

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Челноковой Ольги Германовны на диссертационное исследование Улюмджиевой Валентины Александровны на соискание учёной степени кандидата медицинских наук на тему: «Туберкулез органов дыхания и беременность: особенности течения, влияние на фертильность и перинатальные исходы (клинико-экспериментальное исследование)» по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы. Туберкулез у беременных исторически рассматривался как крайне неблагоприятная ситуация, как для туберкулеза, так и для беременности и родов. Выявление туберкулеза у беременной или беременность у больной туберкулезом, по сложившейся ранее практике, всегда являлось показанием для прерывания беременности. В течение последних 10-15 лет стал накапливаться положительный опыт рождения здоровых детей от матерей, получающих лечение от туберкулеза. Но при этом особенности течения туберкулеза у беременных, тактика наблюдения по туберкулезу и беременности, влияние туберкулеза на фертильность и перинатальные исходы остаются не изученными. Учитывая, что данный вопрос является неразработанным, а случаи сочетания беременности и туберкулеза встречаются в практике, тема исследования Улюмджиевой В.А. актуальна. Важным является вопрос прегравидарной подготовки пациенток, излечившихся от туберкулеза, который также не разработан. В условиях особого внимания проблеме повышения рождаемости в стране, данная тема чрезвычайно актуальна, так как посвящена не только сохранению фертильности, но и выработке оптимальной тактике ведения пациенток с туберкулезом или перенесших туберкулез для сохранения здоровья как матери, так и ребенка.

Таким образом, диссертация Улюмджиевой В.А. посвящена актуальной и важной современной проблеме фтизиатрии и акушерства и гинекологии, а именно изучению взаимовлияния туберкулеза и беременности, а также лечению и возможностям прегравидарной подготовки у пациенток, перенесших туберкулез.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В литературе не встречается публикаций, посвященных научному исследованию взаимовлияния туберкулеза и беременности на современном этапе развития медицины. Имеются лишь отдельные публикации с клиническими примерами или небольшим числом противоречивых наблюдений, не позволяющим сделать научно обоснованные выводы. При этом встречаются случаи как с положительными, так и отрицательными исходами туберкулеза у беременных. Экспериментальных исследований оценки влияния туберкулеза на репродуктивную систему не проводилось. До настоящего времени не разработаны подходы к ведению беременных с туберкулезом и пациенток, перенесших туберкулез, планирующих беременность.

Автором впервые на большом клиническом материале изучены особенности течения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у женщин

во время беременности и послеродовом периоде в сравнении с небеременными. Преобладало пассивное выявление туберкулеза, сопоставимые клинические формы с преобладанием инфильтративной и туберкулом, распространенное поражение легких с формированием полостей распада, наличие осложнений, большая доля лекарственно-устойчивого туберкулеза с преобладанием пре-ШЛУ МБТ. Данный факт указывает на большую роль экзогенной суперинфекции в развитии туберкулеза у беременных – контактов с бациллярными больными, что определяет хорошие перспективы по профилактике.

Получены новые данные об особенностях течения рецидива туберкулеза органов дыхания у женщин во время беременности и послеродовом периоде по сравнению с небеременными: преобладание сочетанных клинических синдромов (интоксикационный и бронхолегочный), сопоставимые клинические формы с большей частотой кавернозной и туберкулом.

Впервые установлено, что сочетание у женщин репродуктивного возраста значимых социальных (отсутствие постоянной работы и регулярной диспансеризации) и фертильных (безответственное репродуктивное поведение) факторов, потенцирует риск незапланированной беременности, развития туберкулеза органов дыхания и рецидива заболевания, чаще в послеродовом периоде.

Впервые в сравнительном аспекте установлены особенности репродуктивного здоровья, течения беременности и родов у женщин с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и рецидивом заболевания.

Впервые установлено, что активная туберкулезная инфекция, как системный инфекционный процесс, отрицательно влияет на фертильность самок мышей BALB/c в модели аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis*.

Впервые разработана клинико – экспериментальная концепция реализации репродуктивной функции у женщин с учетом социальных и фертильных факторов, которая позволит предотвратить развитие туберкулеза и рецидива заболевания, снизить частоту акушерских осложнений и достичь благоприятных перинатальных исходов.

