

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Иванова Константина Сергеевича на диссертацию Вильниц Аллы Ароновны на тему: «Гнойные менингиты у детей: клинико-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Актуальность темы диссертационного исследования. С различной частотой, гнойные менингиты распространены повсеместно, оставаясь, несмотря на все достижения современной медицины, одной из наиболее грозных инфекций, характеризующейся высоким риском развития жизнеугрожающих состояний, особенно у детей, составляющих основную группу риска по развитию данного заболевания. В «доантибактериальную» эру летальность от гнойных менингитов приближалась к 100%, однако и в наше время, показатели летальности остаются стабильно высокими. По данным литературы летальность при гнойных менингитах в экономически развитых странах составляет 5-20%, достигая 70% в странах с низким уровнем экономики. В Российской Федерации, по данным Российского референс-центра мониторинга за бактериальными гнойными менингитами, при общей заболеваемости, не превышающей 2/100 тысяч населения, общая летальность от гнойных менингитов составляет 12-14%, при этом, летальность от пневмококковых менингитов у детей до года составляет 32% (Королева И.С., 2017г); имеет тенденцию к росту летальность от генерализованных форм менингококковой инфекции, составившая в 2018 году 22% (Государственный доклад Роспотребнадзора, 2019). Столь высокая летальность и частота когнитивных и двигательных нарушений в исходах заболевания (до 40-60%) в большой степени обусловлена развитием интракраниальных осложнений.

Важнейшим условием для улучшения исхода заболевания является своевременность и точность поставленного диагноза, однако у детей, особенно первых месяцев жизни клиническая диагностика менингита может представлять сложность, что связано с отсутствием специфической симптоматики, характерной для взрослых. Без привлечения методов визуализационных и функциональных методов невозможно диагностировать конкретные интракраниальные осложнения, имеющие схожие клинические проявления.

Несмотря на то, что на протяжении многих лет, проблеме гнойных менингитов посвящено большое количество разносторонних исследований, сохраняется большое количество нерешенных вопросов в отношении факторов, определяющих особенности течения заболевания, развития интракраниальных осложнений, прогноза исходов. Дискуссионными остаются вопросы, касающиеся патогенетической терапии гнойных менингитов.

В связи с этим, диссертационная работа Вильниц А.А., целью которой являлось усовершенствование диагностики и тактики ведения интракраниальных осложнений при гнойных менингитах у детей, для снижения летальности и улучшения исходов является актуальной и имеет большое значение для практической медицины.

Научная новизна исследования заключается в том, что на основании проведенного анализа клинико-анамнестических особенностей заболевания, данных нейровизуализационного, функционального и лабораторного обследования, автором установлены критерии, определяющие развитие осложненного течения заболевания, конкретных интракраниальных осложнений и неблагоприятных исходов гнойных менингитов у детей. Впервые при гнойных менингитах у детей было предложено расширение спектра ультразвуковых методов исследования с включением УЗИ-зрительных нервов, позволяющего оценивать динамику изменения внутричерепного давления. Впервые установлена значимость метода акустических стволовых вызванных потенциалов не только для выявления сенсоневральной тугоухости, но и для прогнозирования течения и исходов гнойных менингитов. Научно обоснована необходимость проведения при гнойных менингитах у детей комплексного мониторинга интракраниальной ситуации с включением различных, дополняющих друг друга параклинических методов, для уточнения характера и прогноза течения интракраниальных осложнений. Проведенные исследования позволили установить связь осложненного течения гнойных менингитов у детей с генетической предрасположенностью к тромбофилии, с непосредственным церебральным повреждением, вовлечением в патологический процесс церебральных сосудов, сопряженностью с эндогенной интоксикацией и длительностью сохранения в ЦСЖ белков острой фазы воспаления. На основании выявленных автором особенностей патогенеза, научно обоснована необходимость проведения патогенетической терапии с применением сорбционных методов, позволивших значительно снизить летальность в когорте больных, считающихся ранее некурабельными; последовательного назначения средств, способствующих восстановлению церебральных функций у реконвалесцентов. Обследование перед школой детей, перенесших гнойный менингит в раннем возрасте, проведенное автором, позволило проанализировать структуру отдаленных последствий заболевания и выявить большую, чем в популяции детей дошкольного возраста частоту тяжелых речевых расстройств, что обосновывает необходимость совершенствования диспансерного наблюдения реконвалесцентов с обязательным включением в программы наблюдения логопеда.

