

## **Отзыв официального оппонента**

доктора медицинских наук Степаняна Мушега Агоевича на диссертацию Курдюмовой Наталии Вячеславовны «Нозокомиальные менингиты у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации: диагностика, профилактика и интенсивная терапия», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10. Нейрохирургия, 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

### **Актуальность темы выполненной работы**

Инфекции, развивающиеся в связи с оказанием медицинской помощи (нозокомиальные инфекции) представляют серьезную проблему для современного здравоохранения, приводя к дополнительной заболеваемости, удлинению сроков лечения и увеличению его стоимости, а также повышению летальности (Козлов Р.С., 2000; Зуева Л.П., 2004). Представленная работа посвящена одной из актуальных проблем современной нейрохирургии и нейрореанимации - лечению пациентов с нозокомиальными менингитами.

Нейрохирургические вмешательства имеют ряд особенностей: нарушение защитных барьеров головного мозга при проведении оперативных вмешательств, их длительность, необходимость применения методов инвазивного нейромониторинга.

Для пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) особенностями являются: непосредственная тяжесть пациентов и степень органических повреждений, нарушения иммунного статуса у больных в критических состояниях, использование стероидных гормонов, использование инвазивных устройств (Fridkin S.K., 1997; Vincent J-L., 2003; Kim B-N., 2009; Beer R. 2010; Geffers C., 2011). Ожидаемо, что в этой тяжелой категории пациентов частота инфекционных осложнений будет выше, чем в стационарах общехирургического профиля.

Несмотря на большое количество публикаций по данной проблеме, остаются неясными важные моменты: трудность в диагностике нозокомиального менингита, особенно у пациентов отделений реанимации; влияние на заболеваемость различных факторов риска, вопрос антимикробной терапии менингита в силу особой анатомии головного мозга и затруднения доставки препаратов к очагу инфекции, в свете все более часто встречающейся резистентности к антимикробным препаратам возбудителей инфекции (Tunkel A.R., 2004; Schade R.P., 2006; Brouwer M.C., 2010; Tessier J.M., 2015; Di

Paolo, 2013; Kourbeti I.S., 2015). Одним из главных обстоятельств, затрудняющих лечение пациентов с менингитами, является необходимость комплексного подхода, в основе которого лежит тесное взаимодействие специалистов разных профилей: реаниматологов, нейрохирургов, эпидемиологов, микробиологов, клинических фармакологов, а также использование современных методов лабораторной диагностики, включая молекулярно-генетические исследования. Но даже при всех выполненных условиях, высокая степень доказательности в области нейрореанимации доступна редко, многие рекомендации основаны на низком или очень низком уровне доказательств, многие данные противоречивы или недостаточны, что требует проведения дальнейших исследований (Fried H.I., 2016).

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа основана на данных, полученных в ходе проспективного клинического эпидемиологического исследования развития инфекционных осложнений у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Всего в анализ вошли 2140 случаев. Для каждого пациента с нейрохирургической патологией проанализирован значительный объем данных, который позволил сформулировать и доказать представленные в диссертации цель, задачи, выводы и рекомендации. Статистический анализ проведен современными методами. Изучаемый в работе материал представлен наглядно в табличном и графическом форматах. Выводы логично основаны на результатах работы, полностью соответствуют ее цели и решаемым задачам. В результате качественной статистической обработки данных и наглядному представлению результатов работы в тексте диссертации, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые в исследовании установлена частота развития нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации. Автором определены диагностические критерии нозокомиального менингита, к которым

были отнесены: цитоз ликвора, концентрация глюкозы и лактата в ликворе, соотношение концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови. Для этих критериев на основании сравнения интегральных распределений впервые были обозначены новые референсные значения показателей. Доказана значимость появления у нейрохирургических пациентов отделения реанимации эпизодов гипонатриемии и гипертермии  $\geq 38,0$  °C в качестве предикторов развития нозокомиального менингита. Данные критерии составили клинический алгоритм диагностики нозокомиального менингита у пациентов ОРИТ. В качестве клинической манифестации нозокомиального менингита установлено превалирование общемозговой симптоматики в виде угнетения сознания, а также появление менингеальных знаков. Исходно нарушенное сознание пациентов, медикаментозная седация не позволяют своевременно выявить развитие отрицательной неврологической симптоматики как компонента диагностики нозокомиального менингита.