Все данные, полученные в работе Улюмджиевой В.А., являются новыми и обладают высокой научной ценностью как для фтизиатрии, так и для акушерства и гинекологии и открывают перспективы дальнейшего изучения проблемы туберкулеза и беременности, так как в принципе получен положительный ответ на вопрос возможно ли достичь в большинстве случаев благоприятных исходов при туберкулезе у беременных с доказательствами на большом клиническом материале. Не менее ценным является эксперимент, где была создана модель реализации репродуктивной функции в условиях туберкулезной инфекции на лабораторных животных – мышах, что позволяет использовать данную модель и для продолжения исследований в развитии темы: влияние различных противотуберкулезных препаратов на течение беременности при лечении туберкулеза, профилактика туберкулеза у беременных в контакте с больными туберкулезом и другие.

Достоверность исследования. Диссертация Улюмджиевой В.А. (клиническая часть) выполнена на репрезентативном клиническом материале,

включающем данные о 164 больных туберкулезом женщинах фертильного возраста, которые были разделены на 2 группы по 82 женщины с беременностью и туберкулезом органов дыхания и без беременности. Дизайн исследования можно отнести к наблюдательному, одномоментному (поперечному, cross-sectional) исследованию пациенток репродуктивного возраста с использованием международных рекомендаций STROBE. Предметом клинического исследования явились: изучение особенностей течения туберкулеза органов дыхания (впервые выявленный и рецидив) у женщин во время беременности и послеродовом периоде, а также оценка его влияния на частоту акушерских осложнений и перинатальные исходы.

Экспериментальное исследование включало 3 группы лабораторных животных (по 20 самок мышей BALB/c) беременных/не беременных инфицированных МБТ/не инфицированных МБТ, исключая небеременных и неинфицированных МБТ. Предметом экспериментального исследования явилось: изучение влияния туберкулезной инфекции на фертильность больных туберкулезом самок мышей BALB/c и их потомство.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием методов, адекватных для получения достоверных выводов при проведении биомедицинских исследований. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для оценки влияния факторов использовали отношение шансов с 95% доверительным интервалом.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о достоверности диссертационного исследования Улюмджиевой В.А.

Результаты исследования были доложены на 7 научных конференциях, из них 6 общероссийских и одна международная конференции.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации. Диссертация Улюмджиевой В.А. написана хорошим научным языком, имеет внутреннее единство изложения. Название диссертации отражает суть исследования. Автором четко сформулирована цель и в соответствии с ней поставлены 6 задач, из которых 5 клинических и одна экспериментальная. Задачи поставлены как для фтизиатрии, так и для акушерства. Дизайн исследования с выбором критериев включения и исключения и характеристикой групп больных, а также эксперименте достаточно подробно изложены в главе 2, что дает полное представление о проведенном исследовании для получения обоснованных результатов работы и выводов. Результаты исследования со статистической обработкой и обсуждением изложены в трех главах, сделаны обоснованные, логичные выводы, сформулированы практические рекомендации, вытекающие из результатов работы и научные положения, выносимые на защиту. Все полученные данные систематизированы, представлены в виде таблиц и рисунков и детально обсуждены.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Улюмджиевой В.А. достаточно обоснованы и соответствуют поставленным цели и задачам.

Личный вклад Улюмджиевой В.А. в выполнении работы от формулировки темы, разработки дизайна исследования, сбора и обработки материала до личного написания диссертации, автореферата и статей не вызывает сомнений.

Научные положения диссертации соответствуют шифрам специальностей 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология. Первые два научных положения, выносимых на защиту качаются фтизиатрии и посвящены клинике и лечению туберкулеза у беременных, третье научное положение посвящено акушерству. Четвертое положение отражает экспериментальную часть и сделано на стыке двух специальностей, также как и пятое положение, касающееся прегравидарной подготовки пациенток, перенесших туберкулез.

Значимость результатов исследования для медицинской науки и практики. В диссертационном исследовании Улюмджиевой В.А. получены значимые результаты для фтизиатрии и акушерству и гинекологии результаты. По фтизиатрии получены уникальные данные по особенностям течения туберкулеза у беременных и результатам лечения, которые позволяют лучше диагностировать туберкулез у беременных, оптимизировать лечебную тактику и иметь позитивные прогнозы на исходы туберкулеза. По фтизиатрии и акушерству получены экспериментальные данные, устанавливающие влияние туберкулеза на фертильность. По акушерству также получены результаты, позволяющие прогнозировать течение беременности исходы у больных туберкулезом.

