

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук Петровой Марины Владимировны 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 и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Актуальность темы выполненной работы

Нозокомиальный менингит является крайне серьезным, жизнеугрожающим осложнением, летальность при котором, несмотря на доступность новейших антибактериальных препаратов, достигает 70% (Gantz N.M., 2004; Kourbeti I.S., 2015; Tuon F.F., 2010). Популяция реанимационных пациентов является самой тяжелой, требующей использования инвазивных устройств и методик, имеющая различную степень органических дисфункций, нарушения иммунитета, многократные курсы предшествующей гормональной и антибактериальной терапии.

Основные проблемы изучения нозокомиального менингита заключаются в том, что достаточно сложно собрать группу пациентов с данной патологией, поскольку частота развития менингита у пациентов после плановых нейрохирургических вмешательств по данным литературы не высока: около 1,5-2,5% (Chen C., 2014; Kourbeti I. S., 2014). При этом результаты диагностики и лечения пациентов с менингитом в ОРИТ трудно проанализировать, так как масштабных исследований на данной категории больных мало, а в России практически нет. Возможно это связано с трудностями диагностики нозокомиального менингита у реанимационных пациентов, которые редко бывают в ясном сознании или вне состояния медикаментозной седации (Beer R., 2008, Vota D. P., 2005; Schade R. P., 2006). Кроме этого, при наличии нейрохирургической патологии порой бывает трудно своевременно диагностировать инфекционный процесс в ЦНС, поскольку удаление опухолей головного мозга, состояния после острой ЧМТ или внутричерепных кровоизлияний могут быть причиной изменений референтных значений

показателей периферической крови и ликвора (Ross D., 1988; Beer R., 2010; Luyt C-E, 2014; Schade R. P., 2006).

Принципы лечения нозокомиального менингита являются отдельным, крайне важным и дискуссионным аспектом. Антибактериальная терапия нозокомиального менингита представлена в современной литературе на уровне рекомендаций, базирующихся скорее на клиническом опыте, чем на основании контролируемых исследований (Tunkel A. R., 2004). Поэтому анализ тактики антибактериальной терапии является важным аспектом исследовательской работы.

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

Сбор данных был организован в рамках действующей в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России электронной медицинской карты, а также специально созданной страницы «Клинико-эпидемиологическое наблюдение», которая заполнялась ежедневно для всех пациентов, включённых в мониторинг. Всего за пятилетний период было обследовано 2140 пациентов, на основании системного анализа данных которых были сформулированы и обоснованы положения, выводы и рекомендации представленной работы. Значительное количество больных позволило проанализировать большой объем клинических и лабораторных данных.

В диссертационной работе представлен анализ молекулярно-генетических исследований (ПЦР ликвора). Проведен анализ современных методов нейровизуализации (МРТ головного мозга). Представленная выборка оказалась достаточной для проведения статистического анализа, в котором были использованы современные методы статистической обработки данных. В результате качественной статистической обработки данных и наглядному представлению результатов работы в тексте диссертации в виде таблиц и рисунков, 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 (коэффициент CSF/SGlu). 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 $\geq 38,0$ °C в качестве предикторов развития нозокомиального менингита. Данные критерии легли в основу клинического алгоритма 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 ≥ 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 определена 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 была разработана тактика эмпирической антибактериальной терапии, предусматривающая раннее начало не только при подтвержденном менингите, но и при подозрении на него.

При этом, строгим математическим расчетом были определены критерии эффективности антибактериальной терапии нозокомиального менингита и прогнозирования исхода. Такими критериями явились: 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 для диссертаций, защищаемых для получения степени доктора наук согласно требованиям ВАК; 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

Диссертационная работа изложена на 296 страницах и содержит введение, обзор литературы, характеристику клинического материала, методов сбора и исследования данных, 4 главы собственных исследований, главу с обсуждением результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список использованной литературы и 7 приложений. Приведенные в диссертации данные иллюстрированы 58 таблицами и 37 рисунками. Список литературы включает 273 источника (11 отечественных и 262

зарубежных).

Во введении автор представляет актуальность проблемы нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации, обосновывает цель и задачи диссертационного исследования.

«Обзор литературы» - посвящен истории развития проблемы нозокомиального менингита, его патофизиологии, патоморфологии, этиологии, анализу всех доступных факторов риска. Подробно представлены специфические и неспецифические методы лабораторной диагностики нозокомиальных менингитов, принципы антибактериальной терапии и антибиотикопрофилактики. Актуально дополнение литературного обзора сведениями о фармакологии антибактериальных препаратов в свете их проникновения через гематоэнцефалический барьер и обсуждением проблем антибиотикорезистентности. Обзор литературы написан грамотным русским языком, легко и с интересом читается.

