

Відгук

Офіційного опонента, доктора медичних наук, старшого наукового співробітника, Головного лікаря ТОВ «Центр сімейної медицини УЛДЦ» **Бобрової Ірини Анатоліївни** на дисертаційну роботу Борщова Сергія Петровича «Диференційна діагностика та комплексна інтенсивна терапія хворих на менінгоенцефаліти з використанням інтратекальних методів (клініко-експериментальне дослідження)» представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальностями 14.01.13 – інфекційні хвороби та 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія.

Актуальність проблеми.

Актуальність проблеми обумовлена широким розповсюдженням нейроінфекцій бактеріального і вірусного генезу. Серед нейроінфекцій особливу увагу слід приділяти менінгітам (М) і менінгоенцефалітам (МЕ). Актуальність вивчення бактеріальних та вірусних менінгітів і менінгоенцефалітів пов'язана з їх поширеністю, тяжкістю перебігу, високим відсотком ускладнень, залишкових явищ та летальності. Швидкість розгортання запального процесу у центральній нервовій системі потребує своєчасних діагностики та комплексного лікування.

Незважаючи на досягнення етіотропної терапії, проблема лікування тяжких форм нейроінфекцій не вирішена - смертність на менінгоенцефаліти залишається високою. Формується резистентність до багатьох антибіотиків, як наслідок їх неконтрольного застосування, що потребує пошуку нових методів терапії. Одним з перспективних методів в лікуванні хворих на нейроінфекції, зокрема на бактеріальні (гнійні) менінгіти та менінгоенцефаліти, є інтратекальна терапія. Тому **метою роботи** було зниження летальності хворих на менінгоенцефаліти різних клініко-нозологічних форм шляхом удосконалення диференційної діагностики та моніторингу ефективності лікування, розробки та впровадження інтратекальних методів в комплекс інтенсивної терапії.

Згідно мети поставлено 7 задач дослідження.

Зв'язок роботи з науковими проблемами, планами, темами.

Роботу виконано в рамках планових науково – дослідних тем “Оптимізація інтенсивної терапії хворих з вогнищевими ураженнями центральної нервової системи інфекційного генезу” (№ 0107V011484 державної реєстрації) та “Удосконалення інтенсивної терапії хворих з бактеріальними та вірусними мікст-нейроінфекціями” (№ 0114U000385 державної реєстрації).

Наукова новизна:

- визначено та розкрито нові патогенетичні аспекти щодо значення лікворологічних порушень у патогенезі різних клініко-нозологічних форм менінгоенцефалітів;

- вперше встановлено та обґрунтовано диференційно-діагностичне значення лікворного тиску в процесі надання медичної допомоги хворим на менінгоенцефаліти;

- розроблено та науково обґрунтовано доцільність застосування інтратекальної корекції ліквородинаміки при менінгоенцефалітах;

- вперше розроблено та науково доведено в експерименті та клінічній практиці ефективність та безпечність інтратекальних методів в комплексі інтенсивної терапії хворих на менінгоенцефаліти різного генезу;

- вперше досліджено в експерименті і клініці безпечність та ефективність інтратекального застосування: 1) кліндаміцину, 2) меропенему, 3) левофлоксацину, 4) рифаміцину.

Практичне значення:

- запропоновано Схему (Алгоритм) діагностичного пошуку при менінгоенцефалітах з використанням інтратекальних методів, що значно підвищує ефективність диференційної діагностики;

- удосконалено комплексну інтенсивну терапію хворих на менінгоенцефаліти за допомогою впровадження інтратекальних методів лікування, що дозволяє знизити летальність;

- впроваджено в практику науково обґрунтовані нові підходи до комплексної інтенсивної терапії хворих на менінгоенцефаліти із застосуванням інтратекальних методів, в залежності від характеру ураження нервової системи, для зменшення летальності, кількості ускладнень та медикаментозного навантаження.

Обсяг та структура дисертації.

Дисертація викладена на 278 сторінках і складається з: вступу, огляду літератури, 8 розділів власних спостережень (включають матеріали і методи дослідження), заключної частини, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, що містить 482 джерела. Робота ілюстрована 47 таблицями і 63 рисунками.

У **вступі** мета і завдання дослідження сформульовані чітко і конкретно.

В **«Огляді літератури» (розділ 1)** представлені сучасні уявлення про етіологію, патогенез розвитку, перебіг та лікування менінгоенцефалітів. Розділ складається з 4 підрозділів написаний ретельно.

