

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Тимченко Владимира Николаевича о работе Марковой Ксении Витальевны на тему: «Клинико-лабораторная характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационное исследование Марковой Ксении Витальевны посвящено одной из сложных проблем инфектологии – менингококковой инфекции. Повсеместная распространенность генерализованных форм менингококковой инфекции (ГФМИ), сохраняющаяся тяжесть течения и высокая летальность (при септическом шоке до 80%), несмотря на отработанную тактику ведения, обуславливают актуальность изучения данной проблемы. В настоящее время установлено, что для штаммов *N. meningitidis* (Nm) характерна непрерывная изменчивость вследствие межвидового и внутривидового горизонтального генетического обмена, способствующего появлению новых вирулентных и/или эпидемически опасных клонов Nm с разнообразными клиническими проявлениями и исходами ГФМИ. В связи с чем изучение взаимосвязи генотических и фенотипических особенностей Nm с клиническими и лабораторными проявлениями у детей дает возможность прогнозирования характера течения заболевания и риска возможных осложнений.

Таким образом, вышеизложенное, безусловно, обосновывает актуальность диссертационного исследования К.В. Марковой, целью которой явилось охарактеризовать клинико-лабораторные проявления ГФМИ у детей путем изучения гемостазиологических нарушений и морфологических изменений в зависимости от фенотипических и генотипических особенностей менингококков различных серогрупп для совершенствования тактики ведения, является актуальной и имеет существенное значение для практической медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Выбор цели исследования является обоснованным. Задачи диссертационного исследования сформулированы четко, методы исследования современны и обладают достаточной информативностью и надежностью.

Аргументированные научные данные, представленные в диссертации Марковой К.В., обосновываются на адекватном дизайне исследования, использовании современных диагностических методов, высоком уровне методов статистического и математического анализа, позволивших автору сделать обоснованные выводы и разработать практические рекомендации. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций убедительно подтверждается сопоставлением полученных результатов с данными отечественной и зарубежной литературы, комплексным подходом к исследованию проблемы, успешным внедрением результатов исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс, широким обсуждением на всероссийских научных конференциях.

Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики.

Научная новизна не вызывает сомнения и обусловлена, в первую очередь, использованием комплекса современных методов исследования.

Автором установлено, что клинические особенности ГФМИ у детей зависят от серогруппы менингококка, вызвавшего заболевание. ГФМИ, вызванные NmW, в 29% случаев имеют подострое начало, в 22,6% - симптоматические судороги, тогда как заболевания, вызванные NmB, в 65,3% случаев характеризуются наличием множественных геморрагических элементов с формированием в 46,2% случаев некрозов мягких тканей, а ГФМИ, вызванные NmC, - наличием очаговых неврологических симптомов в 23,5% случаев.

Выявлено, что изменение плазменного звена гемостаза у пациентов с ГФМИ не зависит от серогруппы менингококка, вызвавшего заболевание. Имеет место достоверное повышение фибриногена до $5,3 \pm 2,9$ г/л и МНО до $1,7 \pm 0,9$, выраженная степень изменения которых отмечается при крайне тяжелой степени тяжести (фибриногена до $5,3 \pm 0,5$ г/л и МНО до $1,8 \pm 0,2$ соответственно) по сравнению с тяжелой (фибриногена до $3,9 \pm 1,6$ г/л и МНО до $1,3 \pm 0,1$ соответственно), что подтверждает дисбаланс плазменного звена гемостаза.

Установлено, что степень выраженности повреждения сосудистого эндотелия и наличие фенотипических маркеров CD31+ в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) определяются тяжестью болезни. Так, у пациентов с крайне тяжелой степенью тяжести содержание десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов (ДЦЭЦ) в сыворотке составило $12,4 \pm 1,3$ кл/мкл, тогда как при тяжелой степени тяжести - $6,8 \pm 0,6$ кл/мкл ($p < 0,001$).