На стыке двух наук получены значимые данные о том, что, несмотря на взаимоотяжеление туберкулеза и беременности, при выборе оптимальной лечебной тактики, наблюдения и профилактики осложнений можно достичь положительных исходов в большинстве случаев – беременной женщине с туберкулезом родить здорового ребенка и излечиться от туберкулеза. Важными являются данные о необходимости профилактики рецидивов туберкулеза у женщин, перенесших туберкулез и имеющих беременность, в том числе в случае прерывания. Автором в приложении изложена прегравидарная подготовка с учетом профилактики туберкулеза, что является практически ценным результатом исследования.

Оценка содержания диссертации. Диссертация имеет классическую структуру, изложена на 174 страницах, состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 24 отечественных и 116 иностранных источников, двух приложений. Материал иллюстрирован 35 таблицами и 17 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, степень разработанности темы, сформулирована цель исследования и шесть задач, необходимых для ее достижения. Из 6 задач первые две касаются фтизиатрии, третья имеет смешанный характер – фтизиатрия и акушерство, четвертая посвящена акушерству, пятая (эксперимент) и шестая также носят смешанный характер – фтизиатрия и акушерство. Далее отражена научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы. Кратко указаны

методология и методы исследования. Сформулированы 5 положений, выносимых на защиту. Обоснована степень достоверности исследования и апробация результатов диссертации. Отражено соответствие диссертации паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология, а также личный вклад автора в исследование и внедрение в практику. Отражена связь темы диссертации с планом научных работ ФГБНУ «ЦНИИТ», дана характеристика объему и структуре диссертации.

Глава первая «Обзор литературы» изложен на 23 страницах, написан в соответствии с темой исследования и отражает состояние проблемы туберкулеза у беременных на современном этапе. В начале автором анализируется эпидемиология туберкулеза органов дыхания у женщин репродуктивного возраста, что дает представление об актуальности изучаемой темы. Далее представлены данные литературы о влиянии беременности и родов, послеродового периода на туберкулез, затем влияние туберкулеза на беременность роды. Автором рассмотрена проблема фертильности у женщин репродуктивного возраста, больных туберкулезом. Описаны исследования, касающиеся влияния туберкулеза, химиотерапии, вакцинации на фертильность и состояние потомства в экспериментальных исследованиях. В целом, автор провел широкое изучение литературы по теме исследования, осветил основные проблемы туберкулеза и беременности, выделил существующие противоречия, показал необходимость проводимого исследования.

Вторая глава посвящена описанию этапов исследования и подробной характеристике групп больных и методов исследования. Исследование Улюмджиевой В.А. проведено на базе ФГБНУ «ЦНИИТ». Исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБНУ «ЦНИИТ» (протокол №11, 2020г). Дизайн исследования разработан в соответствии с поставленными задачами – клиническое, обсервационное, одномоментное (поперечное, cross sectional) исследование 164 пациенток репродуктивного возраста. В соответствии с целью и дизайном исследования сформировано две группы: 1 - ая группа 82 беременных, больных туберкулезом органов дыхания; 2 - ая группа 82 женщины, больных ТОД, без беременности. В главе представлено подробное формирование групп больных, критерии включения и исключения из исследования, методы обследования больных. Важным является четко выстроенный дизайн исследования, в том числе эксперимента с соблюдением этики.

Таким образом, в данной главе подробно представлены материал исследования и методы исследования, достаточные для анализа полученного материала и оценки достоверности результатов и выводов.

Третья глава посвящена выявлению особенностей течения и эффективности лечения впервые выявленного и рецидива туберкулеза органов дыхания у женщин во время беременности и послеродовом периоде. Получены следующие основные результаты: у пациенток с туберкулезом органов дыхания во время беременности и послеродовом периоде, также, как и у небеременных женщин среди регистрационных форм туберкулеза преобладает впервые выявленный процесс по сравнению с рецидивом заболевания - 76,8% и

23,2% ($p \leq 0,001$); 80,5% и 19,5% ($p \leq 0,0002$) соответственно, с большой долей поздних рецидивов - 63,2% и 25,0%, соответственно ($p = 0,041$) и более длительным временным интервалом их выявления 12 [13-104] и 4 [24-30] месяца ($p \leq 0,05$).