Багато уваги приділено лікуванню менінгоенцефалітів. Особливу увагу дисертант присвятив дискусійним питанням їх терапії, зокрема висвітлені різні точки зору щодо необхідності та ефективності застосування діуретиків, кортикостероїдних гормонів та стартової антибіотикотерапії при бактеріальних менінгоенцефалітах. Автором розглянуті пропозиції, які зустрічаються в науковій літературі стосовно допоміжних фармакологічних засобів, ефективність яких остаточно не доведена.

Цікавим є підрозділ «Інтратекальні методи терапії при лікуванні нейроінфекцій та в інших галузях медицини», в якому висвітлені методи фільтрації і сорбції спинномозкової рідини, історія інтратекального застосування

місцевих анестетиків. Однак, слід зауважити, що огляд літератури займає 45 сторінок і з них тільки 5 сторінок присвячено саме інтратекальним методам терапії.

На мою думку, огляд літератури можна скоротити, особливо частину, що не стосується інтратекальних методів.

Розділ 2 Матеріали і методи дослідження

В підрозділі 2.1 наведена загальна характеристика хворих з нейроінфекціями, які лікувались у відділі інтенсивної терапії та детоксикації ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», де працює дисертант. За період 2006-2015 рр. обстежено значну кількість хворих - 1379. На підставі аналізу летальності, до групи дослідження автором включено найбільш тяжку та складну категорію пацієнтів – хворих на менінгоенцефаліти. Таким чином, клінічну частину роботи було проведено під час лікування 306 пацієнтів з менінгоенцефалітами різної етіології – бактеріальними, туберкульозними, криптококовими, вірусними, токсоплазмозними.

При проведенні диференційної діагностики між інфекційною та пухлинною патологією ЦНС, у хворих з вогнищевими ураженнями головного мозку, додатково, до дослідження було включено 18 хворих з онкопатологією.

У підрозділі 2.2 обґрунтовано вибір групи контролю та наведено загальну характеристику пацієнтів, що були до неї включені.

У підрозділі 2.3 описані методи, які застосовувались при проведенні дослідження та упродовж лікування пацієнтів, в тому числі для підтвердження етіології захворювання, зокрема ПЛР, ІФА, бактеріологічні, бактеріоскопічні.

При обстеженні 306 хворих визначено диференційно-діагностичне значення рівню лікворного тиску, що має вагомое практичне значення.

Ретельно описана методика визначення лікворного тиску з використанням удосконаленого автором пристрою для його вимірювання.

Наведено методи інтратекальної корекції лікворної гіпертензії, що застосовано в дослідженні, в тому числі описано пристрій для виведення ліквору та багаторазового введення лікарських речовин у спинномозковий канал на який дисертантом отримано патент України на корисну модель.

Далі наведені методи по дослідженню концентрації в лікворі меропенему, кліндаміцину, левофлоксацину та фізико-хімічні властивості діючих речовин.

Дослідження концентрації антибактеріальних препаратів у лікворі проведено у 31 пацієнта методом обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії з ультрафіолетовим детектуванням.

В підрозділі 2.4 дисертантом наведено матеріально-методологічне забезпечення експериментального дослідження безпечності (токсичності) інтратекальної антибіотикотерапії. Ретельно описано групи щурів, методи проведення досліджень, у тому числі методика імплантації канюлі у третій шлуночок головного мозку тварин. В дослідженні задіяні 4 групи по 6 щурів із інтратекальним застосуванням меропенему з дексаметазоном, кліндаміцину з дексаметазоном, левофлоксацину з дексаметазоном, рифаміцину з

дексаметазоном та одна контрольна група (6 щурів), в якій тваринам інтратекально вводили фізіологічний розчин NaCl. Експеримент тривав 6 діб, упродовж яких тричі вводили інтрацеребровентрикулярно (інтратекально) відповідні препарати та визначали низку показників, у тому числі під час другого уведення препаратів (до та після інфузії) проводили реєстрацію ЧСС, ЧД та ЕКГ. В кінці експерименту проводили лабораторні дослідження крові та гістологічні дослідження тканин головного та спинного мозку, печінки та нирок щурів. Наприкінці розділу дисертант наводить статистичні методи, що були застосовані під час аналізу отриманих даних.

Слід зауважити, що контингент хворих дуже неоднорідний за етіологією менінгоенцефалітів (МЕ), що призводить до подрібнення груп з ускладненням їх статистичної обробки. Крім того, не відокремлені моноінфекції та ко-інфекції – МЕ на тлі СНІДу.

