

ОТЗЫВ

на диссертационную работу Каюковой Светланы Ивановна по теме **«Влияние туберкулеза органов дыхания и химиотерапии на репродуктивную систему женщин в детском, подростковом и фертильном возрастах (клинико-экспериментальное исследование)»**, представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.16 – Фтизиатрия, 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений. Туберкулёз провозглашён ВОЗ как «глобальная проблема общественного здравоохранения». Эпидемическая ситуация по туберкулезу в нашей стране за последние годы заметно улучшилась. По данным Министерства здравоохранения РФ за последние 8 лет заболеваемость туберкулёзом сократилась более чем на 38% (с 85,1 на 100 000 в 2009г. до 48,3 на 100 000 в 2017г), а смертность – более, чем на 67% (с 20 на 100 000 в 2009г. до 6,4 на 100 000 в 2017г). Заболеваемость туберкулезом среди женского населения в Российской Федерации за период 2016-2017 гг. составляет - 32,2% и 32,1%. Настораживает тот факт, что среди них подавляющее большинство (61,9%-61,3%) составляют женщины репродуктивного возраста (25–44 года).

Поэтому изучение влияния особенностей туберкулеза органов дыхания (ТОД) на развитие нарушений в репродуктивной системе, воздействия противотуберкулезной терапии на функцию репродуктивных органов у девочек детского, подросткового возраста и женщин фертильного возраста, а также исследование патогенетических механизмов этих явлений на моделях экспериментального туберкулеза представляют несомненную научную актуальность и практическую значимость.

Целью исследования явилось изучить влияние туберкулеза органов дыхания и химиотерапии на репродуктивную систему женщин в различные возрастные периоды для усовершенствования системы диагностических, лечебных и профилактических мероприятий по сохранению репродуктивного здоровья.

Для осуществления поставленной цели автором сформулировано 10 задач, соответствующих основным разделам диссертационного исследования.

Научная новизна. Впервые ТОД и противотуберкулезная химиотерапия определены как факторы риска развития заболеваний репродуктивных органов у женщин в детском, подростковом и репродуктивном возрастах. Впервые установлены частота и структура нарушений репродуктивной системы у женщин, больных ТОД в зависимости от возраста (детского, подросткового и фертильного). Впервые рассчитан риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин различных возрастных категорий в зависимости от наличия ТОД: тяжести его течения, клинической формы, деструкции легочной ткани, бактериовыделения и устойчивости возбудителя к ПТП.

Впервые установлено двойственное влияние химиотерапии ТОД на состояние репродуктивного здоровья женщин в различные возрастные периоды: положительный эффект в лечении ВЗОМТ и отрицательное действие в виде нежелательных явлений (воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, нарушений менструального цикла). Впервые рассчитан риск развития воспалительных заболеваний вульвы и влагалища, нарушений менструального цикла у женщин с ТОД в зависимости от возраста и применяемых режимов химиотерапии.

Впервые изучены: вероятность диссеминации туберкулезной инфекции из легких в брюшную полость, характер воспаления в репродуктивных органах и состояние вагинальной микробиоты у самок мышей C57BL/6 на моделях экспериментального туберкулеза в зависимости от способа, дозы и сроков инфицирования. Впервые разработана клиничко – экспериментальная концепция, рассматривающая развитие нарушений в репродуктивной системе женщин с ТОД как следствие параспецифических проявлений туберкулеза органов дыхания в детском, подростковом и фертильном возрастах. На основании проведенных клиничко-экспериментальных исследований предложена комплексная патогенетически обоснованная, дифференцированная в алгоритмах тактика ведения пациенток с ТОД и нарушениями в репродуктивной системе в зависимости от возрастного периода.

Теоретическая и практическая значимость работы. Научно обоснованная оценка риска развития нарушений в репродуктивной системе детей, подростков и фертильных женщин, больных ТОД и получающих

длительный курс химиотерапии, позволит предотвратить тяжелое течение и переход в хроническую форму выявленной гинекологической патологии. Разработанные дифференцированные алгоритмы своевременного выявления и диагностики нарушений репродуктивной системы у женщин, больных ТОД в различные возрастные периоды, и комплексная научно-обоснованная программа по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья пациенток данной категории позволит поэтапно и эффективно осуществлять лечебно – профилактические мероприятия для улучшения их фертильного потенциала и возможности безопасного материнства.