Установлено, что особенностями течения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у женщин во время беременности и послеродовом периоде в сравнении с небеременными является: пассивное выявление - 66,7% и 40,9%, соответственно ($p = 0,004$), сопоставимые клинические формы туберкулеза, с преобладанием инфильтративной - 33,3% и 33,3%, туберкулем - 36,5% и 40,9%, распространенное поражение в пределах обоих легких - 20,6% и 4,5%, соответственно ($p = 0,006$), с формированием полостей распада - 57,1% и 36,4% ($p = 0,004$), наличием осложнений - 33,3% и 15,2%, соответственно ($p = 0,02$), большей долей пре-ШЛУ МБТ (40%). Выявлено утяжеление течения туберкулеза в послеродовом периоде.

Течение рецидива туберкулеза органов дыхания у женщин во время беременности и послеродовом периоде по сравнению с небеременными отличалось преобладанием сочетанных клинических синдромов - 94,7% и 31,3% ($p < 0,001$), сопоставимыми клиническими формами туберкулеза с преобладанием кавернозной - 42,1% и 31,3% и туберкулем - 42,1% и 31,3%.

Эффективность комплексного лечения туберкулеза органов дыхания у женщин при впервые выявленном процессе и при рецидиве заболевания во время беременности и послеродовом периоде была сопоставима с эффективностью лечения небеременных: прекращение бактериовыделения достигнуто в 100%, однако временной интервал, затраченный на абациллирование, у женщин с сочетанием туберкулеза органов дыхания и беременности в отличие от небеременных был статистически значимо длиннее при впервые выявленном туберкулезе органов дыхания - 2 [2;4,3] мес. и 1 [1;1,5] ($p \leq 0,001$); при рецидиве туберкулеза органов дыхания длиннее, но без статистически значимой разницы - 1,5 [1;2,8] мес. и 1 [1;3]. Закрытие полостей распада было достигнуто у всех пациенток, как при впервые выявленном туберкулезе органов дыхания с наличием беременности и без беременности - 88,9% и 91,7%, соответственно, так и при рецидиве туберкулеза органов дыхания - 83,3% и 81,8%, соответственно, $p > 0,05$.

Из особенностей лечения установлена высокая частота сочетанного применения химиотерапии и оперативного лечения при туберкулезе органов дыхания у женщин в послеродовом периоде, которая была сопоставима с частотой его применения у небеременных, как при впервые выявленном процессе - 52,4% и 68,8%, так и при рецидиве туберкулеза органов дыхания - 42,1% и 68,8%. Доля сегментарных резекций легкого при впервые выявленном туберкулезе органов дыхания у беременных была меньше, чем у небеременных: 60,0% и 84,6%, соответственно ($p < 0,018$).

Таким образом автором продемонстрировано, что лечение туберкулеза при беременности безусловно имеет трудности, но по эффективности при условии рациональной тактики, не уступает лечению туберкулеза у женщин

без беременности. Автором подчеркнуто, что сочетание туберкулеза и беременности – это результат особого поведения молодых женщин фертильного возраста с набором социальных и поведенческих факторов риска, которые являются триггерами туберкулеза.

Глава иллюстрирована клиническими примерами, подтверждающими полученные данные. Основные результаты, изложенные в главе, сформулированы в виде выводов и научных положений, выносимых на защиту.

Четвертая глава посвящена исследованию особенностей течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с впервые выявленным и рецидивом туберкулеза органов дыхания, проведена оценка перинатальных исходов. Получены результаты: у беременных с туберкулезом органов дыхания регистрировали акушерские осложнения в 30,6%, преимущественно при рецидиве туберкулеза органов дыхания – 80% против 21,2% у пациенток с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания ($p \leq 0,001$). У всех пациенток с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания роды произошли в срок в отличие от пациенток с рецидивом туберкулеза органов дыхания – 100% и 70% ($p \leq 0,001$) соответственно. Благоприятные перинатальные исходы имели место как у женщин с впервые выявленным, так и с рецидивом туберкулеза органов дыхания - 96,2% и 90,0%, соответственно.

Получены данные о том, что у женщин репродуктивного возраста при сочетании неблагоприятных социальных и фертильных факторов (отсутствие ежегодной диспансеризации и постоянной работы (ОШ=2,0 [95% ДИ 1,1-3,7]), безответственное репродуктивное поведение в виде незащищенной контрацепцией половой жизни (ОШ=10,6 [95% ДИ 5,1-21,9]), риск незапланированной беременности повышается в 3,5 раза [95% ДИ 1,5-8,3]. В результате выявление туберкулеза органов дыхания наблюдается в 2,5 раза чаще после родов - 70% против 30% выявления во время беременности ($p \leq 0,001$).

