

УТВЕРЖДАЮ

Проректор

по научной работе и инновациям

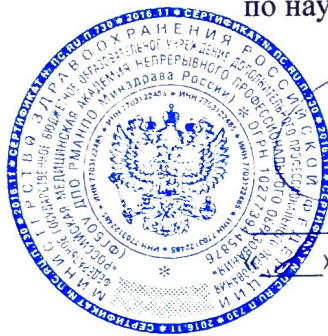
ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

д.м.н., профессор

М.Ю. Герасименко

2019 г.



ОТЗЫВ

**ведущего учреждения – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно-практической ценности диссертации
Вильниц Аллы Ароновны на тему «Гнойные менингиты у детей:
клинико-патогенетические, диагностические, практические и
терапевтические аспекты интракраниальных осложнений»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских
наук
по специальности 14.01.09 – Инфекционные болезни**

Актуальность темы выполненной работы.

Проблема изучения гнойных менингитов у детей сохраняют свою актуальность в связи с тяжестью клинических проявлений, частотой развития осложнений и неблагоприятных исходов, высоким показателем летальности. Являясь основной нозологической формой нейроинфекций, гнойные менингиты относятся к мультидисциплинарной патологии, представляя интерес для педиатрии, инфекционистов, неврологов, реаниматологов и эпидемиологов.

Наибольшие показатели заболеваемости наблюдаются у детей раннего возраста: по данным Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными гнойными менингитами, в 2017 г при общей заболеваемости гнойными менингитами по стране 1,5/100 тысяч, у детей до 4-х лет показатели составили 9,38/100 тысяч. Несмотря на возможности современной медицины, уровень летальности при гнойных менингитах колеблется от 10 до 70% [Viallon A. et al. 2016; Wall E., et al. 2013]; более половины переболевших требуют длительной реабилитации в связи с формированием психоневрологического дефицита [Holthausen H.2017, Некрасова К.С.2014, Сорокина М.Н., 2003, Милованова О.А.,2016,

Скрипченко Н.В., 2017]. Интракраниальные осложнения, развивающиеся при гнойных менингитах, являются основными факторами, обуславливающими тяжелое течение заболевания и высокую частоту неблагоприятных исходов [Сорокина М.Н., 1998, 2003; Скрипченко Н.В., 2017; Нагибина М.В., 2017; Венгеров Ю.Я., 2015; Paneggant S.K., 2018; Tunkel A. и др]. От своевременности диагностики интракраниальных осложнений во многом зависит прогноз заболевания, однако различные по морфологическому субстрату осложнения могут иметь схожую симптоматику и, исключительно клиническими методами, определить конкретное осложнение не представляется возможным. В связи с чем, актуальным является совершенствование методов неинвазивной диагностики интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей и внедрение их в широкую практику в специализированные педиатрические стационары, где оказывается помощь детям с нейроинфекциями.

Многие аспекты патогенеза гнойных менингитов и их осложнений, несмотря на многочисленные исследования, проводимые как в России, так и за ее пределами остаются не изученными. Особый интерес представляет поиск предикторов осложненного течения гнойного менингита и неблагоприятных исходов, применимых для использования в широкой практике. Новые сведения о патогенезе гнойного менингита у детей и его интракраниальных осложнениях, позволяют научно обосновывать подходы к патогенетической терапии и корректировать ее в зависимости от конкретной ситуации, что может способствовать сокращению неблагоприятных исходов гнойных менингитов у детей. В этой связи обобщение многолетнего опыта, комплексного подхода к диагностике, определение предикторов неблагоприятного течения и прогноза характера течения заболевания, оптимизация тактики ведения и диспансеризации детей после перенесенного гнойного менингита, представленного в диссертационном исследовании А.А.Вильниц, является решением крайне важной задачи современной инфектологии, а тема диссертационного исследования, безусловно, является актуальной.

Научная и практическая ценность диссертации.

Научная новизна работы заключается в том, что на основании проведенных исследований с использованием современных методов клинко-лабораторной, функциональной, нейровизуализационной и морфологической диагностики, автором впервые была представлена структура и частота интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей в Санкт-Петербурге за период 1990-2017гг. (n=1789) в зависимости от возраста, этиологии и преморбидного фона. Впервые были установлены критерии

осложненного течения исходов гнойных менингитов у детей в зависимости от этиологии заболевания, сроков и места первичной госпитализации, преморбидного фона, клинической симптоматики, наличия конкретного интракраниального осложнения.

В работе научно обоснована необходимость проведения комплексного нейровизуализационного, нейрофункционального и лабораторного мониторинга у детей с гнойными менингитами для диагностики, уточнения характера и прогноза течения интракраниальных осложнений. Разработан алгоритм неинвазивной диагностики интракраниальных осложнений с применением, в качестве скрининговых, методов УЗИ диагностики (нейросонография, УЗИ-зрительных нервов, транскраниальная доплерография) и исследования акустических вызванных потенциалов. Впервые уточнены аспекты патогенеза осложненного течения гнойных менингитов, связанные с генетической предрасположенностью к протромботическим сдвигам, уровнем эндогенной интоксикации, длительным сохранением белков острой фазы воспаления в ЦСЖ. На основании выявленных особенностей патогенеза научно обоснована оптимизация патогенетической терапии с включением методов экстракорпоральной гемокоррекции с сорбцией эндотоксина и применение препаратов IL2 при осложненном течении заболевания.

