

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Симованьян Эммы Никитичны на диссертационную работу Вильниц Аллы Ароновны «Гнойные менингиты у детей: клинико-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.09 – «инфекционные болезни».

Актуальность темы диссертации

Диссертация посвящена одной из актуальных проблем нейроинфекций – совершенствованию диагностики, лечения и реабилитации гнойных менингитов, занимающих значительную часть в структуре инфекционной патологии у детей (20-30%). Актуальность их изучения обусловлена тяжестью течения, высокой частотой инвалидизирующих последствий, осложнений, летальных исходов (8-39%) (Скрипченко Н.В., 2017; Сорокина М.Н. и соавт., 2003; Namani S.A., 2012; Luksic I., 2013). О приоритетности и значимости разработки диагностических программ, стратегии и тактики лечения свидетельствуют данные, подтверждающие широкую распространенность этого заболевания у детей, отчетливую тенденцию к росту в последние годы и возможность эпидемического подъема.

Одной из причин пристального внимания к проблеме гнойных менингитов является риск развития интракраниальных осложнений (ИКО), обуславливающих высокую летальность, формирование двигательных и интеллектуальных нарушений в исходах (Сорокина М.Н. и соавт., 2013; Лобзин Ю.В., 2014; Lu Ksic et al., 2013; Lukas M., 2016, Скрипченко Н.В., 2019). Церебральные нарушения, выявляемые у переболевших бактериальным менингитом, резко ухудшают качество жизни детей и членов их семей (Als L., et al., 2013; Namani S. et al., 2013).

Актуальность и значимость избранной автором проблемы обусловлены также отсутствием информативных методов прогноза ИКО, что, в свою очередь, затрудняет своевременную диагностику, приводит к назначению неадекватной терапии (Скрипченко Н.В., 2017; Феклисова Л.В., 2015). Тревожным фактом является частое развитие осложненных форм гнойных менингитов у детей раннего возраста (Kulik D. et al., 2013; Vasilopoulou V. et al., 2017).

В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении патогенеза основных проявлений гнойных менингитов и их осложнений. Рассматривались вопросы о роли сосудистых, коагуляционных, иммунологических, острофазных воспалительных реакций, церебральных нарушений в генезе ИКО. Однако единого информативного критерия выявления ИКО установить не удалось. Возникали трудности в реализации алгоритмов диагностики. В связи с этим возникла необходимость поиска других критериев, в частности, наследственной предрасположенности к возникновению ИКО (Венгеров Ю.Я. и соавт., 2018; Bosmann M., Peter A., 2012; Prasac R. et al., 2014; Kumpf O., 2018; Sanders, 2019).

Дискуссионным является вопрос разработки методов терапии гнойных менингитов и их осложнений. Имеются противоречивые мнения в отношении

тактики рациональной антибиотикотерапии, эффективности методов патогенетического лечения (Boelman, 2013; Bonaviaa F., 2018), целесообразности проведения ноотропной, церебропротективной терапии (Немкова С.А., 2015; Скрипченко Н.В., 2017).

Таким образом, вышеизложенные данные подтверждают несомненную своевременность и актуальность исследований, проведенных соискателем. Поиск критериев, позволяющих определить особенности течения, патогенеза, развитие осложнений, разработка эффективных лечебно-диагностических алгоритмов является актуальным как с научной, так и с практической точки зрения.

Обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автор ставит конкретную цель – оптимизировать диагностику, лечение больных гнойными менингитами с ИКО путем проведения комплексного клиничко – лабораторного мониторинга и внедрения разработанных алгоритмов в остром периоде и в стадии длительной реабилитации для предупреждения неблагоприятных исходов.

Вытекающие из целевой установки задачи четко сформулированы, конкретны, логичны.

Диссертационная работа Аллы Ароновны Вильниц выполнена с использованием достаточного объема материала, полученного в ходе исследований, проведенных на репрезентативных группах больных с использованием современных методов, соблюдением этических принципов.

Автором проанализированы 1789 историй болезни детей с гнойными менингитами в возрасте от одного месяца до 18 лет, находившихся на лечении в клинике ФГБУ ДНКЦИБ г. Санкт-Петербурга в период с 1990 по 2017 гг., в том числе 141 пациента с гнойными менингитами, закончившимися летальным исходом. В ходе катамнестического наблюдения, проводимого в течение 3 - 6 лет, изучены отдаленные последствия у 142 детей, перенесших заболевание.

Автор осуществил глубокий анализ полученных результатов исследования, которые были подтверждены тщательной статистической обработкой с применением современных прикладных компьютерных программ.

Соискателем определены прогностическая значимость организационных факторов (срок и место госпитализации), клинических параметров (анамнез, возраст, симптоматика, динамика заболевания), лабораторных показателей (ССВР, ликворологических, биохимических, широкого спектра иммунологических, генетических маркеров, данных исследований нейроимиджа – функциональных и лучевых методов), патоморфологических данных.

