показаний помимо акушерских. Среди детей, родившихся от матерей обеих групп, в подавляющем большинстве случаев патологические состояния не наблюдали, различий по регистрации у новорожденных в группах сравнения признаков недоношенности, задержки внутриутробного развития и врожденных аномалий не выявлено.

Все этапы исследования проведены качественно и последовательно.

В заключении обсуждаются результаты исследования. Обсуждение результатов проведено корректно, с приведением сопоставлений полученных данных с имеющимися литературными данными по проблеме, оно полностью отражает суть работы.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, выполнение исследования на каждом из запланированных этапов основано на адекватных методах исследования, которые позволяют сделать соответствующие выводы. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основывается на адекватной постановке задач исследования, которые позволили раскрыть все необходимые аспекты цели исследования. Вместе с представительной выборкой, в исследование включено 315 пациенток, из них 133 беременные, больные туберкулезом, с различным ВИЧ-статусом, корректным статистическим анализом результатов это позволило получить убедительные данные, свидетельствующие о научной обоснованности и объективности основных положений и выводов в работе.

Положения, выносимые на защиту, логичны, последовательны, они отражают цель и задачи диссертации, их количество значительно превышает количество поставленных перед исследователем задач. Использование современных методов статистической обработки анализа данных, иллюстративность работы дают основание считать результаты исследования и выводы, полученные на основании этих результатов, достоверными. Выводы по работе частично не согласуются с задачами исследования. Так, например, сравнительный анализ особенностей клинического течения туберкулеза у беременных, больных туберкулезом, в зависимости от ВИЧ-статуса (часть 1 задачи) не нашел полного отражения в выводах.

Практические рекомендации сформулированы в соответствии с полученными результатами, они вполне применимы для использования в реальной клинической практике.

Научная новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации. Впервые проведен анализ клинического течения туберкулеза у беременных с различным ВИЧ-статусом, изучена

эффективность его лечения и частота развития рецидивов. Доказано неблагоприятное влияние наличия ВИЧ-инфекции на результаты лечения туберкулеза на фоне беременности. Содержат элементы научной новизны сведения об отсутствии влияния беременности на эффективность лечения туберкулеза у пациенток без ВИЧ-инфекции.

Являются новыми данные об отсутствии неблагоприятного влияния противотуберкулезной терапии на перинatalный исход. Доказано, что у матерей больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, получавших противотуберкулезные препараты в период беременности, дети с признаками недоношенности, с задержкой внутриутробного развития и врожденными аномалиями рождались не чаще, чем у женщин без туберкулеза

Впервые выделены основные факторы риска неэффективного лечения туберкулеза у беременных женщин. При этом, неблагоприятный исход лечения туберкулеза у беременных с ВИЧ-инфекцией определялся отсутствием диспансерного наблюдения у врача акушера-гинеколога женской консультации, прогрессированием туберкулезного процесса после завершения беременности (искусственного прерывания, родов). У беременных, больных туберкулезом, без ВИЧ-инфекции факторами неблагоприятного исхода лечения туберкулеза являлись наличие деструкции легочной ткани и бактериовыделения, МЛУ возбудителя, прогрессирование туберкулеза после завершения беременности (искусственного прерывания, родов).

Впервые разработаны алгоритмы комплексного ведения беременных больных туберкулезом в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Значимость полученных Нестеренко А.В. результатов очевидна и заключается в определении факторов, негативно влияющих на эффективность лечения туберкулеза у беременных с различным ВИЧ-статусом, что позволяют прогнозировать неблагоприятные исходы специфического процесса и предотвращать их развитие. На основании полученных данных, что противотуберкулезная терапия во время беременности у женщин без ВИЧ-инфекции не приводила к увеличению частоты неблагоприятных перинатальных исходов, доказано, что наличие и лечение туберкулеза у женщины не являются показанием для искусственного прерывания желанной беременности. Высокой

практической ценностью обладают разработанные и научно обоснованные алгоритмы по ведению беременных больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и без нее.

Результаты исследования широко внедрены в практику работы КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1», КГБУЗ «Иркутский областной противотуберкулезный диспансер», КГБУЗ «Забайкальский фтизиопульмонологический центр». Материалы исследования используются в учебном процессе профильных кафедр ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. Войно-Ясенецкого», ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут использоваться в учреждениях противотуберкулезной службы, в том числе, оказывающих помочь пациенткам с туберкулезом, сочетающимся с ВИЧ-инфекцией, при наступлении у них беременности. Результаты исследования и разработанные диссидентом алгоритмы могут быть положены в основные направления работы врачей инфекционистов, фтизиатров, акушеров-гинекологов, оказывающих помочь пациенткам репродуктивного возраста с туберкулезом, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией, при наступлении у них беременности. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процессе кафедр фтизиатрии, инфекционных болезней, акушерства и гинекологии медицинских вузов в преподавании раздела «туберкулез и беременность».

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объема и методов исследований, создании электронных баз данных, проведении статистической обработки, написании диссертации.

Основные положения диссертации изложены в 14 научных работах, в т.ч. 8 работ в журналах, которые включены в перечень ВАК РФ для публикации основных научных результатов докторских диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Материалы диссертации достаточно широко апробированы, в том числе на VIII, IX, X Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням с международным участием (2016, 2017, 2018); Всероссийской научно-

практической конференции с международным участием «Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения» (2016); V, VI Конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров (2016, 2017); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы» (2017); 1st Arctic Meeting on Clinical Tuberculosis (г. Умео, Швеция, 2018); 28-м Европейском Конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням ECCMID 2018 (Мадрид, 2018); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом» (2018).

Автореферат полностью соответствует тексту диссертации, содержит основные положения, выводы и практические рекомендации.

В целом диссертация Нестеренко А.В. оценивается положительно. При этом, в ходе работы над диссертацией к докторанту появились вопросы, не умаляющие ценности проведенного исследования:

1. По Вашему мнению, по какому пути должны пойти фтизиатры и акушеры-гинекологи в плане уточнения показаний и противопоказаний для прерывания беременности при туберкулезе? Оставить законодательную базу без изменений и мягче относится к отказам больных туберкулезом женщин от прерывания беременности или сузить имеющиеся показания к прерыванию?
2. Насколько в реальной клинической практике применимы результаты Вашей работы? Как в настоящее время решается вопрос о судьбе беременных пациенток в учреждениях противотуберкулезной службы Красноярского края?
3. Сформировали ли Вы собственное мнение по ведению пациенток с беременностью на фоне миллиарного туберкулеза? Какова должна быть акушерская и фтизиатрическая тактика при сочетании беременности с данной формой туберкулеза?

Заданные вопросы не умаляют ценности проведенного диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Нестеренко Анны Викторовны на тему: «Туберкулез у беременных с различным ВИЧ-статусом: особенности течения и эффективность лечения», представленная на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования предлагается решение актуальной и важной научной задачи по совершенствованию тактики ведения беременных женщин, больных туберкулезом в сочетании и без сочетания с ВИЧ-инфекцией, на основе выделения особенностей течения туберкулеза и оценки результатов его лечения, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

Работа Нестеренко Анны Викторовны по актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности и новизне соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842; (с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

доктор медицинских наук (14.01.16 – фтизиатрия;

14.03.03 – патологическая физиология), профессор

почтовый адрес: 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, ОмГМУ, кафедра фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней

телефон: 8-3812-95-68-24

адрес электронной почты: amordik@mail.ru

Анна Владимировна
 Мордук

Подпись А.В. Мордук верна

Начальник Управления кадров ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России
Ю.Н. Терещенко

22.02.2019г