Основные результаты, полученные в данной главе, отражены в выводах и положениях, выносимых на защиту, а также легли в основу разработанных автором алгоритмов по ведению больных с ШЛУ туберкулезом.

Глава также иллюстрирована клиническими примерами, подтверждающими результаты работы.

Пятая глава посвящена экспериментальному исследованию, в результате которого установлено отрицательное влияние туберкулезной инфекции на фертильность больных туберкулезом самок мышей BALB/c. У мышей с туберкулезной инфекцией наблюдалось более длительное время от скрещивания до родов - 29 [22;38] дней ($p \leq 0,03$), меньший размер приплода - 3 [2; 3] мышат ($p \leq 0,001$), формирование дисбиоза в слизистой генитального тракта во время беременности и послеродовом периоде. Кроме того, автором установлено развитие иммуносупрессии во время беременности у животных и 30 ней после родов, что является патогенетической основой для прогрессирования туберкулеза во время беременности, особенно на поздних сроках, и после родов. Глава иллюстрирована фотографиями микропрепаратов, таблицами с результатами изучения микрофлоры половых органов. Результаты убедительно доказывают

негативное влияние туберкулеза на фертильность. Полученные экспериментальные данные, в целом коррелируют с клиническими данными третьей и четвертой главы и расширяют представление о взаимовлиянии туберкулеза и беременности и родов.

В заключении представлены основные этапы и результаты диссертационного исследования с их обсуждением.

Выводы и практические рекомендации логически вытекают из результатов работы, сформулированы убедительно и подробно, соответствуют поставленным задачам.

Разработанные автором практические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у беременных, а также по профилактике беременности у больных туберкулезом и прегравидарной подготовке (посвящено подробное приложение) пациенток, перенесших туберкулез понятны, информативны и способствуют внедрению результатов исследования в практическую фтизиатрию и акушерство и гинекологию.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Автореферат отражает основные этапы исследования и дает представление о проведенной работе, имеет классическую структуру и оформление. Замечаний по автореферату нет.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Улюмджиевой В.А. нет.

Необходимо отметить, что получение положительных результатов в данном исследовании показывает целесообразность и дальнейшие возможности исследований по проблеме туберкулез и беременность, например, изучение проблемы лечения туберкулеза у беременных с учетом лекарственной устойчивости возбудителя, коморбидной патологии у пациенток (ВИЧ, гепатиты, сахарный диабет) и другие актуальные темы.

Имеется предложение по материалам исследования издание методических материалов (учебного пособия) для врачей фтизиатров и акушеров гинекологов по проблеме туберкулеза и беременности.

Учитывая практическую ценность результатов исследования по взаимовлиянию туберкулеза и беременности, а также прегравидарной подготовки для улучшения исходов рекомендуется широкое использование как во фтизиатрии, так и в акушерстве и гинекологии и рассмотреть их включение в клинические рекомендации на Федеральном уровне.

Заключение

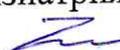
Диссертация Улюмджиевой Валентины Александровны на тему: «Туберкулез органов дыхания и беременность: особенности течения, влияние на фертильность и перинатальные исходы (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология,

является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение важной и актуальной научной задачи для фтизиатрии и акушерства и гинекологии, а именно - изучено течение туберкулеза органов дыхания и беременности при сочетании процессов, установлено влияние туберкулеза на фертильность, перинатальные исходы в клинике и эксперименте, выявлены факторы риска развития, рецидива туберкулеза, предложена оптимизация прегравидарной подготовки, что полностью соответствует требованиям пунктам 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей в редакции) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Улюмджиева Валентина Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология.

10.09.2025

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фтизиатрии,
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Ярославский государственный медицинский университет "
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (14.00.26. Фтизиатрия),
доцент

 Ольга Германовна Челнокова

Почтовый адрес: 150000 г. Ярославль, Революционная 5.
Тел. (4852)484138.
E-mail chelnokova@bk.ru

Подпись заведующей кафедрой фтизиатрии,
доктора медицинских наук, доцента
Ольги Германовны Челноковой заверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



И.М. Мельникова

Почтовый адрес: 150000 г. Ярославль, Революционная 5.
Тел. (4852) 30-56-41
E-mail rector@ysmu.ru