

**Министерство здравоохранения  
Российской Федерации**

**ИРКУТСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ -  
ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
"РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ"**

**(ИГМАПО-филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава  
России)**

Юбилейный, 100, г.Иркутск, 664049  
тел. (3952) 46-53-26, факс (3952) 46-28-01  
E-mail: irkmapo@irk.ru

№ \_\_\_\_\_ от 21.05.2021 г.

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Директор ИГМАПО – филиала  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России,  
д.м.н., профессор,  
Заслуженный деятель науки  
РФ,**

**Заслуженный врач РФ  
В.В. Шпрах**

\_\_\_\_\_ 2021 г.



**ОТЗЫВ**

**ведущей организации «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Поркулевич Надежды Игоревны на тему: «Эпидемиологические и клинические особенности, факторы риска внелегочного туберкулеза у детей», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия.**

**Актуальность темы диссертационного исследования**

В России на протяжении последних 15 лет заболеваемость туберкулезом детского и взрослого населения имеет устойчивую тенденцию к снижению, при этом ситуация в разных субъектах РФ существенно различается. Наиболее неблагоприятная обстановка по

туберкулезу сложилась в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, где существенное влияние оказывают наслонившаяся эпидемия ВИЧ-инфекции и рост множественной лекарственной устойчивости возбудителя заболевания.

Снижение показателя заболеваемости детей туберкулезом обусловлено не только профилактическими мероприятиями, но и внедрением в обследование детей новейших методов диагностики – иммунологической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и мультиспиральной компьютерной томографии. Внедрение данных методов обеспечило более точное определение активности процесса и визуализации посттуберкулезных изменений в легких и внутригрудных лимфатических. На этом фоне в редких случаях устанавливают туберкулез с поражением нескольких органов и внелегочные локализации у детей выявляются редко. Существующие публикации по проблеме внелегочного туберкулеза у детей не позволяют получить четкие представления о его доле среди всех форм туберкулеза у детей и структуре его локализаций.

Внелегочные локализации туберкулеза являются не частыми в педиатрической практике, при этом несвоевременно выявленная форма внелегочного процесса может приводить к потере функции органа и как следствие инвалидизации пациента. В силу олигобациллярности и сложности забора патологического материала для проведения диагностического исследования возникают существенные трудности в верификации диагноза внелегочного туберкулеза.

Таким образом, изучение клинических особенностей и факторов риска внелегочного туберкулеза у детей на примере сплошной популяции заболевших туберкулезом для последующего совершенствования его выявления и диагностики является актуальным и практически значимым.

В настоящее время на основе знаний о заболеваемости туберкулезом легочных и внелегочных локализаций в разных возрастных периодах,

клинико-эпидемиологических особенностей поиск новых подходов к повышению эффективности диагностических мероприятий в отношении внелегочного туберкулеза, внедрение новых прогностических методик с использованием шкал оценок риска развития внелегочного туберкулеза у детей, являются перспективным. Выбранную тематику и дизайн исследования по направлению фтизиатрии, представленная в диссертационной работе Поркулевич Н.И., можно считать актуальной, современной, представляющей интерес в научном плане и перспективной для практического здравоохранения.

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

Соискателем обоснована актуальность избранной темы исследования, представлен оригинальный дизайн исследования, включающий три этапа исследования, основанных на ретроспективном анализе сплошной когорты детей, перенесших туберкулез, оценке случаев внелегочного туберкулеза и сравнении категории инфицированных микобактерий туберкулеза и детей с туберкулезом органов дыхания.

На первом этапе был произведен анализ структуры клинических форм туберкулеза у 2306 детей 0-14 лет за 1989-2018 гг. с формированием групп сравнения по временному и возрастному признаку. На втором этапе исследования выполнен анализ эпидемиологических, социальных и клинико-иммунологических данных среди 125 детей с внеторакальными проявлениями туберкулеза за период 2001-2018 гг. в зависимости от сочетания с легочным процессом.

На третьем этапе выделены значимые факторы риска развития внелегочного туберкулеза путем выполнения сравнения в группе детей, инфицированных МБТ (251 ребенок) и пациентов с установленным диагнозом туберкулеза органов дыхания (268 детей). На данном этапе разработаны шкалы оценки степени риска развития внелегочного

туберкулеза, выполнена оценка применимости шкал на примере 2 пациентов с внелегочным туберкулезом, которым верифицировали диагноз туберкулеза в 2019-2020 гг.

