

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

НОВОСИБИРСКИЙ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ И  
ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА

Охотская 81 а, ул., Новосибирск г., 630040  
Тел./факс (383) 203-78-25; факс (383) 203-83-65  
E-mail: [info@nsk-niit.ru](mailto:info@nsk-niit.ru) / [www.nsk-niit.ru](http://www.nsk-niit.ru)  
ИНН 5401109396 КПП 540201001 ОКПО 42205408

На № 13.02.2019 от 01.02/2-103

«УТВЕРЖДАЮ»  
Директор ФГБУ «Новосибирский  
НИИ туберкулеза»  
Минздрава России,  
Заслуженный врач РФ  
Д.м.н., профессор  
В.А. Краснов  
«13» февраля 2019 года



## ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Нестеренко Анны Викторовны на тему «Туберкулез у беременных с различным ВИЧ-статусом: особенности течения и эффективность лечения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

### Актуальность исследования

В России с каждым годом все большее количество женщин принимает решение пролонгировать желанную беременность, по данным Росстата увеличивается число беременностей, закончившихся родами. Не составляют исключения в реализации желания стать матерью и женщины, больные туберкулезом, в том числе сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Отношение к прерыванию беременности у женщин, больных туберкулезом принципиально отличается в нашей стране и за рубежом. Действующая в России нормативная база (Приказ МЗ РФ № 736 от 03 декабря 2007 г.) определяет строгие показания для прерывания беременности

у больной туберкулезом женщины с относительными противопоказаниями при милиарном туберкулезе и менингоэнцефалите из-за высокого риска летального исхода. При этом в научной литературе по данной проблеме отсутствует обоснование такой категоричной позиции. Напротив, в мире накоплен большой опыт эффективного лечения туберкулеза, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в период беременности без неблагоприятных перинатальных исходов.

Рекомендации ВОЗ, Американского Торакального и Европейского респираторного обществ содержат разделы, посвященные тактике ведения и лечения беременной, больной туберкулезом, в которых указывается, что принципы лечения туберкулеза у беременных женщин не отличаются от основных подходов к лечению туберкулеза, но отмечается ограничение применения препаратов, оказывающих тератогенное действие.

Ведение беременной больной туберкулезом является сложной междисциплинарной проблемой. В отечественных и зарубежных исследованиях по данной проблеме установлена необходимость прерывания беременности у больной туберкулезом женщины, из-за высокого риска развития акушерских осложнений (анемия, гемодинамические нарушения в плаценте, угроза преждевременных родов) и неблагоприятного прогноза для матери (прогрессирование туберкулеза после родов) и плода (задержка внутриутробного развития, врожденные аномалии).

В то же время рядом исследователей подчеркивается, что акушерские осложнения и последствия для плода не выше популяционных в случае своевременной диагностики и адекватной химиотерапии туберкулеза во время беременности.

В настоящее время, с учетом совершенствования методов диагностики и лечения туберкулеза, меняются критерии к определению показаний для искусственного прерывания беременности у пациентки, больной туберкулезом.

На сегодняшний день актуальна оптимизация использования научных ресурсов, и мобилизация всех сообществ, направленная на борьбу с туберкулезом. Необходимо разработать национальные программы борьбы с туберкулезом, в которых уделить внимание диагностике и лечению туберкулеза у беременной женщины, с целью повышения эффективности лечения туберкулеза и предотвращения неблагоприятных исходов для матери и новорожденного. Эти направления деятельности прозвучали в стратегии ВОЗ (End TB Strategy) с призывом разработать целостный план мероприятий, включая медицинские и социальные.

В научных исследованиях по проблеме, проведенных в последние годы подчеркивается важность координированной работы врачей, курирующих больную туберкулезом беременную женщину, с самого первого её обращения за медицинской помощью, для достижения эффективных результатов терапии и снижения риска неблагоприятного исхода беременности.

Большинство исследователей в своих работах указывают, что даже при неблагоприятном влиянии беременности на течение туберкулеза, при своевременно установленном диагнозе (на ранних сроках беременности), при полноценной контролируемой химиотерапии с учетом спектра лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза, возможно добиться эффективных результатов лечения.

К настоящему моменту недостаточно изучено влияние беременности, а также ее искусственного прерывания на эффективность лечения туберкулеза у женщин с ВИЧ-инфекцией. Не определено влияние активного туберкулеза, в том числе на фоне ВИЧ-инфекции на течение беременности, развитие плода и здоровье новорожденного. Отсутствуют национальные данные по эффективности терапии и частоте регистрации рецидивов туберкулеза у женщин, часть курса лечения у которых пришлась на беременность. Таким образом, изучение взаимного влияния туберкулеза и беременности на результаты лечения и перинатальные исходы в регионе с напряженной

эпидемической ситуацией по туберкулезу и ВИЧ-инфекции является актуальным.

