

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Людмилы Владимировны Феклисовой на диссертацию Вильниц Аллы Ароновны на тему: «Гнойные менингиты у детей: клиничко-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 Вильниц А.А. не вызывает сомнения. Гнойные менингиты остаются одним из наиболее тяжелых инфекционных заболеваний с сохраняющейся высокой летальностью и психоневрологическим дефицитом в исходах у 20-50% выживших. Основной контингент больных с гнойными менингитами составляют дети раннего возраста, отсутствие «классической» менингеальной симптоматики у которых, часто приводит к недооценке тяжести состояния, отсроченной госпитализации и неадекватной терапии. Одной из основных причин неблагоприятных исходов гнойных менингитов является развитие интракраниальных осложнений. В связи с этим изучение различных аспектов этиопатогенеза гнойных менингитов у детей, протекающих с интракраниальными осложнениями (ИКО), является чрезвычайно актуальной проблемой, решение которой должно способствовать снижению летальности и улучшению исходов заболевания.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы, имеют высокую степень достоверности и новизны. Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным объемом исследований. Автором проведен анализ этиологической структуры гнойных менингитов у детей и летальности за период 1990-2017 гг. на основании изучения 1789 случаев заболевания. Использование современных методов клиничко-лабораторной, нейрофункциональной, нейровизуализационной и морфологической диагностики, адекватная статистическая обработка полученных данных, позволили автору охарактеризовать структуру и особенности интракраниальных осложнений у 895 детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет с гнойными менингитами различной этиологии, лечившихся в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, проанализировать отдаленный катамнез 142 детей, перенесших гнойный менингит в раннем возрасте.

Новизна исследования и полученных результатов. В результате многолетних (28 лет) наблюдений детей с гнойными менингитами (ГМ), включавших многофакторный анализ эпидемиологических,

анамнестических, клинико-лабораторных показателей, результатов инструментальных исследований, выполняемых в разные периоды заболевания (догоспитальный, стационарный, катамнестический, постмортальный), диссертантом получены важные элементы научной новизны и практической значимости, к основным из которых относятся следующие:

- представлена этиологическая структура бактериальных гнойных менингитов у детей Северо-Западного региона Российской Федерации; определено преобладание циркуляции 3-х возбудителей – пневмококков, гемофилов и менингококков, сменяемость серогрупп и их долевое участие; показана наибольшая поражаемость детей дошкольного возраста;
- впервые определена частота встречаемости интракраниальных осложнений у пациентов с ГМ (50,5%), зависимость структуры ИКО от этиологии заболевания, возраста больного, сроков начала оказания специализированной медицинской помощи;
- автором показано, что наиболее часто утяжеляет течение и является причиной смерти одно из проявлений ИКО – отек головного мозга, своевременность диагностики которого вызывает затруднения. Предложено обращать дополнительно внимание к выявлению ряда сопряженных клинических параметров, не оцененных в практике; при проведении пациентам компьютерно-томографического исследования обязательно оценивать плотность мозговой ткани для активного выявления КТ-признаков отека мозга;
- впервые для неинвазивной оценки отека головного мозга и внутричерепной гипертензии при гнойных менингитах у детей разработан и научно обоснован метод УЗИ зрительного нерва;
- расширены возможности неинвазивной диагностики, благодаря, впервые предложенного автором, алгоритма с использованием функционального исследования акустических стволовых вызванных потенциалов, метода, подтвердившего высокую информативность для прогнозирования исхода еще в остром периоде ГМ.
- в результате выполнения исследований получены новые научные данные, позволяющие расширить представления о патогенезе осложненного течения гнойных менингитов у детей, так, наряду с непосредственным поражением интракраниальных сосудов, уровнем эндогенной интоксикации, длительным сохранением белков острой фазы в ЦСЖ – выявлена значимость генетической предрасположенности к протромботическим отклонениям;
- научно обосновано дополнительное включение в комплексную терапию гнойных менингитов методов экстракорпоральной гемокоррекции, сорбции

эндотоксина при септическом шоке, применение терапевтических средств, улучшающих исходы;

- на основе многолетнего опыта и внедрения результатов выполненного исследования сформулирован комплексный подход для оценки и улучшения показателей здоровья ребенка, перенесшего гнойный менингит: определена обязательность диспансерного наблюдения, представлены ее конкретные сроки в зависимости от установленного диагноза, по показаниям - лечение у «узких» специалистов, настоятельно рекомендовано проведение систематической реабилитации.

