

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Нагибиной Маргариты Васильевны о диссертационной работе Хасановой Людмилы Александровны «Клинико – функциональная характеристика периода реконвалесценции у больных вирусными и бактериальными менингитами», представленной в диссертационный совет 21.2.004.03 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность диссертационной работы определяется тем, ежегодно в мире регистрируется около 2,8 миллионов случаев менингита, преимущественно бактериальной и вирусной этиологии. Высокая летальность при менингитах, от 6 до 10%, риск развития инвалидизирующих осложнений, до 30%, приводящих к потере трудоспособности, являются актуальными проблемами современной медицины. По результатам многочисленных исследований, в периоде реконвалесценции бактериальных и вирусных менингитов ведущими неврологическими осложнениями являются нейросенсорная тугоухость, церебрастения, гидроцефалия, эписиндром, двигательные нарушения, вегетативные синдромы и зрительные расстройства. При этом в клинической картине преобладают общемозговые нарушения, требующие топической диагностики и контроля функциональной активности как стволовых и корковых отделов мозга, так и черепных нервов. У больных как вирусными, так и бактериальными менингитами ранний период восстановления центральной нервной системы длится около 3 месяцев в связи с чем возникает необходимость тщательного наблюдения за пациентами с целью своевременной диагностики и лечения возможных осложнений.

Диагностика осложнений менингитов преимущественно основана на рутинных клинических (таких как оценка неврологического статуса, осмотр офтальмолога, отоларинголога, жалобы пациента) и инструментальных (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, электроэнцефалография) методах исследования. Практически не применяются современные нейрососудистые (транскраниальная ультразвуковая диагностика), нейроофтальмологические (оптическая когерентная томография, периметрия) и нейрофункциональные (вызванные потенциалы) методы исследования. Указанные методы позволяют уточнить характер поражения нервной

системы в различные периоды заболевания, в том числе в ранний период реконвалесценции у больных менингитами.

Автором определено, что у больных вирусными и бактериальными менингитами в отдаленный период реконвалесценции с высокой частотой регистрировались различные неврологические осложнения с преобладанием церебрастенического синдрома.

В процессе исследования выявлены гемодинамические нарушения у всех больных энтеровирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции.

Определены изменения нейроофтальмологических показателей: морфометрических, периметрических, афферентации зрительного нерва у больных энтеровирусными и бактериальными менингококковыми менингитами.

Установлены изменения параметров акустических стволовых потенциалов больных вирусными и бактериальными менингитами.

Автором показаны корреляционные связи клинических синдромов в остром периоде с нейрососудистыми и морфометрическими изменениями в период реконвалесценции больных вирусными и бактериальными менингитами. А также нейровизуализационные данные острого периода с изменениями акустических стволовых вызванных потенциалов у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции.

Полученные диссертантом данные подчеркивают исключительно важное значение комплексной диагностики последствий вирусных и бактериальных менингитов с оценкой нейровизуализации головного мозга, параметров церебральной гемодинамики, результатов функционального обследования (акустических стволовых и зрительных вызванных потенциалов) и результатов офтальмологического исследования.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования состоит в том, что впервые изучены особенности гемодинамики в сосудах головного мозга у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции.

Исследованы офтальмологические изменения больных энтеровирусными и менингококковыми менингитами в период реконвалесценции с определением морфометрических (оптическая когерентная томография) и нейрофункциональных (периметрия, зрительные вызванные потенциалы, электроретинография) параметров зрительного нерва.

Изучена взаимосвязь морфометрического и нейрофункционального состояния зрительного нерва больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции.

Установлена зависимость параметров акустических стволовых вызванных потенциалов от органических изменений вещества головного мозга по данным РКТ и МРТ.

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

Обоснованность научных положений диссертационной работы определяется достаточным объемом исследуемого материала, высоким уровнем использования методов статистического анализа и обработки данных.

В диссертационной работе представлены данные анализа проспективного наблюдательного исследования, которое включало обследование 106 больных вирусными менингитами и 49 бактериальными менингитами. а также в течении 1-3 месяцев периода реконвалесценции. В порядке сравнительного анализа обследовали 20 условно здоровых человек не имеющие неврологическую, оториноларингологическую и окулярную патологию.

