

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский  
научно-исследовательский институт  
фтизиопульмонологии» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
д.м.н., профессор



*П.К. Яблонский*  
П.К. Яблонский

« 28 » 08 2025 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно – практической значимости диссертации Улюмджиевой Валентины Александровны «Туберкулез органов дыхания и беременность: особенности течения, влияние на фертильность и перинатальные исходы» (клинико - экспериментальное исследование), представленной на соискание ученой степени кандидат медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология.

#### Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационное исследование Улюмджиевой Валентины Александровны выполнено на актуальную тему, посвященную комплексу медико-социальных проблем, связанных с туберкулезом (ТБ) и репродуктивным здоровьем населения в современных условиях. В настоящее время в Российской Федерации достигнуты значительные успехи в борьбе с туберкулезом - снижение заболеваемости более чем в 2 раза, а смертности – более чем в 3 раза. Однако туберкулез продолжает оставаться серьезной угрозой для общественного здоровья и особую значимость проблема туберкулеза приобретает в условиях современного демографического кризиса в России, характеризующегося не только снижением рождаемости, но и негативным влиянием на репродуктивный потенциал нации. Тяжелые инфекционные заболевания системного характера, к которым относится

туберкулез, оказывают выраженное негативное воздействие на женское репродуктивное здоровье.

В научном сообществе отсутствует единая позиция относительно взаимовлияния туберкулеза органов дыхания (ТОД) и беременности. Ряд исследователей расценивают гестационный и послеродовый периоды как фактор, значительно повышающий риск развития, активации и реактивации туберкулезной инфекции с высоким уровнем неблагоприятных исходов для матери и плода. В то же время другие авторы подчеркивают приоритетность сохранения репродуктивной функции и необходимость разработки эффективных стратегий ведения беременности на фоне ТОД. Существующие противоречия, а также недостаточная изученность патофизиологических механизмов влияния туберкулезной инфекции на репродуктивную систему женщины определяют научную актуальность данного исследования.

С клинической точки зрения, вопросы диагностики, лечения и профилактики туберкулеза у беременных и женщин репродуктивного возраста остаются одними из наиболее сложных в практике фтизиатра и акушера-гинеколога. Отсутствие унифицированных алгоритмов и протоколов ведения данной категории пациенток диктует практическую актуальность работы.

Таким образом, комплексное клиничко-экспериментальное изучение особенностей течения туберкулеза органов дыхания у женщин репродуктивного возраста, его влияния на фертильность, течение гестационного процесса и перинатальные исходы является чрезвычайно актуальным и имеет важное значение для развития фтизиатрии, акушерства и перинатологии в условиях сложной демографической ситуации. Результаты исследования позволят разработать научно обоснованные подходы к сохранению репродуктивного здоровья и улучшению исходов беременности у больных туберкулезом.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование Улюмджиевой В.А. основано на анализе данных 164 пациенток фертильного возраста с ТОД во время беременности и послеродовом периоде, проведено наблюдение с периода выявления туберкулеза органов дыхания и до окончания лечения, оптимизирован алгоритм прегравидарной подготовки женщин с туберкулезом органов дыхания в анамнезе и принципиально позволяет изменить создавшееся положение.

Проведено наблюдение за 60 самками BALB/c на этапах: аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis*, скрещивания, беременности, родов, послеродового периода

и оценки помета. Принято участие на всех этапах экспериментального исследования, включая микробиологическое и морфологическое исследования легочной ткани. Проведена статистическая обработка и анализ полученных данных клинического и экспериментального исследований.

Обоснованность научных положений, выводов и заключений бесспорна в связи с адекватностью этапов исследования, достаточным количеством пациентов, корректностью выбора методов обработки и оценки полученных результатов, а также наличием большого количества иллюстративного материала.

### **Достоверность и научная новизна исследования**

Достоверность результатов исследования доказывается соблюдением методологии и уровня анализа, применением адекватных поставленным задачам материалов и методов, достаточным объемом клинических, экспериментальных наблюдений и сопоставлением собственных данных с материалами российских и зарубежных публикаций в области фтизиатрии, акушерство и гинекологии. На всех этапах исследования использованы общие научные методы и комплекс статистических критериев, корректно использованных в соответствии с современным научным уровнем.

Диссертант В.А. Улюмджиева убедительно доказывает необходимость исследования, рассматриваемой проблемы в процессе научного обоснования и имеющие важное прикладное значение. Многие из них получены автором впервые и являются приоритетными.