Значимость для науки и практики, полученных автором результатов исследования состоит в том, что на основании полученных результатов, диссертантом были обоснованы и разработаны алгоритмы комплексной диагностики интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей. Данные, полученные при изучении патогенетических особенностей менингитов, протекающих с интракраниальными осложнениями, явились основанием для оптимизации схем патогенетической терапии в остром периоде заболевания и диспансерного мониторинга за переболевшими.

Результаты исследований и основные положения работы были доложены и обсуждены на более 40-а международных, национальных конгрессах, симпозиумах, научно-практических конференциях. Основные результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы были использованы при составлении клинических рекомендаций (протоколов лечения) «Менингококковая инфекция у детей» (2015), 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), медицинских и учебных пособий для врачей «Возрастные аспекты бактериальных гнойных менингитов у детей» (2012), «Бактериальные менингиты у детей» (2012), Национальном руководстве по неотложной педиатрии (2019). Данные результатов 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) применяются в различных стационарах Санкт-Петербурга и других регионов России, в т.ч. в Архангельской областной детской клинической

больнице (163002, г. Архангельск, пр-т Обводный Канал, д. 7; info@aodkb29.ru), Вологодской областной инфекционной больнице (160022, г. Вологда, Пошехонское ш., 30; voib@yandex.ru) и других стационарах, оказывающих помощь детям с гнойными менингитами. 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. (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, press@gpma.ru).

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 публикаций результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук; получено 2 патента на изобретение (2013, 2015 гг.).

Общая структура и содержание работы. Диссертация построена по традиционному плану. Материал изложен на 322 страницах, включает введение, обзор литературы, 6 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и указатель литературы. В списке литературы содержится 402 источников, из которых 111 принадлежит отечественным авторам и 291 – зарубежным. Работа иллюстрирована 71 таблицей, 64 рисунками, 11 выписками из историй болезней, 3 приложениями.

В обзоре литературы подробно рассматриваются различные аспекты эпидемиологии гнойных менингитов, современные представления о патогенезе заболевания и его осложнениях, рассмотрены возможности и ограничения клинических и параклинических методов в диагностике ИКО менингитов у детей, современные подходы к антибактериальной и патогенетической терапии.

Во 2-й главе содержатся исчерпывающие сведения о группах пациентов, применяемых методах клинико-лабораторного обследования – клиническом мониторинге, лабораторной, функциональной и визуализационной диагностике, используемых методах статистического анализа.

В 3-й главе дана этиологическая структура гнойных менингитов на основе суммации материалов о 1789 больных, находившихся на лечении в ДНКЦИБ за 28-летний период. Значительные по объему и числу клинические наблюдения за большой отрезок времени с учетом 95% концентрации

пациентов с менингитами из г.Санкт-Петербурга и прилегающих территорий в клинике ДНКЦИБ, позволили диссертанту судить о возрастных особенностях, этиологии менингитов, характере течения, осложнениях, исходах – данные отражающие полноту сведений по всему региону. Анализ показал преимущественную циркуляцию трех патогенов с различной долей участия в отдельные годы – гемофилов, пневмококков, менингококков различных генотипов. В 22,5% природа осталась не установленной. В связи с этим хотелось бы узнать предположение автора о возможных этиологических агентах и изменилась ли терапевтическая тактика в этих случаях? Как и повсеместно преобладали заболевания детей в возрасте до 7 лет (80%) с превалированием детей раннего возраста - 60,1% (даже при условии, что новорожденные не включались в наблюдение). Преобладали заболевания в тяжелой (40,0%) и крайне тяжелой форме (21,2%) с наиболее высокими показателями при последней у больных пневмококковым менингитом (35,7%).