Структура клинических форм туберкулеза отражает течение эпидемии туберкулезной инфекции. Количество исследований и печатных работ, описывающих эпидемиологические и клинико-иммунологические особенности и факторы риска развития внелегочного туберкулезного процесса у детей, недостаточно.

Значение каждого фактора в формировании внелегочных форм туберкулеза не имеют числового выражения, а всего лишь определены клинических рекомендациях как наиболее значимые предикторы заболевания туберкулезом. Это обуславливает необходимость внедрения персонализированного подхода в диагностике туберкулеза внелегочных локализаций.

Возможности применения шкал оценки степени риска развития внелегочного туберкулеза у детей в его диагностике и при лечении туберкулеза органов дыхания перспективны, в литературе нет данных о возможностях применения этих методик.

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

В данном диссертационном исследовании впервые за длительный период наблюдения (30 лет) в сплошной когорте заболевших туберкулезом детей выделена доля изолированных и сочетанных внелегочных специфических процессов, в том числе в зависимости от возраста его развития.

Изучены клинические симптомы изолированного и сочетанного с поражением органов дыхания внелегочного туберкулеза в зависимости от периода эпидемиологического благополучия, определены основные клинические проявления изолированного внелегочного туберкулеза и при

его сочетании с туберкулезом органов дыхания в зависимости от периода течения эпидемиологического процесса.

Соискателем обозначены факторы риска развития внелегочного туберкулеза в зависимости от распространенности процесса в сравнении с детьми, инфицированными МБТ и впервые показаны различия факторов риска развития внелегочного туберкулеза и туберкулеза органов дыхания.

Разработана шкалы оценки степени риска формирования внелегочного туберкулеза, которые применимы в группах здоровых и больных туберкулезом органов дыхания детей, а использование в работе врача первичного звена здравоохранения и фтизиатра позволяет своевременно направлять пациентов на обследование.

#### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки**

Диссертационное исследование выполнено в рамках комплексной научной темы научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, имеет номер государственной регистрации АААА-А19-119012190018-7 от 21.01.2019 г.

#### **Личный вклад автора**

Автором поставлена цель исследования - выявление эпидемиологических, клинических особенностей и факторов риска внелегочного туберкулеза у детей для повышения эффективности диагностических мероприятий. Определены задачи научной работы в соответствии поставленной целью. Разработанный дизайн исследования дает целостное представление о работе. Автором изучена специализированная мировая литература, где проанализированы работы ведущих специалистов не только России, но и зарубежных авторов, большинство источников представлены работами за последние 5 лет.

Соискатель лично провела выборку и анализ данных медицинской документации больных. Весь материал, представленный в диссертации,

получен, обработан и проанализирован лично автором с учетом рекомендаций доказательной медицины. Автор принимала участие в проведении статистической обработки результатов исследования и внедрении итогов диссертационного исследования в практическое здравоохранение и процесс подготовки студентов. В ходе проведения работы результаты получены соискателем лично.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.16 – фтизиатрия (в пунктах: 2 – диагностика туберкулеза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования; 4 – выявление, эпидемиология и статистика туберкулеза, 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; 5 – внелегочный туберкулез, патогенез, распространенность, статистика, выявление, организация противотуберкулезных мероприятий, диспансерное наблюдение за больными туберкулезом костей и суставов, мочевых и половых органов, лимфатических узлов, глаз, желудочно-кишечного тракта, кожи и других локализаций.)

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность научных выводов и положений основана на достаточном по количеству клиническом материале. Диссертант выполнил исследование, основанное на анализе результатов комплексного обследования и лечения 2306 пациентов с туберкулезом, из них 125 случаев внелегочного туберкулеза «Специализированной детской

туберкулезной клинической больницы» (БУЗОО СДТКБ). Избран дизайн исследования, в работе четко прописаны критерии включения и исключения.

В результате проведенного исследования изучена структура клинических форм туберкулеза у 2306 детей от 0 до 14 лет, сформированы три группы сравнения в соответствии с десятилетними временными периодами: I период с 1989 по 1998 гг. – 686 ребенка; II период с 1999 по 2008 гг. – 823 ребенка, III период с 2009 по 2018 гг. – 797 детей и четыре группы по возрастному признаку.