Між тим, використані автором методи - ІФА та ПЛР-дослідження крові і ліквору, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія – на сьогодні є найбільш сучасними та інформативними, а експеримент зі щурами взагалі вражає і є дуже цінним. Під час експерименту застосовані клініко-інструментальні та глибокі морфологічні дослідження.

Розділ 3 присвячений диференційній діагностиці новоутворень нервової системи у 29 хворих з нейроінфекціями та пухлинними головного мозку.

Цей розділ з першого погляду не вкладається в тему дисертації, але питання диференційної діагностики нейроінфекцій та пухлин головного мозку постійно виникають в професійній діяльності інфекціоністів, невропатологів і нейрохірургів, тому даний розділ є доцільним. Розділ обґрунтований цікавими клінічними випадками з практики автора, які документовані світлинами КТ та МРТ.

Дисертантом доведено, що при вогнищевих ураженнях головного мозку доцільно визначення патогенів в крові і обов'язково в лікворі, що має особливе, іноді вирішальне значення.

Отриманні дані дозволили обґрунтувати та запропонувати схему (Алгоритм) диференційно-діагностичного пошуку при новоутвореннях головного мозку.

В розділі 4 розглянуто порушення ліквородинаміки при менінгоенцефалітах та встановлено діагностичне значення лікворного тиску. Дисертант досліджував ліквородинаміку при вірусних, бактеріальних, туберкульозних, токсоплазмозних та грибкових менінгоенцефалітах різної етіології і достовірно встановив, що стійкий (упродовж понад 10 діб від початку хвороби) лікворогіпертензивний синдром у хворих на серозний менінгоенцефаліт спостерігається при туберкульозному та криптококовому ураженні і практично виключає вірусну етіологію процесу. Таким чином доведено диференційно-діагностичне значення вимірювання лікворного тиску.

В розділі 5 описана інтратекальна корекція лікворної гіпертензії. Тут наведені дані про 6 померлих хворих з бактеріальними неспецифічними менінгоенцефалітами та про хворих, у яких не вдалося нормалізувати стійке

підвищення лікворного тиску. Ці обставини надихнули автора винайти пристрій для виведення спинномозкової рідини, у якому вся система знаходиться під шкірою, що запобігає розвитку запалення внаслідок суперінфекції. Встановлення пристрою дозволило проводити постійне дренивання ліквору на протязі до 30 діб.

На основі проведених досліджень автор рекомендує підходити до призначення інтратекальних методів зниження лікворного тиску залежно від етіології захворювання. Так при вірусних менінгоенцефалітах у 16,67 % випадків це призводить до гіпотензії і тому недоцільно, при церебральному токсоплазмозі достатньо методу повторних пункцій, теж саме при бактеріальних неспецифічних менінгоенцефалітах. Наведена схема вибору інтратекального методу корекції лікворної гіпертензії залежно від етіології процесу.

В разі відсутності стійкої нормалізації лікворного тиску протягом понад 20 діб доцільно застосування пристрою для виведення спинномозкової рідини та багаторазового введення лікарських речовин у спинномозковий канал людини.

В розділі 6 висвітлено експериментальне дослідження безпечності (токсичності) інтратекального застосування антибіотиків.

В експерименті на щурах визначалась токсичність меропенему, кліндаміцину, левофлоксацину, рифаміцину. Всі препарати вивчались по єдиній схемі, згідно методики, що описана у розділі другому дисертаційної роботи.

Відзначено, що короткочасна подразнююча дія, до 15 хвилин кожного разу після інтратекального введення меропенему, та до 5 хвилин, після інтратекального введення левофлоксацину, проявлялась підвищенням рухової активності щурів і частоти дихання. При дослідженні кліндаміцину та рифаміцину подразнюючої дії, при інтратекальному введенні препаратів, не відзначено.

В розділі наведені таблиці з показниками ЧСС, ЧД та ЕКГ під час другого інтратекального введення препаратів з дексаметазоном. Дослідження біохімічних показників та гематологічних встановило, що інтратекальне введення використаних в експерименті антибіотиків з дексаметазоном не впливає на вказані показники. За час проведення експерименту (6 діб) не спостерігалось жодного випадку загибелі тварин.

Автор приходить до слушного висновку, що меропенем, або кліндаміцин, або левофлоксацин, або рифаміцин при інтратекальному способі введення з дексаметазоном не спричиняють загальнотоксичного впливу.