Выявлено, что органнне изменения у детей с ГФМИ, вызванные различными серогруппами менингококка, имеют как общие черты, так и различия.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, представленных в диссертационном исследовании, заключается в доказательстве необходимости при любых формах ГФМИ определять не только серогрупповую принадлежность актуальных менингококков, таких как A, B, C, W и Y, но и их генотип и фенотип, что позволяет прогнозировать характер течения заболевания, выявлять как гипервирулентные штаммы, так и штаммы со сниженной чувствительностью к антибактериальным препаратам, тем самым оптимизировать этиотропную терапию. Наряду с этим ввиду того, что при ГФМИ у детей имеет место выраженное повреждение сосудистого эндотелия и нарушение плазменного звена гемостаза, коррелирующих с тяжестью заболевания и характером течения, рекомендуется исследование в крови ДЦЭЦ и CD31+ клеток в ЦСЖ и раннее включение в комплексную терапию препаратов, улучшающих реологические свойства крови и функциональное состояние сосудистого эндотелия, что оптимизирует течение заболевания.

Оценка достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность представленных результатов диссертационной работы Марковой К.В. определяется достаточным количеством участников исследования (136 пациентов) и длительным периодом наблюдения (в течение 1-3 лет после перенесенного заболевания).

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена современной статистической обработкой данных с помощью программы STATISTICA 12 (StatSoft Inc., США). При анализе качественных признаков вычисляли относительную частоту признака (распространенность) в процентах. При нормальном распределении совокупности для описания групп вычислялось среднее значение, стандартная ошибка средней, стандартное отклонение. В выборках, не подчиняющихся закону нормального распределения,

вычислялась медиана и интерквартильный размах (Q25–Q75). Для сравнения количественных признаков применялись t-критерий Стьюдента, тест Манна-Уитни. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах и анализ таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 –Пирсона и точного метода Фишера. Сравнение трех и более групп количественных признаков проводилось с применением параметрических (дисперсионный анализ ANOVA) и непараметрических (Kruskal-Wallis ANOVA тест) критериев. Данные считались статистически достоверными при величине $p < 0,05$, высоко достоверными при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$. Также применялся корреляционный анализ (критерии Спирмена и Пирсона). Связь между явлениями расценивали как сильную при значении $r \geq 0,7$; умеренную при $r = 0,69 - 0,31$; слабую при $r \leq 0,3$. Таким образом, для всех выводов, сделанных в работе, применялись современные вычислительные средства и программное обеспечение.

Реализация и апробация результатов исследования

Основные результаты исследования и основные положения работы были доложены и обсуждены на ежегодных научно-практических конференциях: Российской научно-практической онлайн конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика», Санкт-Петербург (СПб), 2021г.; XI Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», СПб, 2020г.; Российской научно-практической конференции «Менингококковая инфекция: недооцененные проблемы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы», СПб, 2020г.; XVIII Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», Москва, 2019г.; XXXXII итоговой научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей – 2020», СПб, 2020г.; Заседании общества детских неврологов Санкт-Петербурга «Актуальные вопросы детской неврологии: нейроинфекции», СПб, 2020г.; VI Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», СПб, 2020г.

Результаты исследований внедрены в практику работы отделений нейроинфекций и органической патологии нервной системы и интенсивной терапии и реанимации Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-исследовательский центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России), Ленинградское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская клиническая больница» и Муниципальное автономное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница №8», город Челябинск.

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Получен патент на изобретение № 2019123073 от 17.07.19г. «Способ лечения генерализованной формы менингококковой инфекции у детей с рефрактерным септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности». По результатам работы получен диплом I степени за постерный доклад «Инновации в лечении

генерализованных форм менингококковой инфекции у детей, протекающих с рефрактерным септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности» на конкурсе молодых ученых XVIII Конгресса детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2019г.).

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 23 рисунками. Список цитируемой литературы включает 168 источников, из них 49 отечественных и 119 иностранных публикаций.

Введение отражает актуальность, четко сформулированную цель, задачи, научную новизну, практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, отражающей современные представления об этиологии, эпидемиологии, клинических проявлениях, патогенетических и патоморфологических аспектов ГФМИ у детей в зависимости от серогруппы Nm.

