

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук Григорьева Андрея Юрьевича 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

Представленная диссертационная работа посвящена одной из сложных задач современной нейрохирургии и нейрореанимации - лечению пациентов с нозокомиальными менингитами, которые представляют серьезную проблему для современного здравоохранения в силу их неблагоприятного влияния на длительность и исход заболевания, приводя к удлинению сроков лечения, высокой летальности и значительному повышению его стоимости, нередко превышая стоимость лечения основного заболевания.

Частота возникновения нозокомиальных инфекций у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) выше по сравнению с другими отделениями стационаров, по причине возрастания факторов риска, тяжести основного заболевания, нарушения иммунного статуса пациентов в критических состояниях, в т.ч. из-за массивного применения глюкокортикоидных препаратов.

Несмотря на значительные продвижения в решении проблем как диагностики, так и лечения нозокомиальных менингитов, до настоящего времени отсутствуют единые подходы к оценке значимости отдельных клинических признаков, характерных для нозокомиального менингита; наличествует противоречивость подходов к диагностике возбудителя нозокомиального менингита, зачастую отсутствует мультидисциплинарный подход с привлечением ряда специалистов, имеются сложности, связанные с доставкой препарата к очагу инфекции и, все чаще встречающейся выраженной резистентности к антимикробным препаратам возбудителей инфекции. При этом выбор антибактериального препарата, его доза, целесообразность комбинации представлены в современной литературе на уровне рекомендаций, базирующихся на клиническом опыте, описательных исследованиях, сообщениях экспертных

комитетов, оставаясь вне рамок контролируемых испытаний.

Поэтому анализ данного вопроса является важным аспектом выполняемой исследовательской работы. Необходимо отметить, что в отечественной литературе проблема нозокомиальных менингитов освещается довольно ограниченно.

Таким образом, разработка клинико-диагностических критериев, рекомендаций по лечению и комплекса мер, направленных на профилактику и снижение частоты возникновения случаев нозокомиального менингита у пациентов отделения реанимации является приоритетными задачами в структуре нейрохирургической помощи.

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

Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа данных обследованных 2140 пациентов и результатов выполненных исследований. В работе проанализирован большой объем количественных данных: клинико-лабораторных, молекулярно-генетических исследований. Проведен анализ современных методов нейровизуализации. Данные, полученные в результате исследования, проанализированы с помощью статистических методов, реализованных в современном программном обеспечении. Исследуемый 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 установлена частота развития нозокомиального менингита у

пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации. Впервые в рамках этой работы 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 ОРИТ эпизодов гипонатриемии и гипертермии $\geq 38,0$ °С в качестве предикторов развития нозокомиального менингита. Данные критерии вошли в клинический алгоритм диагностики нозокомиального менингита у пациентов ОРИТ.

Впервые были установлены факторы риска развития нозокомиального менингита: наружное вентрикулярное дренирование, раневая ликворея, суммарная длительность пребывания в операционной ≥ 8 ч.

На заболеваемость менингитом также влияли экстракраниальные факторы: трахеостомия, ИВЛ, наличие инвазивных и неинвазивных устройств, инфекции других систем.

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.

Несмотря на то, что это утверждение вошло в вывод, тем не менее я бы хотел задать вопрос на эту тему. Насколько я понимаю, исходная тяжесть состояния пациентов, а также возраст напрямую влияет на скорость и полноту восстановления ментальных и неврологических функций. Это состояние стартово может увеличить и длительность операции и время пребывания в реанимации, что является факторами, способствующими развитию НМ. Нет ли здесь все-таки косвенной связи, которая, возможно и не была подтверждена статистически?

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 протекают более тяжело и ассоциированы с более высокой летальностью.

Впервые, в рамках этой работы, были установлены основные принципы эмпирической антибактериальной терапии: незамедлительное начало лечения в виде комбинации меропенема с ванкомицином или линезолидом в максимальной принятой суточной дозировке.

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 ВАК 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 построена по классическому плану, 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. Список литературы представлен 273 источниками (11 отечественных и 262 зарубежных). Работа дополнена 7 приложениями.

Во введении автор представляет актуальность проблемы нозокомиального менингита, степень разработанности темы, обосновывает цель и задачи диссертационной работы, научную новизну и личный вклад автора.