Впервые были установлены факторы риска развития нозокомиального менингита: наружное вентрикулярное дренирование, раневая ликворея, суммарная длительность пребывания в операционной  $\geq 8$  ч. Впервые показано, что исходная тяжесть состояния пациентов с опухолями головного мозга, в остром периоде черепно-мозговой травмы, в остром периоде субарахноидального кровоизлияния из аневризм сосудов головного мозга значимо не влияла на частоту развития менингита в указанных категориях больных.

Впервые охарактеризована структура ведущих возбудителей нозокомиального менингита у пациентов ОРИТ: коагулазонегативные стафилококки, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* и описаны особенности клинического течения нозокомиального менингита в зависимости от возбудителя. Выявлено, что менингиты, вызванные грамотрицательной флорой, достоверно связаны с развитием у пациентов инфекции области хирургического вмешательства и раневой ликвореи, в то время как менингиты, вызванные грамположительной флорой, с наружным вентрикулярным дренированием. Менингиты, вызванные грамотрицательными возбудителями, ассоциированы с более высокой летальностью.

Впервые в рамках этой работы были установлены основные принципы эмпирической антибактериальной терапии: незамедлительное начало в случае подтвержденного диагноза нозокомиального менингита и в случае вероятного

менингита; длительность не более 3-4 суток; комбинация меропенема с ванкомицином или линезолидом в максимальной принятой суточной дозировке. Впервые определена эффективность антибактериальной терапии нозокомиального менингита, к критериям которой относятся: уменьшение количества лейкоцитов в ликворе, количества лейкоцитов в крови и эпизодов гипертермии.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, из них 16 статей - в рецензированных научных изданиях, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, что является достаточным, согласно требованиям для диссертаций, защищаемых для получения степени доктора наук; 7 статей - в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, 27 работ – в виде тезисов и статей в сборниках и материалах отечественных и зарубежных съездов, конгрессов и конференций.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, недостатки работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 296 страницах, содержит 37 рисунков и 58 таблиц, 7 приложений. Список литературы представлен 273 источниками.

Во введении автор представляет актуальность проблемы нозокомиального менингита, обосновывает цель и задачи диссертационной работы.

«Обзоре литературы» раскрывает практически все возможные аспекты, касающиеся проблемы менингита: его историю, патофизиологию и этиологию, факторы риска, специфические и неспецифические методы лабораторной диагностики, принципы антибактериальной терапии и профилактики. В обзоре есть разделы, посвященные асептическому менингиту, развитию гипонатриемии на фоне менингита, очень полезный для клиницистов раздел по фармакологии антибактериальных препаратов в свете их проникновения через гематоэнцефалический барьер. Литературный обзор читается легко и с большим интересом.

В главе «Материалы и методы» подробно описан дизайн клинического исследования, критерии включения и исключения, приведены особенности формирования групп наблюдения для различных задач исследования. Представлены стандартные определения случаев нозокомиального менингита, разработанные Центрами по контролю и профилактике заболеваний, используемые в большинстве зарубежных работ для учета случаев менингита.

В главе, посвященной результатам собственных исследований, показана частота встречаемости НМ у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации: 8,4 (95% ДИ 6,8-10,0) на 100 пациентов. Это средний показатель с учетом приведенной в литературе заболеваемости. Необходимо учитывать, что заболеваемость менингитами у пациентов отделений реанимации выше, чем у пациентов клинических отделений. Была установлена высокая летальность в группе больных с нозокомиальным менингитом: 28,9%, 52 наблюдения. Проведен подробный анализ группы пациентов с нозокомиальным менингитом по характеру нейрохирургической патологии, полу, возрасту. Установлены предикторы неблагоприятного исхода: факторы или признаки, наличие которых с высокой долей вероятности связано с летальным исходом. К ним относятся: старший возраст, выделение возбудителя из ликвора, более значимое снижение концентрации глюкозы в ликворе, высокие значения цитоза и концентрации СРБ в крови. Развитие нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией сопровождалось отрицательной динамикой неврологического статуса в 47% наблюдений. Наиболее часто это проявлялось угнетением сознания вплоть до развития коматозного состояния, а также менингеальными симптомами. Большинство пациентов, у которых не удалось выявить отрицательных изменений неврологической картины (74,4%), находились в состоянии нарушенного сознания или под влиянием медикаментозной седации, поэтому у этих больных лабораторная диагностика менингита имеет первостепенное значение.