Личное участие соискателя в получении результатов. Диссертация является результатом самостоятельной работы автора от планирования исследования, постановки цели и задач до анализа полученных данных, оценки результатов, подведения итогов, формулировки выводов. Автором самостоятельно набран клинический материал, проведены диагностика и лечение заболеваний репродуктивной системы у 412 пациенток детского, подросткового и фертильного возраста, созданы лечебно – диагностические алгоритмы ведения пациенток данной категории и разработана программа по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья у женщин, больных ТОД в различные возрастные периоды. Автором самостоятельно проведены два экспериментальных исследования 78 самок мышей C57BL/6 с внутривенным и аэрозольным заражением *Mtb*, включая участие в микробиологическом, молекулярно – генетическом и морфологическом изучении полученного биологического материала. Автором проведена статистическая обработка и анализ полученных данных клинического и экспериментального исследований.

Достоверность и обоснованность полученных результатов, а также выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечились четко и адекватно поставленными целью и задачами исследования, методами медицинской математической статистики, а также тщательным анализом и интерпретацией полученных результатов.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, 5-ти глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, содержащего 102 отечественных и 137 зарубежных источников. Работа выполнена на 221 странице машинописного текста, иллюстрирована 34 таблицами, 18 рисунками, 26 фотографиями, 4 приложениями.

Во **Введении** обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, степень разработанности темы исследования, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, соответствие диссертации паспорту научной специальности и связь темы диссертации с планом основных научно – исследовательских работ учреждения, внедрение результатов исследования, публикации и личный вклад автора в получение научных результатов, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

В **Обзоре литературы** автором проведен анализ особенностей развития, социальных факторов, клинических форм, диагностики и лечения туберкулеза в зависимости от возраста женщины (детского, подросткового и фертильного). Представлены интересные данные о развитии генитального туберкулеза и репродуктивных нарушений у женщин, перенесших туберкулез различных локализаций. Рассмотрены нежелательные явления противотуберкулезной химиотерапии, в том числе со стороны репродуктивных органов у женщин, больных туберкулезом органов дыхания в различные возрастные периоды. Отдельное внимание уделено моделированию туберкулезного процесса в экспериментальных исследованиях для изучения репродуктивных проблем.

В **главе 2** представлены материалы и методы исследования. Автором представлена характеристика клинического и экспериментального материала, а также методы их исследования. Перечислены и описаны методы статистической обработки полученных результатов.

В **главе 3** диссертантом изучены особенности течения туберкулеза органов дыхания у женщин в зависимости от возрастного периода. Детально исследованы социальные и клинические факторы, имеющие значение в прогнозировании и разработке соответствующей тактики ведения данных пациенток в детском, подростковом и репродуктивном возрасте. Проведена оценка эпидемиологического анамнеза среди пациенток с туберкулезом органов дыхания данных возрастных категорий. Изучены клиническая симптоматика, клинические формы туберкулеза органов дыхания, частота бактериовыделения и лекарственная устойчивость возбудителя у женщин в возрастном аспекте. Проведена оценка химиотерапии туберкулеза органов дыхания, нежелательных явлениях и частоты применения хирургического методов лечения в различных возрастных группах. Проанализирована эффективность лечения ТОД у пациенток детского, подросткового и

репродуктивного возраста, подтвержденная клиническими, рентгенологическими, бактериологическими методами исследования.

В главе 4 автором изучено состояние репродуктивной системы у женщин, больных туберкулезом органов дыхания в различные возрастные периоды в контексте влияния, как самой туберкулезной инфекции, так и различных режимов химиотерапии. Проведен анализ параметров менструального цикла у пациенток подросткового и фертильного возраста, больных ТОД до и на фоне противотуберкулезной терапии. Интересные результаты получены по воспалительным заболеваниям вульвы и влагалища до и на фоне противотуберкулезной терапии у женщин в детском, подростковом и фертильном возрастах. Наибольшее клинико – социальное значение, как фактор риска развития в последующем бесплодия, имеет изучение воспалительных заболеваний органов малого таза у пациенток данных возрастных категорий, больных туберкулезом органов дыхания до и на фоне противотуберкулезной терапии. Полученные данные позволяют обратить внимание на подростков с ТОД как группу высокого риска по развитию репродуктивных нарушений по достижению фертильного возраста. Несомненным достоинством данной главы явились клинические примеры, демонстрирующие положительные результаты в лечении сложных пациенток при соблюдении принципов междисциплинарного взаимодействия и врачебной коллегиальности.

В главе 5 автором изучены патогенетические механизмы с помощью собственных экспериментальных исследований по изучению изменений в органах репродуктивной системы у самок мышей C57Bl/6 на разных моделях экспериментального туберкулеза в зависимости от способа инфицирования *M. tuberculosis*. Проведена оценка вагинальной микробиоты и состояния маточных рогов у самок мышей на разных сроках инфицирования, что дает возможность в последующем получить универсальную модель неспецифического воспаления репродуктивных органов в результате инфицирования *M. tuberculosis* и развития туберкулезного процесса в легких и селезенке у самок мышей C57Bl/6.