Научная новизна исследования бесспорна и состоит в том, что соискателем впервые получены новые данные об особенностях течения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у женщин во время беременности и послеродовом периоде в сравнении с небеременными: пассивное выявление, сопоставимые клинические формы с преобладанием инфильтративной и туберкулем, распространенное поражение легких с формированием полостей распада, наличие осложнений, большая доля лекарственно-устойчивого туберкулеза с преобладанием пре-ШЛУ МБТ.

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 клиничко – 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 добиться благоприятных перинатальных исходов.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 6-ти отечественных и 1-ой международной конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, в том числе 3 - в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертации, из них 2 работы в научных изданиях, индексируемых базами Scopus, 1 работа в научных изданиях, индексируемых базами Web of Scieins.

Таким образом, репрезентативный объем выборки исследования, корректный дизайн клинического и экспериментального исследований, методология и соответствующие цели исследования методы статистического анализа, позволяют сделать вывод о достоверности диссертационного исследования Улюмджиевой В.А.

### **Оценка содержания, оформления и завершенности диссертации**

Текст диссертации и автореферата Улюмджиевой В.А. соответствует требованиям ГОСТ Р 7.011-2011. Диссертационная работа Улюмджиевой Валентины Александровны изложена на 174 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 приложений, указателя литературы, содержащего 24 отечественных и 116 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 35 таблицами, 17 рисунками. Введение содержит обоснование актуальности проведенного научного исследования, цель корректно и четко сформулирована, определены конкретные задачи для достижение поставленной цели. Обзор литературы полностью отражает состояние проблемы туберкулез и беременность на основании глубокого анализа 140 отечественных и зарубежных источников. В главе сделан акцент на нерешенных вопросах взаимного влияния туберкулеза и беременности, имеющих важное значение как для практических клинических

дисциплин (фтизиатрии, инфектологии, акушерства и гинекологии), так и для экспериментальных исследований, на междисциплинарных проблемах у женщин с сочетанием туберкулеза и беременности.

В главе 2 (материалы и методы) представлены методология исследования, методы статистической обработки полученных данных; характеристика клинического материала, дизайн исследования; характеристика экспериментального материала, дизайн исследования; методы исследования клинических и экспериментальных данных. Проведено 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 ТОД; 2-ая группа – 82 женщины, больных ТОД, без беременности. В 1-ой и 2-ой группах были выделены подгруппы, включающие пациенток с впервые выявленным ТОД (n=63 и n=66) и с рецидивом ТОД (n=19 и n=16): - 1а подгруппа – 63 беременные с впервые выявленным ТОД; - 1б подгруппа – 19 беременных с рецидивом ТОД; - 2а подгруппа – 66 женщин с впервые выявленным ТОД; - 2б подгруппа – 16 женщин с рецидивом ТОД. Пациенткам было проведено клиничко-лабораторное, рентгенологическое обследование, исследование функции внешнего дыхания. Проведен анализ акушерско – гинекологического статуса: особенности менструальной функции, половой жизни, исходы предыдущих беременностей, отягощенность акушерского и гинекологического анамнеза. У женщин 1-ой группы изучали данные генетического и ультразвукового скрининга в 11-13 и 16-18 недель беременности, особенности течения настоящей беременности, родов и послеродового периода; анализировали состояние новорожденных по шкале Апгар в раннем послеродовом периоде, оценивали соматический статус новорожденных в неонатальном периоде.

Для оценки взаимовлияния туберкулезной инфекции и беременности было проведено экспериментальное исследование с использованием 60 самок инбредных мышей линии BALB/c весом – 20-22 грамма, в возрасте 8 недель. Самки мышей BALB/c (n=60) были поделены на группы: - 1-ая группа – самки мышей, инфицированные Mtb, беременные (n=20); - 2-ая группа – самки мышей, инфицированные Mtb, не беременные (n=20); - 3-я группа – самки мышей, не инфицированные Mtb, беременные (n=20). Исследование было проведено в девять этапов. Самок мышей BALB/c заражали воздушно – капельным путем с использованием M. tuberculosis вирулентного штамма H37Rv в аэрозольной камере Glas-Col (США). В небулайзер аэрозольной камеры помещали 10 мл этой суспензии. При выбранном режиме мыши получали порядка 100 КОЕ/легкое.

В главе 3 представлена социальная, соматическая, эпидемиологическая характеристика пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленным и рецидивом

туберкулеза органов дыхания; выявлены социальные, фертильные и эпидемиологические факторы риска развития впервые выявленного ТОД и рецидива ТОД во время беременности и послеродовом периоде по сравнению с таковыми, не беременными пациентками. В главе представлены особенности течения впервые выявленного и рецидива туберкулеза органов дыхания у женщин во время беременности и послеродовом периоде. Проведен анализ методов и результатов комплексного лечения у пациенток, включенных в исследование и показана высокая эффективность лечения, как при впервые выявленном, так и при рецидиве ТОД, независимо от наличия или отсутствия беременности.