В представленной работе этиология менингитов установлена в 120 случаях (66,7%), в основном бактериологическим методом посева ликвора на питательные среды. Всего выделено 140 различных патогенов. Выявлено три доминирующих возбудителя нозокомиального менингита: коагулазонегативные стафилококки (*CoNS*) (31,4%), *Acinetobacter baumannii* (18,6%) и *Klebsiella pneumonia* (17,1%). В разделе диссертации, посвященном этиологии, представлена зависимость ряда клинических характеристик и

факторов риска нозокомиального менингита от характера выделенного патогена. Это крайне интересная информация, доказывающая, что менингиты, вызванные грамотрицательными бактериями, чаще развиваются у пациентов с инфекцией области хирургического вмешательства и раневой ликвореей, а менингиты грамположительной этиологии достоверно чаще встречаются у больных с наружным вентрикулярным дренированием. Таким образом, по наличию того или иного фактора риска можно предположить характер патогена в ликворе при развитии инфекционного процесса в ЦНС. Грамотрицательные менингиты ассоциированы с более высокой летальностью.

Большое внимание в диссертационной работе уделено критериям нозокомиального менингита. Для их оценки произведен анализ системных воспалительных маркеров в крови, в ликворе, динамики температурной реакции и такого неспецифического фактора, как частоты развития гипонатриемии. Доказано, что повышение цитоза ликвора  $>65$  клеток в мкл, концентрации лактата в ликворе  $>4,2$  ммоль/л, снижение концентрации глюкозы в ликворе  $<2,6$  ммоль/л, снижение соотношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови  $<0,45$  могут служить специфическими критериями диагностики нозокомиального менингита. Дополнительными диагностическими критериями являются гипонатриемия и гипертермия  $\geq 38,0$  °C. Повышение лейкоцитов, С-реактивного белка, прокальцитонина в крови не могут рассматриваться в качестве критериев диагностики нозокомиального менингита.

Факторы риска развития нозокомиального менингита подробно анализированы в соответствующем разделе 3 главы. Возможно, с учетом большого количества информации, разумно было бы выделить этот раздел в отдельную главу. Среди факторов, достоверно повышающих риск развития нозокомиального менингита, преобладали: наружное вентрикулярное дренирование, раневая ликворея, реоперации, суммарная длительность пребывания в операционной  $\geq 8$  ч. Раневая ликворея сопряжена с наибольшим риском развития менингита, по сравнению с другими факторами риска. После анализа всех факторов, информация по ним систематизирована в итоговой таблице с указанием относительного риска. На рисунке показано нарастание риска развития нозокомиального менингита в зависимости от того или иного фактора.

Анализ проведенной антибактериальной терапии менингита включал: сравнение структуры антибактериальной терапии в группе заболевших и незаболевших пациентов, показавшее закономерное превалирование карбапенемов и ванкомицина у пациентов с

менингитом. Также проводился анализ стартовой (эмпирической) антибактериальной терапии и последующей этиотропной терапии, основанной на доминирующих возбудителях по данным эпидемиологического мониторинга. Принятие решения о начале эмпирической антибактериальной терапии рекомендовано незамедлительно не только в случае подтвержденного диагноза, но и в случае вероятного менингита. Длительность стартовой терапии составляет 3-4 суток, в течение которых должна проводиться верификация возбудителя в ликворе, с последующей коррекцией антибактериальной терапии по чувствительности по результатам микробиологического исследования или данным ПЦР. В случае если менингит не был подтвержден, антибактериальная терапия отменяется через 3-4 дня. Большое число резистентных к карбапенемам возбудителей, полученных из ликвора (в частности, среди штаммов *A. baumannii* до 75,76%) потребовало у 38 пациентов (20,4%) комбинации внутривенного введения антибиотиков с введением в ликвор.