Впервые выявлено увеличение тяжелых речевых расстройств у переболевших в раннем возрасте к 6-7 годам (перед школой) по сравнению с популяцией детей данного возраста (2,2%, и 0,1-1%; $p \leq 0,5$) и научно обоснована необходимость диспансерного наблюдения всех детей, перенесших гнойный менингит в младенческом возрасте, вне зависимости от исхода на момент выписки из стационара с обязательным включением не только неврологического, но и логопедического обследования.

Значимость полученных соискателем результатов для развития науки.

Результаты исследования, сформулированные выводы и предложения способствуют совершенствованию диагностики и лечения детей с гнойными менингитами, сопровождающимися интракраниальными осложнениями.

Выявленные ранние предикторы неблагоприятных исходов, связанных с интракраниальными осложнениями (ранний возраст, первичная госпитализация в непрофильный стационар и/или на 2-е и позднее сутки от начала заболевания; наличие измененного сознания, судороги на догоспитальном и госпитальном этапах; превышение в крови уровня эндогенной интоксикации с коэффициентом $0,65 \pm 0,05$ у.е., наличие в ЦСЖ S100+ клеток и превышение доли CD31+ клеток более 0,5% от общего

клеточного состава ликвора, наличие генетической предрасположенности к тромбофилии), позволяют выявлять пациентов с высоким риском осложнений и оптимизировать терапевтические мероприятия. Использование разработанных алгоритмов неинвазивной диагностики интракраниальных осложнений способствует раннему их выявлению, минимизации рисков ухудшения состояния больного, связанных с наркозом и транспортировкой. Внедрение в практику усовершенствованных методов патогенетической терапии способствует сокращению сроков клинико-лабораторного выздоровления и улучшению исходов заболевания.

Достоверность полученных результатов обеспечена репрезентативным объемом выборок пациентов, применением современных валидных методов исследования и адекватной статистической обработкой полученных данных. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации аргументированы, логично вытекают из полученных в ходе исследования результатов.

Основные положения диссертационного исследования представлены и обсуждены в ходе работы более 40-а Российских, международных и региональных конференций. Полученные данные использованы при формировании клинических рекомендаций (протоколов лечения) «Менингококковая инфекция у детей» (2015), клинических рекомендаций (протоколов) по оказанию скорой медицинской помощи при генерализованной менингококковой инфекции у детей, для врачей бригад «Скорой помощи» (2015), клинических рекомендаций по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей (2014), руководств для врачей: «Гнойные менингиты у детей» (2017), «Менингококковая инфекция у детей» (2015), Национального руководства по неотложной педиатрии (2019). Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (197022, г.Санкт-Петербург, ул.Профессора Попова,9; clinica_niidi@mail.ru), областную детскую клиническую больницу г.Воронежа (394024, г.Воронеж, ул. 45 стрелковой дивизии, 64; mail@vodkb2.zdrav36.ru), областной клинической больнице им.В.Д.Серedaвина г.Самары (443095, г. Самара, ул. Ташкентская, д. 159; zgvped@sokb.ru) и в ряде других стационаров в различных регионах Российской Федерации.

По материалам диссертации опубликовано 43 печатных работы, из них 28 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской

Федерации для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук; получено патента на изобретение.

Выводы полностью соответствуют цели и результатам выполненного исследования.

Материал диссертации изложен литературным языком, в тексте встречаются единичные опечатки, что не умаляет значимости работы и не влияет на общую положительную оценку.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты работы необходимо широко внедрять в работу специализированных инфекционных отделений, отделений ОРИТ, занимающихся лечением детей с острой инфекционной патологией, в частности в клинике ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, press@grma.ru), в детской городской клинической больнице №9, г.Москвы (23317, г.Москва, Шмитовский проезд, 29, dgkb9@zdrav.mos.ru).

Значимость данных, полученных диссертантом, обосновывает целесообразность их включения в программы обучения инфекционистов, педиатров, врачей скорой помощи, специалистов функциональной и лучевой диагностики.

Диссертационная работа выполнена по монографическому типу и рекомендуется к публикации в виде монографии.

Принципиальных замечаний нет.

Таким образом, диссертация Вильниц Аллы Ароновны является завершенной научно-квалификационной работой, имеющей большое научное и практическое значение для инфектологии. На основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать, как решение крупной научной проблемы совершенствования диагностики и терапии гнойных менингитов у детей, протекающих с интракраниальными осложнениями, что соответствует критериям п.9, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 (в редакции от 28.08.2017г. №1024), а автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – Инфекционные болезни.

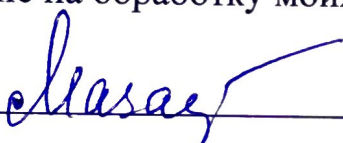
Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Вильниц А.А. обсужден и утвержден на научной конференции кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 2 от 28.10.2019 г.)

Мазанкова Людмила Николаевна,
доктор медицинских наук (14.01.08),
профессор,
Заслуженный врач РФ
Зав. кафедрой детских инфекционных
болезней

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук Мазанковой Л.Н. удостоверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России





Савченко Л.М.

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1
Тел. +7(499)252-21-04, e-mail: rmapo@rmapo.ru