Во второй главе исследования дана общая характеристика больных, дизайна и методов исследования. Автором были включены в выборку 136 пациентов с ГФМИ от 1 месяца до 17 лет с ГФМИ, госпитализированных в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) за период 2014 – 2020 гг. Из них у 97 пациентов с ГФМИ была установлена серогруппа Nm (с NmA было 10 пациентов, с NmB – 52, с NmC – 17, с NmW – 16, с NmY – 2), 13 детей было с летальным исходом (с NmB – 11 детей, с NmW – 2). Наблюдение за пациентами проводилось в период госпитализации в стационар в остром периоде. Кроме того, проведен анализ 15 выписных эпикризов детей с ГФМИ, вызванными NmW, госпитализированных в стационары г. Москвы (Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы и Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы) за период 2017 – 2019гг. В детальный анализ включено 112 пациентов с ГФМИ с установленной серогруппой менингококка, а также проведен анализ 25 историй болезни (форма №003/у) и 20 протокол патолого-анатомических исследований детей с ГФМИ с установленной серогруппой Nm с летальным исходом, госпитализированных в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России за период с 1995 по 2020гг. Серогрупповой пейзаж ГФМИ у пациентов с летальным исходом был представлен NmB (n=17), NmC (n=5) и NmW (n=3). Диагностика менингококковой инфекции основывалась на наличии общеинфекционных, общемозговых, менингеальных симптомов, экзантемы. Четко разработаны критерии включения и исключения больных.

В третьей главе автор приводит клинико-лабораторную характеристику ГФМИ у детей в зависимости от генотипических и фенотипических особенностей возбудителя. Показано, что заболевания, вызванные NmW, в 29% случаев имеют подострое начало, в 22,6% - симптоматические судороги, тогда как заболевания, вызванные NmB, в 65,3% случаев характеризуются наличием множественных геморрагических элементов сыпи с

формированием в 46,2% случаев некрозов мягких тканей, а ГФМИ, вызванные NmC, - наличием очаговых неврологических симптомов в 23,5% случаев. Среди менингококков, вызывающих ГФМИ у детей, в 54,1% случаев (20 штаммов из 34) выявлено снижение чувствительности и/или резистентность к антибактериальным препаратам. Преобладает в 52,9% случаев (18 штаммов из 34) умеренная устойчивость к пенициллину (NmB – 10 штаммов, NmW – 5, NmA – 1, NmC – 2).

В четвертой главе приведена характеристика плазменного звена системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции, патоморфологические особенности органных повреждений при ГФМИ у детей в зависимости от серогруппы Nm. Показано, что фенотиповой клеточный состав ЦСЖ, состояние плазменного звена гемостаза и степень повреждения эндотелия кровеносных сосудов при ГФМИ у детей не зависят от серогруппы Nm, а имеют прямую корреляционную связь со степенью тяжести заболевания. Наиболее выраженные изменения имеют место при крайне тяжелой степени тяжести. Показано, что патоморфология органных изменений у детей с ГФМИ, вызванных различными серогруппами менингококка, имеет как общие черты, так и различия. В заключении представлен анализ полученных результатов, их сопоставление с опубликованными ранее в литературе.

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы.

Список литературы оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТ. Автореферат содержит все необходимые разделы, в которых в полном объеме представлено обоснование основных положений и результатов диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В качестве научной дискуссии автору предлагается ответить на следующие вопросы, которые возникли в ходе рецензирования диссертации:

- 1.) Какие варианты возникновения и развития синдрома экзантемы наблюдались у больных менингококцемией?
- 2.) Какие клинические особенности ГФМИ отмечались в зависимости от возраста пациента?
- 3.) Какое влияние на течение ГФМИ у детей оказывали неблагоприятный преморбидный фон, сопутствующая патология?

Заключение

Диссертационная работа Марковой Ксении Витальевны на тему: «Клинико-лабораторная характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции у детей», представленная к защите по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни, выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук, доцента Скрипченко Елены Юрьевны, является завершенным научным квалификационным исследованием, имеющим важное значение для инфектологии в котором содержится новое решение актуальной научной задачи по оптимизации клинико-лабораторной диагностики ГФМИ у детей.

[illegible]