Для разработки эффективной терапии, направленной на предупреждение летальных исходов, инвалидизации при ИКО, проведено динамическое обследование детей с помощью разработанных программ лечения.

Следует отметить высокий методический уровень работы, определяющий достоверность представленных в диссертации материалов.

Основные положения, практические рекомендации, выводы являются аргументированными, логично вытекающими из результатов исследования,

полностью соответствующими поставленным цели и задачам. Обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, представленных в диссертации, не вызывают сомнений.

Научная новизна

Впервые за период с 1990 до 2017 гг. проведен мониторинг гнойных менингитов с учетом возраста, этиологии заболевания, состояния преморбидного фона, характера неблагоприятных последствий (осложнения, инвалидизация, летальные исходы), эффективности программ диагностики, лечения, длительной реабилитации. Четко определены частота и структура ИКО, преимущественно выявленных при менингококковых и гемофильных менингитах.

Впервые представлены организационные, клинико-лабораторные, генетические, нейровизуализационные, нейрофункциональные критерии ИКО у 50% обследованных лиц, обосновывающие реализацию этапной терапии для предотвращения негативных последствий перенесенного заболевания. Для ИКО характерны госпитализация в непрофильный стационар, наличие судорог в стационаре, для летального исхода – симптомов ОГМ, септического шока, инсульта, для формирования эпилепсии – перенесенный инсульт, ОГМ, для сенсорной тугоухости – ранний возраст, перенесенное ОРИ в начале заболевания, инсульт.

Впервые научно обосновано проведение нейровизуализационных, нейрофункциональных исследований, лабораторного мониторинга, в том числе нейросонограммы головного мозга, УЗИ-мониторинга диаметра зрительно нерва, транскраниальной доплерографии в сочетании с акустическими стволовыми вызванными потенциалами, позволяющих диагностировать осложнения в зависимости от тяжести, возраста, наличия седации.

Впервые обнаружены гемостазиологические нарушения, характеризующиеся повышением уровня D-димера у всех больных в первые три дня заболевания, длительно сохраняющиеся в стадии реконвалесценции, особенно при тяжелых и крайне тяжелых формах, ведущих к тромбообразованию, несостоятельности работы антикоагуляционной системы протеина С, что, по мнению автора, объясняется эндотелиальной дисфункцией на фоне септического шока.

Впервые установлены особенности аллельного полиморфизма ряда генов, ассоциированных с дисфункцией плазматического звена системы гемостаза и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (IL-6), преимущественно у больных с синдромом ПОН, что позволило определить вовлечение указанного генетического материала в процесс развития предрасположенности к ДВС-синдрому. Установлено, что выявление двух и более указанных генетических маркеров может служить фактором риска развития СПОН у детей.

Расширены представления о роли цитокинов в генезе инфекционно-воспалительного процесса при развитии ИКО. Концентрация иммунорегуляторных цитокинов в остром периоде заболевания в сыворотке крови и ликворе сохранялась повышенной в острую фазу гнойного менингита. Установлена независимость деятельности систем интратекальной иммунорегуляции.

Заслугой автора является разработка критериев раннего прогнозирования осложненного течения гнойных менингитов: цереброваскулярной дисфункции, связанной с морфо-функциональными изменениями эндотелия – повышение количества десквамированных эндотелиоцитов в крови ($12 \pm 0,5$ клеток/мл), наличие более 0,5% от всех клеточных элементов клеток CD31+, признаков нейронального поражения – увеличение S100+ клеток в спинномозговой жидкости, генетическая склонность к тромбофилии.

Научно обосновано включение в схему патогенетической терапии при осложненном течении гнойных менингитов препаратов антиоксидантного, метаболического, эндотелиопротективного и ноотропного действия, применение ронколейкина (IL-2), проведения экстракорпоральной детоксикации, сорбции эндотоксинов.

Доказана целесообразность диспансерного наблюдения и реабилитационных мероприятий у всех детей, перенесших менингит, вне зависимости от исхода на момент выписки из стационара сроком не менее трех лет с обязательным наблюдением не только невролога, но и логопеда для предупреждения отдаленных последствий и снижения их социального уровня.

Основным достоинством новизны данного исследования является разработка научно-обоснованной концепции патогенеза ИКО, определяющей у больных с гнойным менингитом роль сосудистого фактора, связанного с поражением эндотелиоцитов, нейрональных повреждений, развитием коагуляционных нарушений, воспалительного процесса в интратекальном пространстве, подтвержденных высоким уровнем S100+ и CD31+ клеток в спинномозговой жидкости и тканях мягких мозговых оболочек. Установлена связь наследственной предрасположенности к тромбофилии у детей с гнойными менингитами, осложнившимися синдромом полиорганной недостаточности.