В «Обзоре литературы» раскрывается история проблемы развития менингитов при операциях на головном мозге, начиная от Пирогова, от введения антисептического и асептического методов ведения и хирургии времен Первой мировой войны. Большое внимание уделено диагностике менингитов, в частности соотношению концентрации глюкозы в ликворе и крови с поправкой на уровень гликемии крови, измерение лактата и уровня белка в ликворе, анализу факторов риска, таких как хирургическое вмешательство, ликворея, вентрикулярное или люмбальное дренирование, травматический перелом костей черепа с развитием тяжелой ЧМТ. Проведен анализ современных сведений по исследуемому вопросу. Интересно дополнение разделом про асептический менингит с его масками, за которым может скрываться как вирусный, так и бактериальный постнейрохирургический менингиты. Отдельное внимание было уделено фармакологии антибактериальных препаратов в свете их проникновения через ГЭБ и проблемам антибиотикорезистентности, а также принципам проведения антибактериальной терапии.

Глава «Материалы и методы» посвящена описанию проспективного клинического исследования, лежащего в основе диссертации, критериям включения и исключения, а также дизайну исследования. В исследование включено 2140 случаев, госпитализированных на период более 48 часов. Приведены особенности формирования групп наблюдения для различных задач исследования, описаны методы лабораторной диагностики, алгоритм диагностики и анализа данных по нозокомиальным менингитам. Для статистического анализа использованы средства, представленные на официальном сайте медицинской статистики РФ.

Главы 3 и 4 посвящены результатам собственных исследований. В этой

части работы установлены основные критерии НМ. Показано, что частота встречаемости НМ у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации составила порядка 8,4% - 180 наблюдений. Летальность составила 29% (52 наблюдения). Определены основные предикторы неблагоприятного исхода, наличие которых с высокой долей вероятности связано с летальным исходом: пожилой возраст, выделение возбудителя из ликвора, более значимое снижение концентрации глюкозы в ликворе, высокие значения цитоза и концентрации СРБ в крови.

В представленной работе рост патогенов из ликвора получен у 113 (62,8%) из 180 пациентов, что является достаточно высоким показателем. Дополнительно к бактериологическому методу, у части больных ликвор исследован с использованием метода ПЦР в реальном времени. Однако число этих пациентов мало, что не позволяет делать какие-либо сравнения между двумя методами. Возможность этого сравнения в контексте диагностической ценности, несомненно, украсило бы данную работу.

Установлено три доминирующих возбудителя нозокомиального менингита: коагулазонегативные стафилококки (*CoNSt*) (31,4%), *Acinetobacter baumannii* (18,6%) и *Klebsiella pneumonia* (17,1%). Выявлена зависимость ряда клинических характеристик и факторов риска нозокомиального менингита, в частности от характера выделенного патогена, что является абсолютно уникальным, не встречающимся в литературе, фактом. Менингиты, вызванные грамотрицательными бактериями, имели достоверную связь с развитием у пациентов инфекции области хирургического вмешательства и раневой ликвореи, в то время как при менингитах грамположительной этиологии достоверно чаще встречалось наружное вентрикулярное дренирование. Достоверно более высокий показатель летальности был получен в группе нозокомиальных менингитов, вызванных грамотрицательными возбудителями.

Анализ системных воспалительных маркеров выявил, что их повышение встречается у пациентов с инфекционными осложнениями других систем, не зависимо от наличия менингита. Поэтому увеличение количества лейкоцитов,

концентраций С-реактивного белка, прокальцитонина в крови не является критерием диагностики нозокомиального менингита. Появление гипонатриемии и гипертермии $\geq 38,0$ являются дополнительными критериями диагностики менингита.

При анализе основных параметров ликвора было показано, что: цитоз ликвора, концентрации глюкозы, лактата в ликворе, соотношение концентраций глюкозы в ликворе и крови могут служить основными критериями нозокомиального менингита. Для указанных выше критериев на основании сравнения интегральных распределений удалось определить новые референсные значения показателей, которые приведены в диссертации во 2 выводе.

С учетом отсутствия в большинстве работ ссылок на количественные значения параметров ликвора, этот вывод наиболее актуален для врачей-клиницистов.

Выявлены факторы, достоверно повышающие риск развития нозокомиального менингита: наружное вентрикулярное дренирование, раневая ликворея, реоперации, суммарная длительность пребывания в операционной ≥ 8 ч. При этом раневая ликворея сопряжена с наибольшим риском развития менингита, по сравнению с другими факторами риска. Все факторы риска развития нозокомиального менингита подробно анализированы в соответствующей главе, в конце которой в таблице сведены наблюдения относительно всех рассмотренных факторов риска, а на рисунке показано нарастание риска развития нозокомиального менингита в зависимости от фактора. Приведенные закономерности имеют важное значение для практической медицины, обуславливая значимость внедрения комплекса профилактических мер и их направленность на различных этапах ведения пациента.