На фоне проводимой антибактериальной терапии менингита с 1 по 4 неделю терапии оценивали изменения: цитоза ликвора, концентрации глюкозы в ликворе, отношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови, концентрации лактата в ликворе, а также динамику системных воспалительных маркеров в крови и температурной реакции в группах выживших и умерших больных. Наиболее убедительными маркерами эффективности антибактериальной терапии в представленной работе были: цитоз ликвора, температурная реакция и величина лейкоцитов в крови. Отсутствие положительной динамики указанных выше показателей, а также отсутствие нормализации: концентрации глюкозы, лактата в ликворе, значений коэффициента CSF/SGlu на фоне 2 недель терапии свидетельствует об отсутствии эффекта лечения и резистентном течении инфекционного процесса. При сравнении изменений указанных критериев на протяжении 4 недель антибактериальной терапии между пациентами, находившимися только на системной терапии, и пациентами, получавшими в дополнение антибиотики в ликвор, достоверных различий в распределениях показателей не получено, поэтому полноценные выводы по преимуществам того или иного режима антибактериальной терапии сделать трудно. Для оценки эффективности комбинации системной терапии с введением препаратов в ликвор необходимо большее количество наблюдений. При этом, медиана выживаемости пациентов по методу Каплана-Мейера при введении препаратов в ликвор

была статистически незначимо выше, чем при только системной терапии, что может свидетельствовать об эффективности интравентрикулярного применения антибактериальных препаратов.

Для оценки возможности предсказания заполнения лечащим врачом пункта «Инфекция ЦНС» на странице «Клинико-эпидемиологического наблюдения» по совокупности текущих данных о состоянии пациента (лабораторных показателей, факторов риска развития менингита) была построена логистическая регрессионная модель, которая показала значимость выбранных предикторов для прогнозирования диагноза нозокомиального менингита.

Все главы и основные разделы глав заканчиваются итогами, в которых суммируются и обобщаются полученные результаты. В главе «Дискуссия по проблеме НМ» проводится обсуждение критических моментов данной патологии и сравнение результатов проведенной диссертационной работы с опытом зарубежных авторов.

Представленные данные и их обсуждение последовательно приводят к заключению. Количество выводов, представленных в диссертации, соответствует числу поставленных задач.

На основании выполненной работы сформулированы практические рекомендации, которые могут применяться в других нейрохирургических стационарах для улучшения результатов комплексного лечения пациентов с нозокомиальными менингитами.

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автореферат представлен на 45 печатных листах и иллюстрирован 7 таблицами и 3 рисунками. Автореферат написан литературным языком, в нем выдержан научный стиль изложения. Структура и содержание автореферата соответствуют предъявляемым требованиям и содержанию диссертации.

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний к работе нет.


### **Заключение**

Диссертация Курдюмовой Наталии Вячеславовны на тему «Нозокомиальные менингиты у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации: диагностика, профилактика и интенсивная терапия» является законченной,



самостоятельной, научной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований и разработок, содержится решение крупной и актуальной научной проблемы - улучшение результатов комплексного лечения нейрохирургических пациентов с нозокомиальными менингитами на основе изучения факторов риска, диагностических критериев, принципов антибактериальной терапии и комплекса профилактических мер, и имеет существенное значение как для нейрохирургии, так и для анестезиологии и реаниматологии, что полностью соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 № 751), а автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10. Нейрохирургия, 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Доктор медицинских наук  
(3.1.10. Нейрохирургия, медицинские науки),  
заведующий отделением нейрохирургии  
ФГБУ "Клиническая больница №1"  
Управления делами Президента РФ

  
Степанян Мушег Агоевич

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных  
\_\_\_\_\_ / Степанян М.А./

«03» марта 2022 г.

Подпись д.м.н. Степаняна М.А. заверяю:

Начальник отдела кадров  
ФГБУ "Клиническая больница №1"  
Управления делами Президента РФ

  
Баламутова Анна Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Клиническая больница №1»  
Управления делами Президента Российской Федерации (ФГБУ «Клиническая больница  
№1» Управления делами Президента РФ) 121352, Российская Федерация, г. Москва, ул.  
Староволынская, д. 10, тел. +7 (495) 620-80-95, E-mail: [volynka@volynka.ru](mailto:volynka@volynka.ru)  
<https://volynka.ru/>