

## ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Елены Александровны Бородулиной на диссертацию Поркулевич Надежды Игоревны на тему: «Эпидемиологические и клинические особенности, факторы риска внелегочного туберкулеза у детей», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

**Актуальность избранной темы.** В Российской Федерации за последнее десятилетие ситуация с туберкулезом, после заметного ухудшения в 1990-е и 2000-е годы, заметно стабилизировалась и появилась четкая тенденция к улучшению. В последние годы отмечаются выраженные положительные тенденции по снижению заболеваемости туберкулезом детского населения, достигнув заболеваемости менее 10, во многих регионах. Разработанные противотуберкулезные мероприятия, прорыв в области научных исследований во фтизиатрии за последнее десятилетие предполагают дальнейшее позитивное движение. Одной из наиболее сложных проблем, касающихся подходов к выявлению, диагностике и лечению, является внелегочный туберкулез, который зачастую выявляется по обращению и на поздних стадиях.

Изучение места внелегочного туберкулеза в структуре детской заболеваемости и роли предрасполагающих факторов в формировании специфического процесса позволит продуктивно корректировать диагностические и профилактические мероприятия. Решению этой актуальной проблемы и посвящена диссертационная работа Поркулевич Надежды Игоревны, что делает ее актуальной и своевременной, соответствующей стратегии борьбы с туберкулезом.

**Целью** работы является выявление эпидемиологических, клинических особенностей и факторов риска внелегочного туберкулеза у детей для повышения эффективности диагностических мероприятий.

Для осуществления поставленной цели автором сформулировано 6 задач, соответствующих основным разделам диссертационного исследования.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и**

**рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Работа выполнена на высоком методическом уровне, что обеспечивает достаточную степень достоверности полученных результатов, и позволяет доверять полученным в ходе работы данным. Положения, выносимые на защиту, четко обоснованы. Выводы и практические рекомендации логически взаимосвязаны, аргументированы и соответствуют цели и задачам исследования. Основные результаты исследования опубликованы в рецензируемых изданиях и апробированы на конференциях.

Полученные в работе результаты основаны на исследовании, состоявшем из трех этапов. На первом этапе проведено когортное сплошное исследование с целью изучения структуры клинических форм туберкулеза у детей за период 1989-2018 гг. с учетом критериев включения и исключения в группу исследования вошли 2306 детей.

На втором этапе проведен анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных у 125 пациентов, перенесших внелегочный туберкулез в возрасте 0-14 лет в период 2001-2018 гг.

На третьем этапе выполнено исследование типа «случай-контроль» с целью выделения основных различий в анамнезе жизни 251 ребенка, инфицированного микобактерией туберкулеза, и в анамнезе заболевания 268 пациентов, перенесших туберкулез органов дыхания, для определения основных факторов риска развития внелегочного туберкулеза.

**Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций.** Достоверность полученных материалов обеспечена достаточным объемом проанализированных данных. Для повышения достоверности полученных результатов сравнение независимых выборок проводилось с применением нескольких статистических методов и заключение о статистической значимости различий принималось, если нулевая гипотеза отвергалась всеми методами. Для сравнения несвязанных выборок с учетом вида их распределения применялись методы: дисперсионный анализ, критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), точный критерий Фишера, расчет отношения шансов. Уровень статистической значимости в работе принят при  $p < 0,05$ .

**Научная новизна исследования и полученных результатов и выводов,**



**сформулированных в диссертации.** Впервые проведен анализ распространенности внелегочного туберкулеза у детей, как изолированного, так и сочетанного с легочным процессом. Проведена сплошная выборка за 30-ти летний период наблюдения в регионе с высоким распространением туберкулеза, проведена оценка в зависимости от периода эпидемиологического благополучия. Полученные данные соотнесены с детьми, не болевшими туберкулезом и имевшими только туберкулез органов дыхания. Впервые результаты столь объемного исследования сгруппированы, обозначены факторы риска развития и представлены в виде шкал оценки риска развития внелегочного туберкулеза для практического здравоохранения, работающего с детьми.

**Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.** На основании полученных данных у фтизиатров и педиатров предложен инструмент (шкалы оценки риска развития внелегочного туберкулеза), объединяющий и дифференцирующий факторы риска, что позволяет модернизировать диагностические и профилактические мероприятия.

Результаты исследования широко внедрены в практику работы БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер», БУЗОО «Омская ЦРБ». Материалы исследования используются в учебном процессе кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

#### **Оценка содержания диссертации.**

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, четырех глав с результатами собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Всего 199 страниц текста.

Обзор литературы состоит из трех разделов. Для написания обзора литературы диссертант использовал 180 источников, 85 отечественных и 95 зарубежных авторов. Проанализирована ситуация по туберкулезу среди детей в нашей стране и в мире, затронуты вопросы распространенности внелегочного туберкулеза в разных регионах мира. Автор использовал работы разных лет, как научные статьи и ссылки на интернет ресурсы, так и федеральные клинические рекомендации. Автор показал проблему, определил не изученные вопросы, определяющие актуальность данного исследования. Приводится краткая характеристика клинических форм внелегочного процесса.



Автор подчеркнул, что существует сложность постановки диагноза «внелегочный туберкулез» в детской практике. Постановка диагноза до сих пор основывается на совокупности сочетания клинико-anamnestических и рентгенологических данных, верификация крайне затруднена.

В разделе, посвященном диагностическим возможностям выявления внелегочного туберкулеза у детей, раскрывается проблема существующих «традиционных» и современных методов в диагностике инфицирования и оценке активности туберкулезной инфекции. Диссертант представил возможности использования инструментальных инвазивных и неинвазивных методик для визуализации патологического процесса вне органов грудной полости и забора диагностического материала и показал необходимость разработки и применения точных методов диагностики в педиатрической практике.

Третий подраздел посвящен современному представлению о ведущих факторах риска внелегочного туберкулезного процесса, разделив их на медицинские и «немедицинские». Среди медицинских факторов в источниках ведущая роль отводится ассоциации ВИЧ-инфекции и латентной туберкулезной инфекции у детей, отсутствию вакцинации БЦЖ и наличию неинфекционных сопутствующих заболеваний. Автор подчеркнул зависимость частоты встречаемости факторов от индивидуальных особенностей ребенка.

По проведенному анализу представленной литературы автор делает вывод, что риск развития туберкулеза, форма, тяжесть и исход специфического процесса в детском возрасте обусловлены сложным комплексом многих факторов. Течение заболевания, как и его диагностика, осложняются также и тем, что структура клинических форм туберкулеза, степень осложнений заболевания и частота бактериовыделения у детей различаются. А сама диагностика внелегочного туберкулеза требует использования различных методов исследования и желательно имеющих высокую специфичность на ранних этапах развития, низкую себестоимость, высокую воспроизводимость. Рассмотрение вопросов эпидемиологических и клинических особенностей внелегочных форм заболевания, а также факторов риска его развития является актуальной проблемой в сфере повышения профилактической и диагностической работы.

Во **2-й главе** представлен дизайн сплошного обсервационного когортного ретроспективного исследования с включением исследований типа «случай-контроль», с подробной характеристикой критериев включения, временных



периодов, событий, анализируемых факторов, изложены методики проведения, представлена группа сравнения инфицированных микобактерий туберкулеза и больных туберкулезом органов дыхания детей. Восприятие дизайна исследования в целом и решения отдельных задач облегчается наличием блок-схемы. Автор уделил большое внимание вопросу дизайна, что показывает системный подход к построению диссертационной работы, логику построения для получения результатов и решения поставленной цели и задач.

В главе подробно описываются клиническая характеристика групп детей, принципы формирования подгрупп, что уже является частью проведенного исследования, позволяющего уже делать некоторые выводы. В исследование включено 2306 ребенка с активным туберкулезом, так же представлена группа контроля из 251 инфицированного микобактерией туберкулеза ребенка и 268 детей, перенесших туберкулез органов дыхания.

Представлены все методы обследования, применяемые для обследования в группах, которые соответствуют современным клиническим рекомендациям. Методики проведения статистической обработки данных соответствует современным требованиям.