В главе 4 представлены результаты изучения гинекологического статуса женщин, больных впервые выявленным и рецидивом ТОД и установлено статистически значимое превалирование отягощенного гинекологического анамнеза у женщин, как с впервые выявленным, так и с рецидивом ТОД в сочетании с беременностью по сравнению с таковыми без беременности. При этом структура гинекологической патологии в исследуемых подгруппах была сопоставимой. В главе проведен анализ особенностей течения родов и послеродового периода у женщин исследуемых подгрупп. У подавляющего большинства женщин с впервые выявленным и рецидивом ТОД настоящая беременность закончилась родами. При этом у пациенток с впервые выявленным ТОД беременность протекала с меньшей частотой осложнений, роды были в срок, чаще через естественные родовые пути. У женщин с рецидивом туберкулеза органов дыхания беременность протекала с большей частотой акушерских осложнений, имели место преждевременные роды и более высокая частота оперативного родоразрешения (кесарево сечение). Важным является тот факт, что перинатальные исходы, как у пациенток с впервые выявленным, так и с рецидивом ТОД были благоприятными.

Главе 5 посвящена экспериментальному исследованию, в рамках которого было изучено влияние беременности на течение туберкулеза у самок мышей BALB/c при аэрозольном инфицировании *Mycobacterium tuberculosis*. Проведено исследование состояния вагинальной микробиоты у самок мышей BALB/c при аэрозольном инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* до скрещивания, во время беременности и после родов, которое показало наличие нормоценоза до скрещивания и формирование умеренного дисбиоза во время беременности, независимо от наличия или отсутствия туберкулеза. Проведенное экспериментальное исследование показало отсутствие влияния беременности и родов на течение туберкулеза у самок мышей BALB/c при аэрозольном инфицировании *M. tuberculosis*. Однако, установлено отрицательное влияние туберкулезной инфекции на фертильность больных туберкулезом самок мышей BALB/c в виде более длительного времени от скрещивания до родов и меньшего размера приплода.

На основании проведенных исследований была сформирована клинико - экспериментальная концепция.

Заключение полностью отражает основные положения диссертационной работы, содержит обсуждение ее результатов в контексте других исследований и является логичным завершением диссертации.

Текст диссертации написан литературным языком, основные результаты изложены логично и доказательно, хорошо иллюстрированы и подтверждены клиническими наблюдениями. Диссертация содержит 9 выводов, которые обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности выводов и заключений следует признать высокими, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, включает в себя основные положения, результаты и выводы, а также содержит список опубликованных работ по теме исследования.

Диссертация Улюмджиевой В.А. выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, является завершенной. Замечаний принципиального характера к диссертации нет.

### **Значимость результатов диссертации, полученных автором, для развития медицинской науки и практики**

В диссертационном исследовании дано научное обоснование разработанной клинико – экспериментальной концепции реализации репродуктивной функции у женщин с учетом социальных и фертильных факторов, которая позволит предотвратить развитие как туберкулеза, так и его рецидива, снизить частоту акушерских осложнений и добиться благоприятных перинатальных исходов. Научно обосновано и определено значение социально-средовых условий и особенностей репродуктивного поведения для прогнозирования риска незапланированной беременности и несвоевременного выявления туберкулеза органов дыхания. Установленные особенности течения, лечения впервые выявленного и рецидива туберкулеза органов дыхания у беременных, позволили разработать и применить оптимальную тактику ведения пациенток во время беременности и послеродовом периоде. Особая значимость диссертационного исследования состоит в том, что доказана возможность благоприятных исходов беременности и перинатальных исходов у женщин, больных туберкулезом органов дыхания, что позволит акушер-

гинекологам коллегиально с фтизиатрами решать вопросы в пользу реализации материнства у женщин, больных туберкулезом органов дыхания.

Полученные результаты имеют большое практическое и теоретическое значение, на их основании разработана оптимизация алгоритма прегравидарной подготовки для планирования беременности у женщин репродуктивного возраста, больных ТОД, что позволит в будущем обеспечить безопасное материнство и ответственное родительство.

Представленные практические рекомендации могут быть реализованы в работе фтизиатров, акушер-гинекологов.