Чрезвычайно важным материалом, представленным диссертантом в данной главе, является анализ 141 летального исхода от ГМ. Нам не встречалось в литературе публикаций подобного типа, с столь детальным анализом такого значительного объема наблюдений. Автор констатирует, что в анализируемый период, на фоне трехкратного снижения уровня заболеваемости, показатели летальности при ГМ не имели тенденции к снижению, при этом максимальные показатели отмечены при пневмококковом и менингитах не установленной этиологии (соответственно $11,6 \pm 8,2\%$ и $11,1 \pm 7,3\%$), а минимальные - при гемофильных (вероятно это связано с влиянием проводимой, в соответствии с национальным календарем прививок, вакцинацией).

Большое внимание в изложении материалов 3-й главы посвящено описанию клинических проявлений гнойного менингита в зависимости от этиологии, возраста, осложненного и неосложненного течения. Представлены клиничко-лабораторные отличия в зависимости от наличия ИКО. Все положения удачно документированы таблицами и клиническими примерами. Наиболее значимыми для практики и назначения поэтапной терапии явились следующие, установленные автором показатели: наличие интра- и экстракраниальных осложнений достоверно удлиняло сроки проявлений основных клиничко-лабораторных синдромов. В анамнестических сведениях отмечено значение предшествующей фоновой патологии ЦНС, перенесенных накануне ОРВИ, поздние сроки оказания специализированной помощи в связи с первоначальной госпитализацией в непрофильные медицинские учреждения. У всех детей, погибших от менингита, в начале

заболевания отмечались такие «сигнальные» признаки как фебрильная лихорадка, нарушение сна и различные общемозговые симптомы. Анализ данных лабораторных исследований, проведенный диссертантом, установил наличие в дебюте заболевания более низкого уровня лейкоцитов в крови, плеоцитоза и содержания глюкозы в ЦСЖ, чем у выздоровевших. Суммарные данные о 141 летальном исходе свидетельствовали о том, что основной причиной неблагоприятного исхода при менингококковом менингите служило развитие рефрактерного септического шока, а при другой этиологии ГМ – отек головного мозга, дислокационный синдром, полиорганная недостаточность. По данным диссертанта почти в трети случаев (29,8%) фатальность заболевания была предопределена изначально, обусловленная стремительным развитием и прогрессированием симптоматики.

Особенности интракраниальных осложнений (ИКО) – клинико-лабораторная и морфологическая характеристика основаны на наблюдении 452 детей с ГМ. При любой этиологии гнойных менингитов наиболее частыми проявлениями ИКО был отек головного мозга и субдуральный выпот. Несмотря на схожесть начальных проявлений различных ИКО, диссертантом были выявлены различия в возрасте, сроках выявления, частоте встречаемости отдельных симптомов. Дополнительная информация получена при исследовании крови, ЦСЖ, использовании результатов дополнительных (лабораторных и нейровизуализационных) методов в ситуациях, позволяющих их проведению. Глава содержит разделы с изложением выявленных особенностей, свойственных перечисленным ИКО, иллюстрирована таблицами, цветными рисунками, дополнена клиническими примерами, результатами исследования аутопсийного материала.

Анализ исходов ГМ у 895 детей подтвердил, насколько серьезны последствия перенесенного осложненного заболевания. Так, в момент выписки из стационара каждый второй ребенок еще имел какой-либо психоневрологический дефицит, частота которого, возрастала трехкратно при наличии осложненного течения, а летальность вдвое была выше, чем в целом при ГМ.

Отдаленные исходы ГМ изучались автором по результатам катамнестического наблюдения, проводившегося у 142 детей в течение нескольких лет, при поступлении в школу. Полученные автором результаты свидетельствовали о необходимости дополнительных экономических медико-социальных затрат, систематического проведения реабилитационных курсов, для улучшения моторного, психоречевого развития, социализации ребенка. Повторные курсы реабилитации способствовали возможности

обучения в общеобразовательной школе по массовой программе 90,8% детей. Проведенный диссертантом анализ показал, что в структуре неврологической патологии, по сравнению с общей популяцией детей 6-7 лет (использовались данные литературы), у перенесших ГМ в раннем возрасте, достоверно чаще выявлялись тяжелые речевые расстройства и сенсоневральная тугоухость.

В 4 главе «Нейровизуализация и функциональные методы диагностики интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей» представлены объективные возможности использования УЗ-методов по сравнению с КТ, МРТ. Определены дополнительные преимущества методов получения информации при мониторинговании в динамике заболевания и для прогнозирования при невозможности проведения экспертных методов визуализации по тяжести состояния пациента.