**Глава 3** диссертации, отражающая результаты собственных наблюдений автора, посвящена изучению изменений возрастного состава и структуры локализаций и клинических форм туберкулеза у детей за 30-ти летний период, удобно для восприятия представление групп сравнения в виде десятилетних годовых периодов. Выявлено постепенное увеличение доли заболевших туберкулезом детей раннего возраста с 1989 по 2018гг. с 12,4% до 21,6%. Ценно в диссертационной работе определение в структуре клинических форм места внелегочного туберкулеза изолированного и в структуре генерализованного туберкулеза. Важным заключением является, что диагноз внелегочного туберкулеза у детей не является лишь клинико-рентгенологическим, а верифицируется значительно чаще туберкулеза органов дыхания.

В этом же разделе отражены особенности клинических форм и локализации туберкулеза у детей по периодам детства от 0 до 14 лет. В диссертационном исследовании находит подтверждение информация, что туберкулез внутригрудных лимфатических узлов является самой распространенной формой туберкулеза органов дыхания, на этом фоне изолированные внелегочные локализации процесса в 10,8%-12,4% случаев встречались в возрастных группах

7-11 и 12-14 лет. Интересны данные о корреляции возраста ребенка с частотой бактериологического подтверждения диагноза и локализацией внелегочного процесса, так у детей раннего возраста чаще развивалось поражение костно-суставной системы, у детей дошкольного возраста – мочеполовой и лимфатической (периферическая лимфоаденопатия) систем, у младших школьников и дошкольников – мочеполовой системы.

В 4 главе диссертации автор дает сравнительный анализ изолированного и сочетанного с поражением органов дыхания внелегочного туберкулеза за 18-летний период наблюдения. Диссертантом доказана связь социального статуса семьи с локализацией внелегочного туберкулеза, так семьи детей с изолированным внелегочным туберкулезом в 62,8% случаев относились к числу социально-сохранных и напротив семьи пациентов, перенесших сочетание форму туберкулеза, явились в 60,8% социально-неблагополучным. В этом же разделе приведены различия в эпидемиологическом анамнезе детей, в выявлении и клиническом течении внелегочного туберкулеза.

В 5 главе диссертации представлено сравнение данных о социальном статусе, эпидемиологическом анамнезе и клиническом течении внелегочного туберкулеза у детей в разные фазы течения эпидемиологического процесса (период неблагоприятной эпидемиологической обстановки 2001-2008 гг. и период снижения эпидемиологической напряженности 2009-2018 гг.) для выявления условий способствующих снижению заболеваемости туберкулезом. Автором убедительно доказано, что клиническая форма, возрастной и гендерный признаки, отсутствие специфической вакцинопрофилактики или ее неэффективность не оказали значимого влияния на уменьшение заболеваемости внелегочным туберкулезом. В диссертационной работе отмечено, что структура клинических форм изолированного внелегочного туберкулеза и при сочетании внелегочного туберкулеза с легочным процессом оставалась стабильной вне зависимости от изменения структуры сопутствующей патологии.

Автор характеризует клинические проявления внелегочного процесса во временном аспекте, что позволяет сделать вывод об отсутствии значимого влияния на выявление специфического процесса особенностей эпидемической ситуации и снижение регистрации случаев внелегочного туберкулеза.

В 6 главе исследования обоснованно выделены факторы риска изолированного внелегочного туберкулеза при сравнении клинико-



анамнестических данных с детьми, имевшими состояние инфицирования микобактерией туберкулеза, проведена стратификация этих факторов. Диссертант старательно проводит выделение факторов риска генерализованного туберкулеза при сравнении случаев внелегочного туберкулеза с туберкулезом органов дыхания и определяет в ранговом порядке роль каждого выделенного фактора. В последующем проводится создание логит-регрессионных моделей и шкал оценивания рисков развития внелегочных форм туберкулеза у детей.

Запланированные этапы исследования проведены последовательно и грамотно.

В **заключении** нашли отражение все разделы диссертационного исследования, объединены наиболее важные данные, полученные автором в процессе научной работы. Проведенный объем исследований с корректным статистическим анализом результатов позволяет судить о весомости полученных результатов, это свидетельствует о научной обоснованности и убедительности основных положений, выносимых на защиту.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и вытекают из данных, полученных в результате научного исследования.