Впервые установлены корреляционные связи между ранними клиническими, генетическими, иммунологическими и другими лабораторными маркерами осложненного течения гнойных менингитов, подтверждающие их диагностическую и прогностическую значимость, что расширяет представление о ведущих патогенетических механизмах ИКО.

Теоретическая и практическая ценность работы

Результаты исследования, положения, выводы и предложения, содержащиеся в работе, являются основой для совершенствования диагностики и лечения детей с гнойными менингитами, сопровождающимися ИКО, для оптимизации лечения, диспансерного наблюдения за реконвалесцентами.

Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение критерии раннего прогнозирования ИКО гнойного менингита у детей, неблагоприятного течения и исходов с учетом возраста, преморбидного фона, места и сроков первичной госпитализации, клинических особенностей дебюта заболевания (судороги, изменение уровня сознания), выявления S100+ клеток и CD31+ клеток более 0,5% клеточного состава в СМЖ, коэффициента эндогенной интоксикации в плазме и эритроцитах (ВНСМпл./ВНСММэр.) более $0,65 \pm 0,005$.

Рекомендован комплекс методов УЗИ (нейросонография,

транскраниальная доплерография, УЗИ-зрительного нерва) и метода акустических стволовых вызванных потенциалов для диагностики ИКО. Выявлены компьютерно-томографические признаки снижения плотности мозгового вещества в кортикальных и перивентрикулярных отделах, свидетельствующие о локальном отеке головного мозга. Применение разработанных алгоритмов неинвазивной диагностики ИКО гнойных менингитов у детей позволит минимизировать риски дестабилизации состояния больного.

Выделен спектр лабораторных показателей, выявляющих генетическую предрасположенность к тромбофилии при ДВС- синдроме и при его отсутствии.

Усовершенствована патогенетическая терапия при тяжелых формах гнойного менингита с первых часов поступления в стационар путем проведения экстракорпоральной гемокоррекции – продленной венозной гемофильтрации/гемодиализации с включением сорбции эндотоксина, назначение препаратов с эндотелийпротективным, нейрометаболическим, ноотропным действием, при затяжном воспалительном процессе – ронколейкина, оптимизации этапной антибактериальной терапии у детей, позволяющая сократить сроки купирования основных патологических клинико-лабораторных синдромов и улучшить исходы заболевания.

Научно обоснована программа обязательного диспансерного наблюдения детей, перенесших гнойный менингит, в течение трех и более лет с обязательным наблюдением невролога, логопеда и дефектолога для своевременного выявления и коррекции речевых нарушений.

Реализация и апробация результатов исследования

Результаты исследований и основные положения работы были неоднократно доложены и обсуждены на международных, Национальных конгрессах, симпозиумах, научно-практических конференциях (общим числом более 40).

По материалам диссертации опубликовано 43 печатных работ, из них 28 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, в соавторстве получено 2 патента на изобретения «Способ дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов»: патент С1 №2541150 от 10.02.2015, «Способ прогнозирования течения бактериальных гнойных менингитов у детей»: патент №2526177 от 20.08.2014.

Полученные данные использованы при создании клинических рекомендаций (протоколов лечения) «Менингококковая инфекция у детей», 2015 г., клинических рекомендации (протоколов) по оказанию скорой медицинской помощи при генерализованной менингококковой инфекции у детей для врачей бригад «Скорой помощи», 2015 г., клинических рекомендаций по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей, 2014 г., руководств для врачей «Гнойные менингиты у детей», 2017 г., «Менингококковая инфекция у детей», 2015 г., медицинских и учебных

пособий для врачей «Возрастные аспекты бактериальных гнойных менингитов у детей», 2012 г., «Бактериальные менингиты у детей», 2012 г., Национального руководства по неотложной педиатрии, 2019 г. Предложения, основанные на полученных автором результатах, внедрены в различных стационарах России, оказывающих специализированную помощь детям с острой инфекционной патологией, в том числе в Вологодской областной инфекционной больнице (160022, г. Вологда, Пошехонское ш., 30; voib@yandex.ru), Архангельской областной детской больнице им. П.Г. Выжлецова (163002, г. Архангельск, пр-т Обводный Канал, д. 7; info@aodkb29.ru).

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 322 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру: состоит из введения, обзора литературы, объекта и методов исследования, 6 глав собственных исследований, заключения, 8 выводов, 6 практических рекомендаций, списка литературы, включающего 402 источника (111 отечественных и 291 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 71 таблицей, 64 рисунками, 11 выписками из историй болезни, тремя приложениями.