В процессе выполнения работы проводилось ультразвуковое исследование зрительного нерва для мониторингования внутричерепной гипертензии и отека головного мозга. Сопоставление результатов обследования у 52 детей с ГМ и данных нейросонографии, офтальмоскопии и ликворного давления (при проведении люмбальной пункции) показало совпадение, что подтверждает рациональность предложения диссертанта включить метод УЗ-зрительного нерва в алгоритм диагностики ИКО инфекционных заболеваний.

В главе 5 «Патогенез интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей» анализ осуществлялся, в основном, в 3-х направлениях: оценка показателей степени повреждения эндотелия сосудов, ряда особенностей гемостаза и выявление роли генетической предрасположенности. При каждом из выполняемых исследований формировались группы сравнения и проводилась статистическая обработка с определением достоверности полученных результатов. Проанализированы полученные результаты в зависимости от степени тяжести ГМ, наличия осложненного течения, этиологии, периода болезни. В ходе выполненных исследований подтверждено, что обязательным компонентом патогенеза осложненного течения ГМ, влияющим на тяжесть проявлений и продолжительность сохранения неврологического дефицита, является сосудистый фактор, обусловленный и повреждением эндотелия сосудов и нарушениями в свертывающей системе крови. Автором установлено, что у пациентов с осложненным течением ГМ имеет место достоверно более высокий исходный уровень белков острой фазы в образцах крови, ЦСЖ. Получены положительные результаты, подтверждающие генетическую связь тяжелого осложненного течения вследствие развития тяжелого ДВС-

синдрома и синдрома полиорганной недостаточности. Весь раздел документирован таблицами и рисунками.

Глава 6 «Прогностические аспекты течения и исходов ГМ у детей» содержит 3 раздела, в которых изложены клинические, лабораторные и аспекты прогнозирования течения и исходов ГМ и прогноз по данным функциональной диагностики. Автором отмечен в качестве неблагоприятного фактора, отразившегося на частоте развития осложненного течения ГМ отсроченные сроки госпитализации (2 день и позже). Этот признак оказался существенным для ГМ пневмококковой и гемофильной этиологии. При менингококковых менингитах, в силу клинических особенностей заболевания - бурно нарастающих тяжелых клинических проявлений и ранних появления «сигнального» для диагностики признака - геморрагической сыпи, большинство больных направлялась в стационар в первые сутки. Автором выявлен ряд особенностей, которые существенны и могут и должны учитываться практикующими врачами: сенсоневральная тугоухость возникала у детей раннего возраста, при этом имеют значение предшествующая менингиту ОРВИ, отит. Показано также, что предикторами осложненного течения ГМ являлись и рано возникшие судороги, их регистрация в стационаре, нарушение сознания; факторами риска по формированию эпилепсии в исходе ГМ являлось наличие в остром периоде отека головного мозга, церебрального инсульта. В числе лабораторных показателей определена значимость низкого содержания уровня лейкоцитов в крови, ЦСЖ. В качестве прогноза развития церебральных осложнений ГМ автор рассматривает и показатели дополнительных собственных исследований, приведенных в предшествующих главах.

В главе 7, посвященной путям оптимизации терапевтической тактики, диссертант подробно остановилась на оказании лечебной помощи детям с ГМ, начиная с анализа терапевтических мероприятий, проводимых на догоспитальном периоде. На основании значительного числа наблюдений – 259 больных, было показано, что, вопреки инструктивному положению о необходимости назначения препаратов при первой встрече врача с пациентом, антибиотики на догоспитальном этапе вводились только в 25,5% случаев, причем в подавляющем большинстве внутримышечно, что вероятно и объясняет факт отсутствия, в проведенном диссертантом анализе, достоверных различий в течении и исходах ГМ у детей, получивших и не получивших антибиотик до поступления в клинику. Удачно проанализирован выбор антибиотиков в стационаре. Положительным следует признать отношение и анализ автора продолжительности сроков назначения препаратов, осторожное и обоснованное применение повторных курсов без

достаточных показаний. Вызывает уважение приведенная демонстрация летальных исходов, как пример борьбы за выхаживание пациентов с предполагаемым неизбежным неблагоприятным исходом.