Практические рекомендации логично и лаконично сформулированы согласно полученным результатам, они апробированы и могут рекомендоваться для использования в амбулаторной практике для детского населения.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Результаты исследования могут использоваться в учреждениях противотуберкулезной и участковой педиатрической службы, в том числе, педиатрами медицинских кабинетов школ и детских садов, для совершенствования выявления, диагностики и профилактики внелегочного туберкулеза у детей. Результаты исследования и разработанные диссертантом шкалы оценивания могут быть положены в основные направления работы врачей педиатров, фтизиатров, оказывающих помощь детям, как на этапе профилактики и диагностики туберкулеза, так и в период активного лечения. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процессе на кафедрах фтизиатрии, педиатрии, для постдипломного образования в медицинских вузах в преподавании раздела «туберкулез у детей и подростков».

**Личный вклад** автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формулировании цели и реализации задач,

определении методов исследований (в том числе и статистической обработки), создании электронных баз данных и их регистрации, написании диссертации, статей по теме исследования, методических рекомендаций.

Материалы диссертации достаточно широко апробированы, в том числе на Межрегиональной конференции молодых ученых, посвященной Дню Российской науки (Новосибирск, 2015, 2019), III, IV, V Межвузовской научной сессия молодых ученых и студентов (Омск, 2017, 2018, 2019), на 6-м, 7-м 8-м конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2017, 2018, 2019), Межрегиональной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике, выявлению, диагностике и лечению туберкулеза», посвященной 95-летию фтизиатрической службы Омской области (Омск, 2018), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2018), Российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной Всемирному Дню Борьбы с туберкулезом «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2019), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы туберкулеза и сопутствующей патологии», посвященной 50-летию основания кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета (Омск, 2019), VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (онлайн формат, 2020 г), Виртуальном Международном конгрессе «Европейского респираторного общества» (онлайн формат, 2020).

По материалам диссертации опубликовано 21 работа, в том числе 13 - в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 статья входит в реферативную базу данных Scopus.

Диссертационная работа соответствует плану НИР ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, имеет уникальный номер государственной регистрации АААА-А19-119012190018-7 от 21.01.2019 г..

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.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.

п.4. Профилактика, противотуберкулезная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулеза, лучевая диагностика, туберкулинодиагностика, бактериологическая и молекулярно-генетическая диагностика в выявлении туберкулеза, эпидемиология туберкулеза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, новые формы противотуберкулезных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы.

п.5. Внелегочный туберкулез, патогенез, распространенность, выявление, организация противотуберкулезных мероприятий.

Работа выполнена на высоком современном научном и методическом уровне. Диссертационная работа Поркулевич Н.И. оценивается положительно. Принципиальных замечаний нет. Автореферат полностью соответствует тексту диссертации, содержит основные положения, выводы и практические рекомендации.

### **Заключение**

Диссертация Поркулевич Надежды Игоревны на тему: «Эпидемиологические и клинические особенности, факторы риска внелегочного туберкулеза у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по оптимизации диагностических и профилактических противотуберкулезных мероприятий у детей путем изучения закономерностей развития детского внелегочного туберкулеза за 18-летний период наблюдения и изучения структуры клинических форм туберкулеза за 30-летний период наблюдения и обоснования основных факторов риска его развития, что имеет важное научное и практическое значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, объему исследования диссертационная работа Поркулевич Надежды Игоревны на тему: «Эпидемиологические и клинические особенности, факторы риска внелегочного туберкулеза у детей», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 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 и  
пульмонологии  
ФГБОУ ВО «Самарский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук (14.01.16 –  
фтизиатрия), профессор



Елена Александровна  
Бородулина

почтовый адрес: 443099, г. Самара, ул.  
Чапаевская, д. 89, ФГБОУ ВО «СамГМУ»  
Минздрава России, кафедра фтизиатрии и  
пульмонологии  
телефон: 89179583482  
адрес электронной почты kaf\_ftiz@samsmu.ru

Подпись Е. А. Бородулиной верна