Для оценки эпидемиологических и клинико-иммунологических особенностей внелегочного туберкулеза у детей от 0 до 14 лет во временном аспекте было выполнено сравнение 125 случаев внеторакальных локализаций специфического воспаления у детей за период с 2001 по 2018 гг. в зависимости от сочетания с туберкулезом органов дыхания (генерализованная форма туберкулеза – 74 случая) или без такового (изолированная внелегочная форма – 51 случай).

На третьем этапе выполнено обоснование наиболее значимых факторов риска развития внелегочного туберкулеза у детей разного возраста путем сравнения основной группы (125 детей с внелегочным туберкулезом) и контрольных групп 2 (251 здоровый ребенок) и 3 (268 заболевших туберкулезом органов дыхания). Выделены основные, прогностически важные факторы, влияющие на развитие внелегочного туберкулеза у детей. На этом этапе разработаны по средствам логит-регрессионных моделей прогнозирования наступления случая заболевания внелегочным туберкулезом шкалы «Шкала оценки риска развития внелегочного туберкулеза у детей» и «Шкала оценки риска развития внелегочного туберкулеза сочетанного с поражением органов дыхания у детей».

Проведенное исследование позволило автору сформулировать 6 выводов и практические рекомендации, которые отражают основные результаты диссертации. Полученные результаты анализировались с помощью традиционных статистических методов, с позиции доказательной медицины. Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях.

По теме опубликовано 21 печатная работа, в том числе 13 работ опубликовано в журналах, включённых в «Перечень рецензируемых научных изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационного исследования, из них 1 статья входит в реферативную базу данных Scopus. Получены свидетельства о государственной регистрации базы данных № 2017620481 от 06.03.2017 г., № 2020621913 от 16.10.2020 г., № 2020621910 от 16.10.2020 г.

### **Содержание диссертации**

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, собственных результатов, представленных в 4 главах, главы, посвященной обсуждению результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, списка сокращений, условных обозначений, иллюстративного материала. Диссертация изложена на 199 страницах, иллюстрирована 51 таблицей, 4 рисунками. Список литературы представлен 180 источниками, из которых 85 отечественных источников и 95 иностранных.

В обзоре литературы четко отражен вопрос потребности в поиске перспективы диагностики и профилактики внелегочного туберкулеза у детей. Представлена клиническая характеристика и подчеркивается



сложность верификации различных локализаций внелегочного туберкулеза. Отмечено отсутствие в литературе данных о заболеваемости внеторакальным туберкулезом и встречаемости в разные периоды детства, и это обозначает, что данный вопрос требует изучения. Отдельный раздел посвящен современным подходам к совершенствованию диагностических методов по установлению диагноза внелегочного туберкулеза. Описаны существующие факторы, способные оказывать влияние на туберкулезную инфекцию. Раздел написан грамотно, хорошим языком и включает значимые работы разных лет, с широким включением работ последних 5 лет.

В главе 2 «материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования. Подробно описаны этапы работы, принципы формирования групп, критерии включения, методы обработки. Выбран комплекс необходимых методов анализа. В исследовании использованы методы клинико-рентгенологического, лабораторного и инструментального обследования, и данные эпидемического анамнеза, создана электронная база данных. Полученные данные систематизированы и статистически обработаны с использованием компьютерных технологий и современного программного обеспечения (Microsoft Excel, BioStat 2009 (русифицированная версия), модуль CATREG v. 3.0 пакета программ SPSS v. 20.0).

В третьей главе отражены результаты исследования. В первой части проведен подробный анализ возрастного состава и структуры локализаций и клинических форм туберкулеза у детей за 1989-2018 гг.. Автором установлено на протяжении 30 лет наблюдения постепенное увеличение доли детей раннего возраста с 12,4% до 21,6% у заболевших туберкулезом. Соискателем доказано, что диагноз внелегочного туберкулеза у детей верифицируется значительно чаще туберкулеза органов дыхания.

Неоспоримой ценностью работы являются отраженные в этой главе данные об особенностях клинических форм и локализаций туберкулеза по

периодам детства от 0 до 14 лет. В диссертационном исследовании находят свидетельства информации, что 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 лимфаденопатия) систем, у младших школьников и дошкольников – мочеполовой системы.