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов исследования, состоит в том, что установлены

ранние предикторы осложненного течения менингита, которые на практике позволяют быстро выделять пациентов с высоким риском осложнений и, уже в момент поступления в стационар, оптимизировать комплекс диагностических и терапевтических мероприятий. Разработанный алгоритм неинвазивной диагностики интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей, основанный на использовании аппаратуры, доступной в большинстве российских стационаров, позволяет выявлять и мониторировать интракраниальные осложнения без риска ухудшения в состоянии ребенка и может быть внедрен во всех клиниках, оказывающих помощь детям с гнойными менингитами.

Сокращение сроков купирования основных патологических синдромов ГМ, наблюдаемую диссертантом на фоне последовательного назначения препаратов с антиоксидантным, эндотелийпротективным и ноотропным эффектом, применение экстракорпоральных методов в случаях, осложненных септическим шоком, позволяет рекомендовать разработанные схемы патогенетической терапии в широкую практику для улучшения исходов заболевания.

Важным практическим выводом работы, позволяющим усовершенствовать диспансерное наблюдение детей, перенесших гнойный менингит, и профилактировать инвалидизацию, связанную с нарушением речи, является необходимость обязательного комплексного, в том числе логопедического, обследования всех детей, перенесших заболевание в раннем возрасте вне зависимости от клинических проявлений к моменту выписки из стационара.

Реализация и апробация результатов исследования. Основные результаты исследований и основные положения работы были доложены и обсуждены на конгрессах и конференциях различного уровня. Основные результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы были использованы при составлении клинических рекомендаций (протоколов лечения) «Менингококковая инфекция у детей» (2015), клинических рекомендаций (протоколов лечения) по оказанию скорой медицинской помощи при генерализованной менингококковой инфекции у детей, для врачей бригад «Скорой помощи» (2015), по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей (2014), в руководствах для врачей: «Гнойные менингиты у детей» (2017), «Менингококковая инфекция у детей» (2015), национальном руководстве по неотложной педиатрии (2019).

Основные положения диссертационного исследования используются в лекциях, семинарах, практических занятиях на кафедре инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБУ ВО» Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

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.Проф.Попова, 9, e-mail: clinica_niidi@mail.ru), ДГКБ №9, г.Москвы (23317, г.Москва, Шмитовский проезд, 29, dgkb9@zdrav.mos.ru) ГБУЗ «Самарская областная больница им. В.Д.Середавина» (443095, г. Самара, ул. Ташкентская, д. 159; e-mail: zgvped@sokb.ru), ГБ№ 6 г.Севастополя (299703, г. Севастополь, ул. Умрихина, 16; e-mail: sev.gb6@yandex.ru), ФГБОУ ВО «Северный государственный университет (Архангельск) МЗ России» (163000, г.Архангельск, Троицкий пр.51), Архангельскую областную детскую клиническую больницу им. П.Г. Выжлецова (163002, г.Архангельск, пр-т Обводный канал, 7, e-mail: info@aodkb29.ru)

По материалам диссертации опубликовано 43 печатных работы, из них 28 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, получено 2 патента на изобретение.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций. Анализ диссертационной работы показал, что все научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы, имеют высокую степень достоверности и новизны. Репрезентативный объем исследований, корректный статистический анализ определяет достоверность результатов. Этиологическая структура и летальность изучена на основании анализа 1789 случаев гнойных менингитов у детей, лечившихся в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в период 1990-2017гг; проанализирована частота, структура интракраниальных осложнений, клинко-лабораторные особенности у 895 детей, проведен детальный клинко-патоморфологический анализ случаев, закончившихся летальным исходом. У 142 детей, перенесших гнойный менингит в младенчестве, проведена оценка отдаленных последствий при обследовании перед школой.

Общая оценка структуры и содержания работы. Диссертационное исследование изложено в классической манере, представлено в виде рукописи, изложенной на 322 страницах компьютерного текста, включающей в себя введение, обзор литературы, объект наблюдения и методы исследования, 5 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы. Диссертационное исследование оформлено в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК к диссертациям на соискание степени доктора наук. Текст иллюстрирован 71 таблицей, 64 рисунками, 11 выписками из историй болезней, 3 приложениями. В списке литературы содержится 402 источника - 111 отечественных, 291 – зарубежных.

В первой главе представлен анализ литературы. Подробно рассматриваются различные аспекты эпидемиологии гнойных менингитов, современные представления о патогенезе заболевания и его осложнениях, обсуждаются возможности и ограничения клинических и параклинических методов в диагностике интракраниальных осложнений менингитов у детей, современные подходы к антибактериальной и патогенетической терапии.