Диссертантом доказана необходимость: а) ранней реабилитации с использованием последовательных курсов приема препаратов метаболического и эндотелийпротективного действия, б) показана успешность проведения селективных и полуселективных методов экстракорпоральной терапии. В связи с этим возникает вопрос – продолжается ли использование методов в настоящее время в ОРИТ ДНКЦИБ, так, как отмечено в 2014-2017г. Представленный в работе анализ терапевтических мероприятий, использованных при гнойных менингитах, протекающих с интракраниальными осложнениями у детей, позволяет отметить не только высокий профессионализм диссертанта, как инфекциониста, но и высокую категорию специалиста-невролога, позволяющую высказать самостоятельное мнение по практическим вопросам.

Закключение обобщает изложенные материалы собственных исследований. Раздел написан хорошо, легко воспринимается. Основные положения работы и полученные результаты сопоставлены с аналогичными данными других исследований. При несовпадении полученных результатов с литературными, автором высказывается свое мнение и дается объяснение фактов.

На основании выполненных многолетних объемных клинико-лабораторных исследований, проведенного анализа эпидемиологических и постмортальных особенностей, удачно сформировано целостное представление о гнойных менингитах менингококковой, гемофильной и пневмококковой этиологии у детей. Обосновано представлены суммарные сведения о таких часто встречающихся, но не всегда адекватно оцениваемых практикующими врачами клинических симптомах, как степень нарушения сознания, диссомния, судороги, геморрагическая сыпь, лабораторных - низкий уровень лейкоцитов в крови, глюкозы, цитоза в ЦСЖ.

Детальная конкретизация характеризует диссертанта не только как скрупулезного исследователя, но и врача-профессионала.

Выводы обоснованы, вытекают из изложенных собственных исследований, соответствуют цели, отвечают на поставленные задачи. С моей точки зрения чрезмерно объемны и детализированы.

Использование представленных практических рекомендаций способствует усовершенствованию своевременной диагностики

интракраниальных осложнений при гнойном менингите, оптимизирует терапевтическую тактику, улучшая исходы болезни.

Автореферат написан логично, доступным языком, отражает все основные результаты исследований.

Завершая рецензирование диссертации как официальный оппонент, оцениваю огромный добросовестный труд весьма положительно, принципиальных замечаний не имею. Небольшое число машинописных опечаток не влияют на общее впечатление от работы.

В процессе оппонирования, помимо ранее заданных, возникли вопросы:

- какие по Вашему мнению существуют перспективы экстракорпоральной детоксикации при ГМ. Были ли трудности и побочные эффекты?
- какие перспективы для возможности устранения генетических факторов, способствующих развитию полиорганной недостаточности
- существуют ли немедикаментозные методы, способные улучшить исходы гнойных менингитов, протекающих с интракраниальными осложнениями?

Заключение

Диссертация Аллы Ароновны Вильниц «Гнойные менингиты у детей: клинико-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема по совершенствованию своевременности диагностики интракраниальных осложнений гнойных менингитов у детей путем разработанного алгоритма, комбинирующего ультразвуковые методы и исследование акустических вызванных потенциалов. Для оптимизации лечения и улучшения исходов заболевания научно обосновано включение методов экстракорпоральной гемокоррекции с сорбцией эндотоксина, последовательное применение средств антиоксидантного, метаболического, эндотелийпротективного и ноотропного действия. Внедрение предложенных методов диагностики и терапии гнойных менингитов имеет важное народно-хозяйственное значение и вносит значительный вклад в инфектологию.

Работа Вильниц Аллы Ароновны по актуальности, новизне, научно-практической значимости, глубине и объёму исследований 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 автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, профессор, профессор курса детских инфекционных болезней при кафедре педиатрии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

 Людмила Владимировна Феклисова

«12» ноября 2019г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Л.В. Феклисовой
удостоверяю

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ
им.М.Ф.Владимирского

  Куликов Д.А.

ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского
129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1,
тел. (499) 674-07-09; e-mail:moniki@monikiweb.ru

адрес кафедры: 107014, Москва,
ул. Рубцовско-Дворцовая, 1/3, ДГКБ св. Владимира ДЗМ
тел.: + 7(499) 268-01-16, +7(499) 268-22-26.
e – mail:infotdmoniki@mail.ru