### **Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Участие автора представлено на всех этапах работы: от планирования исследования, постановки цели и задач до анализа полученных данных, оценки результатов, подведения итогов, формулировки выводов. Автором было обследовано 164 пациентки фертильного возраста с ТОД во время беременности и послеродовом периоде, проведено наблюдение с периода выявления туберкулеза органов дыхания и до окончания лечения, оптимизирован алгоритм прегравидарной подготовки женщин с туберкулезом органов дыхания в анамнезе. Автором исследования было проведено наблюдение за 60 самками BALB/c на этапах: аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis*, скрещивания, беременности, родов, послеродового периода, оценки помета и принятие участия на всех этапах экспериментального исследования, включая микробиологическое и морфологическое исследования легочной ткани. Также проведена статистическая обработка и анализ клинических и экспериментальных данных с помощью скриптов на языке программирования R версии 3.5 в среде R Studio. Описательную статистику для качественных признаков приводили в форме абсолютных и относительных частот, для количественных признаков в качестве меры центральной тенденции была выбрана медиана ( $Me$ ), а в качестве интервальной оценки - верхний ( $Q3$ ) и нижний квартили ( $Q1$ ), результаты представлены в виде  $Me (Q1; Q3)$ .

Оценку значимости межгрупповых различий количественных параметров в независимых выборках проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни для несвязанных совокупностей; качественных признаков - с помощью точного критерия Фишера. Для сравнения наблюдаемых и ожидаемых (равных) частот в одной группе использовали критерий согласия хи-квадрат. Изучаемыми переменными, на основании которых формировалась научная гипотеза: социальные и фертильные факторы в анамнезе (отсутствие постоянной работы со стабильным финансовым доходом, безответственное

репродуктивное поведение в виде незащищенной контрацепцией половой жизни) и тяжесть течения ТОД у пациенток с наличием и отсутствием беременности (частота развития поздних рецидивов, осложнения в виде экссудативного плеврита и туберкулеза бронхов, формирование каверн в легочной ткани).

Исучаемыми количественными переменными были: возраст пациенток и наступления менархе, длительность менструального цикла и менструального кровотечения, вес и длина тела новорожденных, длительность экспериментального исследования, время наступления родов после скрещивания, количество новорожденных мышат. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Для оценки влияния факторов использовали отношение шансов с 95% доверительным интервалом.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Рекомендации и выводы диссертационного исследования В.А. Улюмджиевой представляется целесообразным использовать в практических учреждениях здравоохранения фтизиатрического, акушерско – гинекологического профиля, для разработки и применения персонифицированного подхода в тактике ведения пациенток во время беременности и послеродовом периоде. Это даст возможность акушер – гинекологам коллегиально с фтизиатрами решать вопросы в пользу материнства у женщин, больных туберкулезом органов дыхания.

Результаты научного исследования В.А. Улюмджиевой показывают необходимость внедрения оптимизированного алгоритма прегравидарной подготовки для планирования беременности у женщин репродуктивного возраста, больных ТОД, позволит в будущем обеспечить безопасное материнство и ответственное родительство.

Кроме того, результаты диссертационного исследования В.А. Улюмджиевой могут быть рекомендованы для включения в учебные программы по фтизиатрии и акушерству – гинекологии для студентов и последипломного обучения врачей в образовательных организациях высшего профессионального образования. Материалы диссертационного исследования используются в практической деятельности и лекционном материале Учебного Центра ФГБНУ «Центральный научно – исследовательский институт туберкулеза».

Полученные теоретические знания в экспериментальной части исследования и формирование клиничко – экспериментальной концепции позволят расширить

представления о реализации репродуктивной функции при наличии системного инфекционного процесса.

### **Научные специальности, которым соответствует диссертация**

Представленная работа соответствует шифру научных специальностей 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки) и направлениям исследования: пункту 1 («Общие вопросы фтизиатрии»), пункту 6 («Персонализация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями»), пункту 10 («Профилактика распространения туберкулезной инфекции индивидуальная и популяционная (специфическая и неспецифическая)» и 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки) и направлениям исследования: пункту 4 («Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний»), пункту 5 («Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику»).

### **Заключение**

Диссертационная работа В.А. Улюмджиевой на тему «Туберкулез органов дыхания и беременность: особенности течения, влияние на фертильность и перинатальные исходы» (клинико - экспериментальное исследование), представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.4. Акушерство и гинекология, является завершенной научно – квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача – сохранение и улучшение репродуктивного здоровья фертильных женщин, больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и получающих химиотерапию за счет усовершенствования комплексной научно обоснованной программы диагностических, лечебных и профилактических мероприятий по сохранению репродуктивного потенциала у пациенток данной категории, что имеет важное значение для медицинской науки, в частности для фтизиатрии и акушерства и гинекологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности положений и выводов, научно – методическому уровню, диссертационная работа Улюмджиевой Валентины Александровны соответствует критериям, установленным