### **Связь выполненной работы с планами соответствующих отраслей наук**

Работа Нестеренко А.В. «Туберкулез у беременных с различным ВИЧ-статусом: особенности течения и эффективность лечения» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» и является фрагментом исследований НИР «Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза у беременных с различным ВИЧ-статусом» (уникальный номер 0515-2018-0012), выполняемых в клиничко-диагностическом отделе ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

По результатам исследования опубликовано 14 работ, в том числе 8 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них - 5 статей в журналах из Международной базы данных Scopus и Pubmed.

### **Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов**

Научная новизна не вызывает сомнения. Впервые в Российской Федерации на основании регионального когортного исследования проведен анализ клинического течения туберкулеза у беременных женщин с различным ВИЧ-статусом. Выявлены особенности течения туберкулеза, изучена эффективность его лечения, частота развития ранних рецидивов.

Диссертантом впервые изучены особенности течения беременности на фоне коинфекции (ВИЧ-и/ТБ). У беременных с коинфекцией чаще наблюдали преждевременное родоразрешение, рождение детей с признаками недоношенности и задержки внутриутробного развития в сравнении с женщинами больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

Впервые доказано, что наличие беременности в период лечения туберкулеза не влияло на эффективность лечения у женщин без ВИЧ-

инфекции. Впервые выделены основные факторы риска неэффективного лечения туберкулеза у беременных женщин с различным ВИЧ-статусом. Доказано отсутствие неблагоприятного влияния противотуберкулезной терапии на перинатальные исходы.

### **Обоснованность научных положений и выводов**

Обоснованность и объективность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании, определяется использованием современных методологических подходов к решению поставленных задач. Целью диссертационной работы А.В. Нестеренко является 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 эффективность лечения туберкулеза и исходы беременности. Для достижения цели использованы современные методы исследования.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют результатам научной работы. Последовательное решение поставленных задач, выполненное на основе ретроспективного когортного клинического исследования с включением исследований «случай-контроль» у 315 пациенток, позволило автору сформулировать 7 научных выводов, которые отражают суть диссертационной работы, соответствуют поставленной цели, задачам и имеют достоверное цифровое выражение. Автором проведен детальный анализ медицинской документации, сопровождающей наблюдение и лечение пациенток: медицинские карты стационарных больных (учетная форма 003/у), выписки с предшествующих этапов лечения, рентгенологические архивы, медицинские карты амбулаторных больных (учетная форма 025/у), обменные карты (учетная форма № 113/у), истории родов (учетная форма № 096/у). Исследование проведено с применением современных методов

моделирования и статистического анализа. Клиническая часть исследования выполнена на основании принципов современной доказательной медицины.

Практические рекомендации основаны на выводах и имеют прикладной характер. Материал исследования изложен последовательно, логично, основан на достаточном объеме клинических наблюдений и иллюстрирован клиническими примерами. Все научные выводы, положения и рекомендации, сформулированные в диссертации, основываются на обстоятельном и аргументированном анализе результатов проведенного исследования с применением современных методов статистической обработки данных и корректной их оценки, что позволяет сделать заключение о высокой степени обоснованности научных выводов, положений и рекомендаций в представленной работе.

Обзор литературы охватывает современные источники, достаточно полно раскрывает поставленные вопросы. Список использованной литературы содержит достаточное количество современных отечественных и зарубежных источников.

### **Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики**

Научная значимость диссертационного исследования Нестеренко А.В. заключается в том, что впервые определены факторы, неблагоприятно влияющие на эффективность лечения туберкулеза у беременных с ВИЧ-инфекцией: прогрессирование туберкулеза после завершения беременности (искусственного прерывания, родов); отсутствие диспансерного наблюдения у акушера-гинеколога женской консультации до госпитализации в стационар; и без ВИЧ-инфекции: деструкция легочной ткани, бактериовыделение из мокроты, МЛУ МБТ, прогрессирование туберкулеза после завершения беременности (искусственного прерывания, родов). Выявленные факторы позволят прогнозировать неблагоприятные исходы и предотвращать их развитие или своевременно корректировать терапию.

Доказано, что противотуберкулезная терапия во время беременности у женщин без ВИЧ-инфекции не приводила к более частой регистрации рождения детей с признаками недоношенности, с задержкой внутриутробного развития и врожденными аномалиями. Соответственно доказано, что диагноз и лечение туберкулеза не являются показанием для искусственного прерывания желанной беременности у женщины.