Глава «Материалы и методы» посвящена описанию проспективного клинического исследования, лежащего в основе диссертации: критериям включения, организации сбора данных с описанием специально созданной для данной работы клинико-эпидемиологической базы. Для учета случаев нозокомиального менингита использовали стандартные определения случаев, разработанные Центрами по контролю и профилактике заболеваний, что принято в большинстве зарубежных работ. Для анализа факторов риска, критериев менингита и особенностей антибактериальной терапии были сформированы различные группы наблюдений, принцип формирования групп подробно представлен как в тексте раздела, так и в виде таблицы. Автор постаралась не упустить возможное влияние инфекционных заболеваний другой локализации на воспалительные маркеры крови и ликвора, для оценки которого формировались дополнительные группы.

Основной интерес представляют главы, посвященные результатам собственных исследований. Показано, что частота встречаемости нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации составила 8,4 (95% ДИ 6,8-10,0) на 100 пациентов, что

сопоставимо с литературными данными. При этом летальность в группе больных с нозокомиальными менингитами достаточно высокая: 28,9%. Установлены основные предикторы неблагоприятного исхода: старший возраст, выделение возбудителя из ликвора, более значимое снижение концентрации глюкозы в ликворе, высокие значения цитоза и концентрации СРБ в крови. Манифестация нозокомиального менингита сопровождалась отрицательной динамикой неврологического статуса почти у половины больных (47%).

В представленном исследовании этиология менингита установлена в 113 (62,8%) из 180 наблюдений. В подавляющем большинстве использовался бактериологический метод исследования ликвора. Дополнительно, у небольшой части больных ликвор исследован с использованием метода ПЦР в реальном времени, что объясняется проведением работы в 2010-2015 годах, когда данный метод анализа ликвора не являлся столь рутинным. Хотя сравнение этих двух методов было бы крайне интересным.

Три доминирующих возбудителя нозокомиального менингита за исследуемый период: коагулазонегативные стафилококки (*CoNST*) (31,4%), *Acinetobacter baumannii* (18,6%) и *Klebsiella pneumonia* (17,1%). Удалось установить интересные зависимости между этиологией менингита и некоторыми факторами: менингиты, вызванные грамотрицательными патогенами, 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. Нозокомиальные менингиты, вызванные грамотрицательными патогенами, характеризовались: более высоким цитозом ликвора, значимым потреблением глюкозы в ликворе, высокой концентрацией СРБ в крови, и более продолжительным высевом возбудителя из ликвора, по сравнению с менингитами, вызванными грамположительными патогенами. Достоверно более высокий показатель летальности был получен в группе нозокомиальных менингитов, вызванных грамотрицательными возбудителями. Крайне интересен и важен в практическом плане вывод по возможному источнику проникновения грамотрицательных

возбудителей в ликвор при развитии менингита у пациентов, находящихся на ИВЛ.

Среди возможных диагностических критериев развития нозокомиального менингита были анализированы воспалительные изменения крови, ликвора, температурная реакция и появление гипонатриемии. Анализ системных воспалительных маркеров выявил, что их повышение встречается у пациентов с инфекционными осложнениями других систем, независимо 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. Анализ цитоза ликвора, концентрации глюкозы, лактата в ликворе, соотношения концентраций глюкозы в ликворе к глюкозе в крови показал, что все они могут служить основными критериями нозокомиального менингита. Для указанных выше критериев на основании сравнения интегральных распределений удалось определить новые референсные значения показателей: 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 $< 0,45$. С учетом отсутствия в стандартах CDC количественных значений параметров ликвора, патогномоничных для развития менингита, этот вывод крайне важен для практикующих врачей.

К факторам, достоверно повышающим риск развития нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией в диссертационной работе отнесены, в первую очередь, хирургические факторы: наружное вентрикулярное дренирование, раневая ликворея, реоперации, суммарная длительность пребывания в операционной ≥ 8 часов. Выявлено, что раневая ликворея сопряжена с наибольшим риском развития менингита, по сравнению с другими факторами риска. Не было получено убедительных данных о влиянии на заболеваемость менингитами характера и тяжести нейрохирургической патологии, возраста, пола, сопутствующей соматической патологии (ее автор

косвенно оценивал с помощью индекса коморбидности (Charlson). Это говорит о превалирующем влиянии на заболеваемость менингитами именно хирургических факторов риска. Данный раздел диссертации заканчивается рисунком, отражающим нарастание риска развития нозокомиального менингита в зависимости от присоединения того или иного фактора. Минимальный риск несет в себе, по сути, плановое нейрохирургическое вмешательство, максимальный риск - сочетание у пациента наружного вентрикулярного дренирования и раневой ликвореи. Приведенные закономерности могут быть полезны при разработке комплекса профилактических мер в нейрохирургических отделениях и в ОРИТ.