В четвертой главе диссертации автор анализирует изолированный и сочетанный с поражением органов дыхания внелегочный туберкулез за 18-летний период наблюдения. Здесь обоснована 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 пятой главе диссертации показаны различия данных социального статуса, эпидемиологического анамнеза и клинического течения внелегочного туберкулеза у детей в разные фазы течения эпидемиологического процесса с целью определения 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 в не зависимости от изменения структуры сопутствующей патологии.

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

В шестой главе исследования аргументировано определены факторы риска изолированного внелегочного туберкулеза при сравнении клинико-анамнестических данных со здоровыми детьми, проведено ранжирование этих факторов. Автор усердно выделяет факторы риска генерализованного туберкулеза при анализе с туберкулезом органов дыхания, определяет роль установленных факторов. В последующем проводится создание логит-регрессионных моделей и шкал оценивания рисков развития внелегочных форм туберкулеза у детей, что, безусловно, позволит согласовать комплексный подход к диагностике пациентов с внелегочным туберкулезом.

Обсуждение результатов проведено корректно, сопоставляются собственные данные с полученными ранее отечественными и зарубежными учеными, что отражает суть работы и обеспечивает фундаментальность и практическую направленность результатов.

Положения, выносимые на защиту, логичны, последовательны, отражают цель и задачи исследования, выводы полностью согласуются с задачами исследования.

Практические рекомендации сформулированы в соответствии с полученными результатами и могут быть использованы в реальной клинической практике.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Работа демонстрирует важность результатов и предложенных практических рекомендаций для учреждений противотуберкулезной службы Российской Федерации.

Диссертантом предложено при выполнении диагностики туберкулеза и наблюдении лиц с латентной туберкулезной инфекцией учитывать факторы риска внелегочного туберкулезного процесса. При наличии совокупности факторов риска развития внелегочного туберкулеза следует стремиться к выполнению комплексного обследования ребенка. Разработаны шкалы прогностической оценки степени риска, применение которых в практической работе врача-фтизиатра и педиатра позволяют определять дальнейшую тактику по профилактике и диагностике внелегочного туберкулеза.

Применение оценки степени риска развития изолированного внелегочного и генерализованного туберкулеза у детей по балльной прогностической шкале внедрено в практику врача фтизиатра участкового (Детское диспансерное отделение БУЗОО КПТД, БУЗОО «Омская ЦРБ») и используется в учебном процессе кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ на практических занятиях по теме «Внелегочный туберкулез».

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

Основные результаты диссертации, практические рекомендации могут быть широко использованы в практической работе врачей первичного звена здравоохранения и фтизиатров, оказывающих противотуберкулезную помощь детскому населению.

Рекомендуется внедрять результаты данной диссертационной работы в стационарах противотуберкулезных организаций, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи больным с туберкулезом, и повысить качество диагностики в период прохождения лечения по поводу туберкулеза органов дыхания.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе на

кафедрах фтизиатрии и педиатрии при подготовке врачей фтизиатров и врачей педиатров.

Методология выполнения работы соответствует современным требованиям. Диссертационная работа Поркулевич Надежды Игоревны написана самостоятельно, хорошим языком, обладает внутренним единством.

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Поркулевич Надежды Игоревны на тему: «Эпидемиологические и клинические особенности, факторы риска внелегочного туберкулеза у детей», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная задача по совершенствованию диагностических и профилактических противотуберкулезных мероприятий у детей путем изучения закономерностей развития детского внелегочного туберкулеза за 18-летний период наблюдения и анализа структуры клинических форм туберкулеза за 30-летний период наблюдения, что имеет важное научное и практическое значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Поркулевич Надежды Игоревны полностью соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор – Поркулевич Надежда Игоревна заслуживает

присуждение учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на нее обсуждены на заседании кафедры туберкулеза и инфекционных болезней Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от «21» мая 2021 г.).

Отзыв составил:

заведующий кафедрой туберкулеза  
и инфекционных болезней ИГМАПО  
– филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России, д.м.н., профессор  
(14.01.16 – фтизиатрия)



Зоркальцева Елена Юльевна

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Адрес: 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100.

Приёмная ректора: +7 (3952) 46-53-26.

Факс: +7 (3952) 46-28-01

Электронная почта: [irkmaro@irk.ru](mailto:irkmaro@irk.ru)

Подпись Зоркальцевой Е. Ю. заверяю \_\_\_\_\_

« 21 » мая 2021 г.