Автором проанализировано общеклиническое обследование в остром периоде больных, результаты обследования узких специалистов: окулиста, невролога, отоларинголога по показаниям, согласно поставленным целям и задачам: дважды заполнение визуально-аналоговой шкалы ВАШ (первый, 14 и последний день пребывания в стационаре). Проведено пациентам вирусными и бактериальными менингитами в течении 3-х месяцев после выписки из стационара (в период реконвалесценции), а также добровольцам, составляющим группу контроля, согласно целям и задачам проводилось однократное обследование ДЗН с помощью периметрии, ОКТ (с предварительным осмотром окулиста), зрительные вызванные потенциалы, электроретинография, транскраниальное триплексное сканирование артерий и вен головного мозга, акустические стволовые вызванные потенциалы.

Дизайн исследования выполнялся согласно рекомендациям STROBE для обсервационных проспективных открытых когортных исследований. Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлялась с помощью следующих методов статистического анализа: описательная (дескриптивная), индуктивная статистики, исследование зависимостей (корреляционный анализ с применением параметрических и непараметрических методов).

Выводы и рекомендации четко сформулированы, логичны, основываются на анализе литературных источников, результатах исследования.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Полученные диссертантом данные имеют очевидное практическое и научное значение. Практическая значимость работы заключается в обосновании необходимости проведения комплексного обследования в рамках диспансеризации с целью предупреждения формирования резидуальных явлений и своевременного лечения.

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; в практическую работу инфекционного отделения государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко».

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Материалы диссертационного исследования и его основные результаты неоднократно докладывались и обсуждались на российских конференциях с международным участием, конгрессах.

На основании собранных данных опубликовано 26 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией и 2 статьи в журналах SCOPUS для опубликования основных результатов диссертационного исследования. Основные положения работы представлены на: Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2015); VII Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема – вчера, сегодня, завтра» (Великий Новгород, 2016); Межкафедральном совещании совместно с кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России 20.05.2021 года, выписка из протокола №10.

Структура и содержание диссертации, ее завершенность и полнота изложения

Диссертация изложена на 194 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав, отражающих результаты собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 284 источника, из них 142 отечественных и 142 зарубежных авторов. Иллюстративный материал содержит 30 таблиц и 54 рисунка.

Во введении дано обоснование актуальности темы, указаны цель и задачи, научная новизна, научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, отражена апробация работы и её реализация в практической медицине.

В первой главе представлен подробный анализ отечественной и зарубежной литературы, что свидетельствует о достаточной информированности автора о современном состоянии вопроса. Изложены имеющиеся в литературе современные взгляды на основные клиничко-неврологические, офтальмологические, гемодинамические осложнения вирусных и бактериальных менингитов, а также нейрофункциональное состояние и нейровизуализация головного мозга при вирусных и бактериальных менингитах.

Обзор научных публикаций показал необходимость комплексной диагностики отдаленных последствий поражения центральной нервной системы у больных менингитами на основе изучения состояния сосудов головного мозга, нейроофтальмологических, нейрофункциональных и нейровизуализационных методов исследования головного мозга.

Во второй главе дана общая характеристика больных и методов исследования. В работе были использованы клинические, инструментальные данные 106 больных вирусными и 49 бактериальными менингитами в период реконвалесценции, находившихся на лечении в ГБУ РО «ОКБ им. Н.А. Семашко».

Диагноз устанавливался на основании жалоб больных, истории настоящего заболевания, анамнеза жизни, объективного исследования больного, данных дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования и в соответствии с рекомендациями Международной классификации болезней 10 пересмотра.

Всем исследуемым пациентам проводилось комплексное клиническое и инструментальное обследование с момента их поступления в инфекционное отделение ГБУ РО «ОКБ им. Н.А. Семашко». Оно включало клиническое наблюдение за больными с проведением нейровизуализации головного мозга в течение острого периода с последующим катamnестическим наблюдением в течение 1–3 месяцев.

Всем пациентам менингитами, а также добровольцам из контрольной группы после подписания добровольного информированного согласия, проводилось общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб, определение анамнеза заболевания, объективный осмотр. Верифицировались критерии включения и исключения.

Согласно цели и задачам исследования больные были разделены на 2 группы: в 1 группу вошли 106 больных вирусными менингитами, во 2-ю группу – 49 больных бактериальными менингитами. Статистическая обработка проводилась современными методами с применением параметрических методов оценки достоверности различий средних величин и корреляционного анализа.