Во 2-й главе детально представлены сведения о группах пациентов, вошедших в исследование, подробно описаны, применяемые в работе, клинические, лабораторные, функциональные, нейровизуализационные и статистические методы исследований. Учитывая тот факт, что в исследование вошли дети в возрасте от 1 месяца до 18 лет, для оценки исходов острого периода и анализа катамнеза реконвалесцентов, автором разработана логичная по сути и простая в использовании шкала исходов гнойных менингитов у детей, основанная на оценке соответствия психомоторного развития возрастным нормам и способности к социализации, которая, может быть применима в педиатрической практике не только при рассматриваемой патологии.

В наиболее объемной третьей главе, состоящей из нескольких разделов, приведена этиологическая структура гнойных менингитов у детей в Санкт-Петербурге, динамика заболеваемости и летальности за период 1990-2017гг. На основании изучения клинко-лабораторных особенностей 895 случаев заболевания представлена структура и частота интракраниальных осложнений в зависимости от этиологии менингита и возраста пациентов. Детально проанализированы особенности заболеваний, окончившихся летальным исходом, отдаленные последствия у 142 детей, перенесших менингит в возрасте до 3-х лет жизни.

Глава 4 посвящена нейровизуализационным и функциональным методам диагностики интракраниальных осложнений. В данном разделе приведены результаты использования методов ультразвуковых исследований, КТ, МРТ, вызванных потенциалов в диагностике интракраниальных осложнений ГМ, представлены, алгоритмы неинвазивной диагностики интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей, разработанные на основании полученных данных.

В главе 5 рассматриваются некоторые аспекты патогенеза интракраниальных осложнений, связанные со степенью эндотелиального повреждения, выраженностью эндогенной интоксикации и интратекального воспаления. Особый интерес представляют результаты генетического обследования, выявившие связь осложненного течения гнойных менингитов с наследственной предрасположенностью к тромбофилии.

В 6-й главе приведены прогностические факторы (клинические, анамнестические, лабораторные, нейрофункциональные), сопряженные с

осложненным течением и неблагоприятным исходом гнойных менингитов у детей, выявленные в ходе проведения диссертационного исследования.

Крайней важности результаты представлены в 7-й главе, в которой анализируется сопряженность исходов и характера течения гнойных менингитов у детей в зависимости от проводимой терапии. Особого внимания заслуживает раздел, посвященный оптимизации патогенетической терапии. На достаточно представительных группах больных установлено, что при назначении пациентам с острого периода сочетания препаратов, обладающих эндотелийпротективным и метаболическим действием, достоверно сокращаются сроки нормализации лабораторных показателей ЦСЖ и крови (Д-димер, уровень лейкоцитов в периферической крови), длительность выявления менингеального синдрома. Диссертантом установлена статистически значимое сокращение продолжительности общемозговых нарушений в группе пациентов, получавших ноотропы, сразу после выведения из критического состояния. Наиболее значимые результаты связаны с применением в схеме патогенетической терапии методов экстракорпоральной детоксикации и сорбции эндотоксина в случаях заболеваний, осложненных развитием рефрактерного септического шока. Проведенный автором анализ показал 3-х кратное снижение летальности при ситуациях, считавшихся ранее фатальными.

В заключении, представленном в форме обсуждения, проводится сопоставление полученных результатов с имеющимися литературными данными и анализируются причины возможных расхождений.

Сформулированные автором выводы и положения, выносимые на защиту, логично следуют из результатов анализа материалов исследования, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Разработанные диссертантом практические рекомендации четкие и имеют выраженную практическую направленность.

Автореферат содержит все необходимые разделы, в которых в полном объеме представлено обоснование основных положений и результатов диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В ходе оппонирования возникли вопросы:

1) Какова практическая значимость выявленных генетических особенностей в развитии синдрома полиорганной недостаточности при гнойных менингитах?

2) Включены ли результаты Вашего исследования в клинические рекомендации и протоколы оказания медицинской помощи детям с гнойными менингитами?

Заключение

Диссертация Вильниц Аллы Ароновны «Гнойные менингиты у детей: клинико-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений», является законченным научным квалификационным исследованием, имеющим большое научное и практическое значение в решении актуальной проблемы инфектологии - усовершенствования диагностики и терапии гнойных менингитов, протекающих с интракраниальными осложнениями у детей и полностью соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 "О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сама автор заслуживает присуждения ей искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации.

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

К.С. ИВАНОВ

«13» ИЮЛЯ 2019 г.

Подлинность подписи Иванова К.С. заверяю.
Начальник отдела кадров ФГБУВО ВО
«Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова»
Министерства Обороны Российской Федерации



 Д.Е. Гусев

ФГБВОУ ВО «Воснно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства
Обороны Российской Федерации 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
8 (812) 292-32-01; www.vmeda-spb.ru, e-mail: vmeda-spb@yandex.ru)