Для разработки алгоритма диагностики была построена прогностическая модель «нозокомиальный менингит» по данным текущих лабораторных исследований, которая показала значимость выбранных предикторов для прогнозирования диагноза нозокомиального менингита в контексте построения систем поддержки принятия врачебных решений. Использование подобной

модели в клинической практике в настоящий момент является спорным.

Результаты по лечению нозокомиального менингита: являются по сути ретроспективными, без отдельного запланированного исследования по проведению антибактериальной терапии. Однако выполнен достаточно полный анализ эмпирической антибактериальной терапии, ее состава и длительности, а также последующей этиотропной терапии, основанной на данных эпидемиологической картины в ОРИТ на текущий момент.

Наиболее показательными маркерами эффективности антибактериальной терапии в представленном исследовании 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. Исследовались два режима проведения антибактериальной терапии: только системное применение антибиотиков, и комбинированное лечение с введением препаратов в ликвор. Причем группа с интратекальным введением антибиотиков значительно меньше, поэтому полноценные выводы по преимуществам того или иного режима антибактериальной терапии сделать трудно. В то же время медиана выживаемости пациентов по методу Каплана-Мейера при комбинированном лечении нозокомиального менингита с введением препаратов в ликвор была статистически несколько выше, чем при только системной терапии. Это может свидетельствовать об эффективности интравентрикулярного применения антибактериальных препаратов, что является крайне важным дополнением в выводе диссертации.

Глава 5 совсем небольшая, посвящена прогностическому моделированию диагноза «нозокомиальный менингит» по данным текущих лабораторных исследований. В ней показана значимость ряда предикторов, таких как концентрация натрия и лейкоцитов в крови, соотношение концентраций глюкозы в ликворе и крови, концентрация лактата для прогнозирования диагноза НМ в

контексте построения систем поддержки принятия врачебных решений. На мой взгляд главу размером в 3 страницы можно было объединить с предыдущими или вынести в приложение.

Глава 6 посвящена профилактике НМ в ОРИТ, где представлен ряд мер, направленных на профилактику НМ у пациентов, а именно алгоритм работы с вентрикулярными и люмбальными дренажами, изоляция пациентов групп риска и пациентов, выделяющих резистентные патогены, а также выполнение медперсоналом правил асептики и антисептики.

Ключевые разделы глав заканчиваются итогами, в которых суммируются и обобщаются полученные результаты.

В главе 7 «Дискуссия по проблеме НМ» проводится обсуждение критических моментов данной патологии и сравнение результатов проведенной исследовательской работы с опытом зарубежных авторов.

Представленные данные и их обсуждение логично приводят к заключению. Количество выводов, представленных в диссертации, соответствует числу поставленных задач. Задачи и выводы структурированы и строго соответствуют нумерации.

На основании выполненной работы сформулированы рекомендации, которые могут применяться в практическом здравоохранении для улучшения результатов комплексного лечения нейрохирургических 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

В целом работа правильно структурирована, написана хорошим литературным языком, легко читается. Помимо единичных пунктуационных и стилистических ошибок следует отметить следующее:

- вторая часть 3 выводы не является обязательной;
- инициалы не переносятся отдельно от фамилии;
- в названии глав нет точек, а также в подписях к рисункам и таблицам (при этом в некоторых названиях рисунков точки есть);
- в ряде сносок на литобзор нарушена последовательность нумерации ссылок;
- не все авторы в списке литературы расставлены по алфавиту.

Тем не менее, изложенные замечания имеют лишь место, не имея принципиального значения и нисколько не умаляя качества и значимости диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Курдюмовой Наталии Вячеславовны на тему «Нозокомиальные менингиты у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации: диагностика, профилактика и интенсивная терапия», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10. – «Нейрохирургия» и 3.1.12. – «Анестезиология и реаниматология», 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 N 335, от 02.08.2016 N 748, от

29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, от 20.03.2021 N 426, от 11.09.2021 N 1539, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751), а соискатель достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.10. – «Нейрохирургия» и 3.1.12. – «Анестезиология и реаниматология».

Доктор медицинских наук

(3.1.10. Нейрохирургия),

заведующий нейрохирургическим отделением

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Минздрава России

Григорьев Андрей Юрьевич

10.03.2022.

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных _____ / Григорьев А.Ю./

Подпись д.м.н. Григорьева А.Ю. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Минздрава России,

доктор медицинских наук

Дзеранова Л.К.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

117292, Российская Федерация, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11,

тел. +7 (499) 1243-58-32, E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru

<https://www.endocrincentr.ru/>