В главе 6 автором проведены клинико – экспериментальные параллели между изменениями в репродуктивной системе женщин, больных ТОД, тяжестью течения туберкулеза и массивностью проводимой химиотерапии. Определен риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза у пациенток детского, подросткового и фертильного возраста с наличием и отсутствием туберкулеза органов дыхания. Рассчитан риск развития

воспалительных заболеваний наружных половых органов и нарушения менструального цикла у пациенток с ТОД в зависимости от возрастной категории. Закономерным итогом диссертационного исследования явилась клиничко – экспериментальная концепция по развитию функциональных нарушений репродуктивной системы на фоне туберкулеза органов дыхания и длительной химиотерапии.

В **заключении** отражены все разделы диссертационного исследования, объединены наиболее важные данные, полученные автором в процессе клинической и экспериментальной работы. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и вытекают из данных, полученных в результате научного исследования.

Результаты диссертационного исследования внедрены в научную и клиническую работу ФГБНУ «Центральный научно – исследовательский институт туберкулеза» и ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. Полученные результаты включены в образовательные программы подготовки врачей фтизиатров и акушеров-гинекологов в Учебных Центрах ФГБНУ «Центральный научно – исследовательский институт туберкулеза» и ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. Результаты исследования вошли в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ – инфекцией /Общероссийская общественная организация «Российское Общество Фтизиатров», Москва, 2014; Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания /Общероссийская общественная организация «Российское Общество Фтизиатров», Москва, 2014.

Автореферат диссертационной работы соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 30 работ, в том числе 18 - в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 3-х международных и 7 национальных конгрессах и конференциях различного уровня.

Диссертационная работа соответствует плану НИР ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» в комплексной теме «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом». Уникальный номер 0515-2019-0020 РК АААА-А16-116032560085-5; комплексной теме «Мультидисциплинарный подход в диагностике, дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний органов дыхания в современных условиях». Уникальный номер 0515-2019-0019 РК АААА-А17-117030610097-7; поисковой теме «Воспалительные процессы и изменения микробиоты половых органов». внутренний номер 2709174. УДК 616.24-002.5-036.17. УН 0515-2018-0014. РК АААА-А17-117030610098-4

Представленная работа соответствует шифру и формуле специальности «14.01.16. Фтизиатрия» – области медицинской науки о туберкулезе как инфекционном заболевании человека, области исследования согласно паспорту научной специальности:

п.1. Патогенез туберкулеза, изучение свойств возбудителя микобактерий туберкулеза, взаимодействие возбудителя туберкулеза и организма больного, методы выявления микобактерий туберкулеза, иммунологические, генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме больных в процессе болезни и лечения.

п.2. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у детей, подростков и взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулезе, туберкулез с сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулеза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования, дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания и других заболеваний легких.

п.3. Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий.

Также представленная работа соответствует шифру и формуле специальности «14.01.01. Акушерство и гинекология» – науке о женском здоровье, области исследования согласно паспорту научной специальности:

п.1. Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний.

п.2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний.

п.3. Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику.

Работа выполнена на высоком современном научном и методическом уровне.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе С.И. Каюковой нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Каюковой Светланы Ивановны на тему «Влияние туберкулеза органов дыхания и химиотерапии на репродуктивную систему женщин в детском, подростковом и фертильном возрастах (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.16 – Фтизиатрия, 14.01.01 – Акушерство и гинекология, является законченной научно – квалификационной работой, в которой содержится решение важной актуальной научной проблемы - изучение влияние туберкулеза органов дыхания и химиотерапии на репродуктивную систему женщин в различные возрастные периоды для усовершенствования системы диагностических, лечебных и профилактических мероприятий по сохранению репродуктивного здоровья, что имеет важное научное и практическое значение для таких дисциплин, как фтизиатрия, акушерства и гинекология, педиатрия.

По актуальности, научной новизне, объему исследования диссертационная работа Каюковой Светланы Ивановны на тему «Влияние туберкулеза органов дыхания и химиотерапии на репродуктивную систему женщин в детском, подростковом и фертильном возрастах (клинико-экспериментальное исследование)», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук, соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013г. №842 9в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335), предъявляемых к докторским диссертациям, а ее автор Каюкова Светлана Ивановна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.16 – Фтизиатрия, 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры репродуктивной медицины и хирургии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
Московского государственного медико-
стоматологического университета им. А.И. Евдокимова
Министерства здравоохранения Российской Федерации

127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1,
тел. + 7 (495) 684-49-86,
e-mail: msmsu@msmsu.ru


В.Н. Кузьмин

14.10.2019г.

Подпись д.м.н., профессора В.Н. Кузьмина «заверяю»

Ученый секретарь МГМСУ имени А.И.Евдокимова
д.м.н., профессор


Ю.А. Васюк