Следовательно, использованные в диссертационной работе методы исследования адекватны цели и задачам работы. Объем и современность используемых методов

исследования позволили обеспечить необходимый научно - методический уровень диссертации.

В третьей главе приведены результаты клинико-инструментального обследования у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции. Даны примеры из клинических историй болезни и оценка результатов собственных исследований.

Диссертантом установлено, что у больных вирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции регистрировались различные осложнения с преобладанием церебрастенического синдрома (у 63,2% больных вирусными и у 77,6% бактериальными менингитами).

Автором диагностированы увеличения скоростных показателей и индекса сосудистого сопротивления у больных энтеровирусными и бактериальными менингитами в период реконвалесценции по данным транскраниального триплексного сканирования сосудов головного мозга в 100% случаев.

Представлены нейроофтальмологические показатели у больных энтеровирусными и менингококковыми менингитами в период реконвалесценции и их ухудшение по следующим параметрам:

- фоточувствительности (по данным периметрии), снижение у 90% энтеровирусными и у 80% больных менингококковыми менингитами;
- функции афферентации зрительного нерва по данным ЗВП и ЭРГ, нарушением у 45,5% и 54,6% энтеровирусными менингитами и у 75% и 87,5% больных бактериальными менингитами, соответственно;
- морфометрических показателей зрительного нерва (по данным оптической когерентной томографии), изменение у 90% больных энтеровирусными и 60% менингококковыми менингитами,

Проанализированы изменения параметров акустических стволовых вызванных потенциалов, которые характеризуются:

- нарушением проводимости на медуллопонтинном уровне у 16% больных энтеровирусными и 57,1% бактериальными менингитами;
- грубыми нарушениями слуха по периферическому типу у 21,4% больных пневмококковыми менингитами;

Автором отражены взаимосвязи клинических изменений острого периода с данными оптической когерентной томографии, транскраниального триплексного сканирования сосудов головного мозга и акустических стволовых вызванных потенциалов в период реконвалесценции по следующим параметрам:

- Определена прямая сильная корреляционная связь степени выраженности церебрастенического синдрома в остром периоде со степенью вазоспазма по данным

транскраниального триплексного сканирования сосудов в период реконвалесценции ($r=0,55$, $p<0,05$ и $r=0,78$, $p<0,01$) у больных энтеровирусными и бактериальными менингитами, соответственно. Так же выявлена корреляционная связь выраженности головных болей по 10-бальной визуально-аналоговой шкале в острый период со степенью вазоспазма по данным транскраниального триплексного сканирования сосудов в период реконвалесценции ($r= - 0,51$, $p<0,05$ и $r=0,63$, $p<0,05$ у больных энтеровирусными и бактериальными менингитами, соответственно).

- Застойные явления диска зрительного нерва в остром периоде были в прямой сильной корреляционной связи с морфометрическими параметрами оптической когерентной томографии в период реконвалесценции ($r=0,64$, $p<0,05$ и $r=0,65$, $p<0,01$ у больных энтеровирусными и менингококковыми менингитами соответственно).

- Нейровизуализация ликворных кист в остром периоде энтеровирусных менингитов коррелировала с нарушениями проводимости на медуллопонтинном уровне в период реконвалесценции по данным акустических стволовых вызванных потенциалов при энтеровирусных менингитах ($r=0,54$, $p<0,01$).

В главе «Заключение» автор проанализировал и обобщил собственные результаты исследований.

Выводы и рекомендации структурированы и логично следуют из поставленных цели и задач, основываются на полученных статистически значимых результатах диссертационного исследования.

Замечания и вопросы по содержанию работы

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Хасановой Л.А «Клинико – функциональная характеристика периода реконвалесценции у больных вирусными и бактериальными менингитами» нет.

Заключение

Диссертация «Клинико – функциональная характеристика периода реконвалесценции у больных вирусными и бактериальными менингитами» Хасановой Людмилы Александровны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение научной задачи, имеющей значение для развития инфекционных болезней.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности: 3.1.22 – «Инфекционные болезни», как области клинической медицины, изучающей этиологию, иммуногенез, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека. Результаты проведенного