Анализ принципов антибактериальной терапии нозокомиального менингита проводился ретроспективно. Выполнен анализ эмпирической антибактериальной терапии, ее состава и длительности, а также последующей этиотропной терапии, основанных на данных эпидемиологического мониторинга в ОРИТ. Структура стартовой антибактериальной терапии в половине случаев была представлена комбинацией карбапенемов (меропенема) и ванкомицина или линезолида. Меропенем также составлял основу целенаправленной терапии грамотрицательных патогенов в ликворе у 60,6% пациентов, причем в ряде наблюдений длительностью до 28 дней. Высокая частота встречаемости резистентных к карбапенемам штаммов *A. baumannii*, полученных из ликвора в данной работе, является всеобщей проблемой. Частично она решается за счет использования антибиотиков резерва: тигециклина, колистина. Другим вариантом терапии менингитов, вызванных грамотрицательными резистентными патогенами, является сочетание системной антибактериальной терапии с введением антибиотиков в ликвор, что проводилось у 38 пациентов (20,4%). Разработанный и внедренный в практику алгоритм лечения нозокомиального менингита представлен в приложении диссертации.

Контроль эффективности проводимой антибактериальной терапии, причем не только отсрочено, на основе исхода заболевания, а «на глазах», в виде динамики воспалительных изменений ликвора, системных воспалительных маркеров в крови и температурной реакции, является крайне интересной

задумкой. Сравнение проводилось в группе умерших и выживших пациентов с оценкой изменений указанных показателей с 1-й недели терапии к 4-й. Автору удалось доказать, что наиболее показательными маркерами эффективности антибактериальной терапии были: цитоз ликвора, температурная реакция и величина лейкоцитов в крови. Группа больных с интратекальным введением антибиотиков была значительно меньше, поэтому полноценные выводы по преимуществам того или иного режима антибактериальной терапии сделать трудно. Однако оценка выживаемости пациентов с менингитами по методу Каплана-Мейера при комбинированном лечении с введением препаратов в ликвор была статистически незначимо выше, чем при только системной терапии. Это позволило сделать вывод об эффективности интравентрикулярного (интратекального) применения антибактериальных препаратов, что является важным дополнением в выводе диссертации.

Отдельная глава в работе посвящена построению прогностической модели оценки вероятности развития нозокомиального менингита по данным текущих лабораторных исследований и ряда факторов риска. Результаты тестирования диагностической эффективности модели продемонстрировали чувствительность 78,3%, специфичность 78,8%, точность 78,6%, что является достаточно высокими показателями. Представленная модель показала значимость выбранных предикторов для прогнозирования диагноза нозокомиального менингита в контексте построения систем поддержки принятия врачебных решений.

Представленные главы и основные разделы глав заканчиваются итогами, в которых суммируются и обобщаются полученные результаты. В главе «Дискуссия по проблеме нозокомиального менингита» проводится обсуждение ключевых 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. На основании выполненной работы сформулированы практические рекомендации, которые могут применяться для улучшения результатов комплексного лечения нейрохирургических пациентов с

нозокомиальными менингитами. А разработанные формуляр антибиотиков для этиотропного лечения менингита и протоколы работы с пациентами с наличием наружного вентрикулярного (люмбального) дренажей могут служить образцом для создания подобных документов в других нейрохирургических стационарах и отделениях нейрореанимации.

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

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, 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 её автор, Курдюмова Н.В., достойна присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.10. Нейрохирургия, 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Доктор медицинских наук
(3.1.12. Анестезиология и реаниматология),
доцент, заместитель директора по
научно-клинической деятельности
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Федеральный научно-клинический
центр реаниматологии и реабилитологии»

09.03.2022.

Петрова Марина Владимировна



Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных _____ / Петрова М.В./

Подпись д.м.н. Петровой М.В. ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь
ФНКЦ РР,
кандидат медицинских наук

Лугинина Елена Владимировна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР)
141534, Российская Федерация, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, 777, тел. +7(495) 641-30-06, E-mail: fnkcrr@fnkcrr.ru
<https://fnkcrr.ru/>