В обзоре литературы приведены исчерпывающие данные отечественных и зарубежных исследователей, освещающие существующие на сегодняшний день представления о современных аспектах эпидемиологии, диагностики, патогенеза и терапии гнойных менингитов, об анатомо-физиологических особенностях нервной системы у детей, определяющих риск осложненного течения гнойных менингитов. Рассмотрены клинико-патогенетические и патоморфологические аспекты ИКО гнойных менингитов и их последствий.

В главе 2 «Объект наблюдения и методы исследования» содержатся сведения о группах пациентов, методологии проведения и дизайне настоящего комплексного исследования. Совокупность использованных методов включала фундаментальные медицинские методы для изучения основных направлений исследования: клинический мониторинг, этиологический, молекулярно-генетический, биохимический, иммунологический, гемостазиологический, морфологический методы, а также методы лучевой и нейрофизиологической диагностики. Подробно представлены использованные методы статистического анализа.

В главе 3 «Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей» подробно рассмотрена этиологическая структура гнойных менингитов и летальность более чем за 25-летний период, проанализированы клинические проявления гнойных менингитов у детей разного возраста, а также дана клинико-лабораторная и морфологическая характеристика ИКО.

В главе 4 «Нейровизуализационные и функциональные методы диагностики интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей» рассматриваются особенности диагностики ИКО с использованием указанных методов, а также предложен алгоритм дифференциальной диагностики неврологических осложнений при гнойных менингитах.

В главе 5 «Патогенез интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей» подробно рассматриваются некоторые звенья патогенеза,

характеризующие эндотелиальную дисфункцию, гемостазиологические расстройства при развитии ИКО гнойных менингитов, а также особенности содержания белков острой фазы воспаления и цитокиновый статус в крови, цереброспинальной жидкости, мозгоспецифического белка S100 в цереброспинальной жидкости при развитии ИКО у детей, перенесших гнойный менингит.

В главе 6 «Прогностические критерии осложненного течения гнойных менингитов у детей» представлены данные, выявленные в ходе клинических, лабораторных и функциональных исследований, критерии прогноза осложненного течения гнойного менингита.

В главе 7 «Пути оптимизации терапевтической тактики гнойных менингитов у детей, протекающих с интракраниальными осложнениями» проведен анализ эффективности применения гормональной и антибактериальной терапии у детей с гнойными менингитами на догоспитальном и госпитальном этапах, научно обоснованы пути оптимизации патогенетической терапии.

В заключении резюмируются и обсуждаются результаты, полученные автором в ходе исследования.

Выводы логично вытекают из содержания работы и полностью соответствуют цели и задачам выполненной диссертационной работы.

Содержание автореферата соответствует основным положениям, изложенным в диссертации.

Принципиальных замечаний по представленной диссертационной работе практически нет. Следует обратить внимание на перегруженность некоторых разделов обзора, заключения. В тексте диссертации имеются отдельные неудачные речевые обороты и опечатки. Однако указанные недочеты не снижают научно-практической ценности данного исследования.

Выбор темы, реализация основной цели, задач исследования позволяют говорить о высоком профессионализме диссертанта, обладающего клиническим мышлением, высокими аналитическими способностями.

В целом диссертация является законченной научно-квалификационной работой, имеющей несомненно практическую ценность.

Данную работу можно оценить как фундаментальное исследование, позволяющее выделить ведущие механизмы развития ИКО, имеющих мультифакториальную природу.

Уважаемая Алла Ароновна! Позвольте в качестве дискуссии задать следующие вопросы:

1. Каковы Ваши представления о патогенезе ИКО с учетом основных, наиболее значимых механизмов, изучаемых Вами?
2. Какова роль оппортунистических инфекций (герпесвирусных и других) в генезе заболевания, развитии форм тяжести и исходах?
3. Целесообразно ли, на Ваш взгляд, рассматривать вакцинацию против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекций как эффективное профилактическое мероприятие в отношении гнойных менингитов у детей?

Заключение

Диссертация Вильниц Аллы Ароновны на тему: «Гнойные менингиты у детей: клинико-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений», является завершенной научной квалификационной работой, имеющей важное научное и практическое значение для решения актуальной проблемы инфектологии – совершенствования диагностики и терапии детей с гнойными менингитами, протекающими с интракраниальными осложнениями, что способствует снижению летальности и инвалидизации в исходах.

По своей актуальности, новизне полученных результатов, их теоретическому и практическому значению диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 10.10.2018 №1168 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России).

Conf.

Симованьян Эмма Никитична

Подпись проф. Э.Н. Симованьян заверяю:

23. 10. 20192

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
д.м.н., доцент

Н.Г. Сапронова



Адрес: 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29; тел. +7(863)250-42-00, e-mail: okt@rostgmu.ru web:[http:// www.rostgmu.ru](http://www.rostgmu.ru)