Разработаны научно обоснованные алгоритмы по ведению беременных больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и без нее.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты работы обосновывают, что у женщин без ВИЧ-инфекции наличие туберкулеза не рекомендовано рассматривать как медицинское показание для прерывания желанной беременности, так как не доказано негативное влияние а) беременности на результаты лечения туберкулеза и б) терапии туберкулеза в период беременности на перинатальные исходы.

При выявлении у беременной женщины с ВИЧ-инфекцией симптомов, подозрительных на туберкулез, необходимо провести комплекс обследования (включая рентгенологическое с защитой плода) с целью своевременной диагностики туберкулеза и начала лечения в ранние сроки беременности, с последующим совместным ведением пациентки фтизиатром, акушером-гинекологом и инфекционистом.

Выявленные предикторы неэффективного лечения туберкулеза позволяют рекомендовать применять адекватную химиотерапию во время беременности сразу после утверждения диагноза, своевременно проводить коррекцию нежелательных явлений противотуберкулезных препаратов, не допуская их отмены.

Выявленный в результате исследования наиболее уязвимый период прогрессирования туберкулеза (в течение 42 дней после родоразрешения или искусственного прерывания беременности) позволяет рекомендовать

тщательный мониторинг за течением туберкулеза в этот период в условиях стационара с ранней коррекцией схемы лечения по результатам теста лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза с включением в терапию лекарственных препаратов, которые не использовались во время беременности из-за ограничений по применению.

На основании результатов проведенного исследования и существующих рекомендаций по тактике ведения беременных женщин, пациенток с ВИЧ-инфекцией, разработаны алгоритмы междисциплинарного ведения беременных больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции: 1 этап - алгоритм определения показаний для пролонгирования беременности у пациентки, больной туберкулезом без ВИЧ-инфекции, и беременной с коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ); 2 этап - алгоритм ведения беременности у больной туберкулезом с различным ВИЧ-статусом; 3 этап - алгоритм выбора способа родоразрешения с учетом имеющихся показаний у беременной женщины; 4 этап - алгоритм ведения больной туберкулезом женщины после завершения беременности (искусственного прерывания, родов).

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер №1», КГБУЗ «Иркутский областной противотуберкулезный диспансер», КГБУЗ «Забайкальский фтизиопульмонологический центр», а также используются на сертификационных циклах последипломного образования ФГБУ «ЦНИИТ», ФГБОУ ВО «Красноярский медицинский университет им. проф. Войно-Ясенецкого», ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Материалы работы могут быть рекомендованы для широкого круга специалистов, в частности фтизиатров, акушеров-гинекологов, инфекционистов, а также для преподавания соответствующих дисциплин студентам медицинских вузов, слушателям ФУВ.

Автореферат соответствует содержанию и оформлению диссертации и отражает ее основные разделы и положения.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе и автореферату нет. Однако в ходе рассмотрения диссертации к соискателю возник ряд вопросов:

1. Выявляли ли сопутствующие заболевания у наблюдаемых пациенток, в т.ч. оппортунистические инфекции у больных туберкулезом с положительным ВИЧ-статусом?
2. Существуют ли, по Вашему мнению, какие-либо особенности химиотерапии туберкулеза у беременных женщин?

### **Заключение**

Диссертационная работа Нестеренко Анны Викторовны на тему «Туберкулез у беременных с различным ВИЧ-статусом: особенности течения и эффективность лечения» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи по повышению эффективности лечения туберкулеза и оптимизации подходов междисциплинарного ведения беременных с различным ВИЧ-статусом, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

Работа Нестеренко Анны Викторовны по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 года № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Отзыв обсужден на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Министерства здравоохранения Российской Федерации» 13 февраля 2019 г., протокол №1.

Отзыв составил:

Главный научный сотрудник  
ФГБУ «Новосибирский  
научно-исследовательский институт туберкулёза»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
заведующий туберкулезным  
легочно-хирургическим отделением  
доктор медицинских наук



Краснов Д.В.

Адрес: 630040 г.Новосибирск ул.Охотская д.81А  
Телефон: 8(383) 203-78-25  
e-mail: info@nsk-niit.ru  
Web-сайт: nsk-niit.ru

Подпись Краснова Дениса Владимировича заверяю:  
Ученый секретарь  
ФГБУ «Новосибирский  
научно-исследовательский институт туберкулёза»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
с.н.с., к.б.н.

Курунова Н.Н.