Цінним в роботі є те, що проведені масштабні морфологічні дослідження органів щурів після інтратекального введення антибіотиків (супроводжуються демонстративними малюнками). Проведені гістологічні дослідження доводять відсутність специфічного впливу або більш виразного неспецифічного впливу на клітини і тканини головного та спинного мозку, печінки та нирок щурів при інтратекальному введенні препаратів меропенем, кліндаміцин, левофлоксацин, рифаміцин в поєднанні з дексаметазоном у відповідних дозах в порівнянні з введенням фізіологічного розчину і обґрунтовують безпечність проведення інтратекальної антибіотикотерапії хворих на бактеріальні менінгоенцефаліти.

В розділі 7 проводилось вимірювання концентрації антибіотиків в лікворі після інтратекального введення, яка в усіх випадках перевищувала попередній рівень препарату, той, що був до інтратекального введення.

Встановлено, що концентрація розчину меропенему при інтратекальному введенні не повинна перевищувати 10 мг/мл, тоді не буде подразнюючої дії з боку вегетативної та соматичної нервової системи.

Автор визначає ряд принципових положень:

1. Інтратекальне введення меропенему або кліндаміцину або левофлоксацину з дексаметазоном у запропонованих дозах сприяє статистично значущому підвищенню концентрації відповідних препаратів в лікворі що найменш впродовж доби після введення.

2. При призначенні меропенему, або кліндаміцину, або левофлоксацину для лікування менінгоенцефалітів, що викликані чутливими до препаратів мікроорганізмами (і при проведенні емпіричної терапії МЕ), слід доповнювати традиційне внутрішньовенне введення препарату інтратекальним в поєднанні з дексаметазоном у запропонованих дозах.

В розділі 8 дисертантом доведено позитивний ефект методу санації ліквору фізіологічним розчином при бактеріальних менінгоенцефалітах. Автором розроблено, та втілено в життя методику, що включає люмбальну пункцію з інтратекальним введенням за раз 10-20 мл підігрітого фізіологічного розчину та виведенням аналогічного об'єму ліквору. За одну маніпуляцію загальний обсяг використаного фізрозчину становить 100-150 мл.

У хворих відзначалась тенденція до підвищення рівню свідомості, статистично значущо знижувався рівень цитозу та білку у лікворі, побічних дій методу не спостерігалось.

В розділі 9 дисертантом проаналізовано весь комплекс розроблених та обґрунтованих інтратекальних методів інтенсивної терапії у хворих на бактеріальні неспецифічні менінгоенцефаліти в порівнянні зі стандартними методами інтенсивної терапії.

Цінним є експеримент.

Всі методи діагностики і лікування, запропоновані та обґрунтовані автором в дисертаційній роботі, доступні, впровадженні в практику, але вимагають високої кваліфікації лікаря при їх проведенні, на що неодноразово вказує дисертант.

У розділі «Узагальнення результатів досліджень» автор з залученням вітчизняних і закордонних джерел узагальнює та аналізує власні спостереження. Розділ написаний цікаво, показує гарну підготовку автора, його високу ерудицію.

Висновки в короткій і чіткій формі відбивають результати проведених досліджень, новизну і практичну значущість отриманих результатів. Практична значимість роботи складається з визначення комплексу показників, що свідчать про необхідність застосування в діагностиці і інтенсивній терапії хворих на менінгоенцефаліти вимірювання лікворного тиску, запропонованих автором методів корекції ліквородинаміки в залежності від етіології захворювання, в

тому числі розробленого дисертантом пристрою. Здобувачем доведено необхідність та ефективність включення комплексу інтратекальних методів до складу інтенсивної терапії хворих на менінгоенцефаліти.

На мою думку, деякі висновки (№8 и №9) та практичні рекомендації (№1-2 та №7-8) можна об'єднати.

Дисертація написана гарною українською мовою, практично без помилок, оздоблена двома демонстративними клінічними прикладами з власної практики автора.

Таким чином мета роботи досягнута, а головні питання, які підлягали вирішенню, розкриті в повному обсязі. Всі положення і висновки дисертації аргументовані, відповідають результатам проведених автором досліджень, викладені чітко, конкретно.

Автореферат повністю висвітлює зміст дисертаційного дослідження та повторює текст дисертації у скороченому вигляді.

Апробація і впровадження результатів роботи.

Матеріали дисертації були повідомлені на низці науково-практичних конференцій, пленумах Асоціації інфекціоністів України, VII з'їзді інфекціоністів України (Вінниця, 2010), першому конгресі євро-азійського товариства по інфекційним хворобам (Санкт-Петербург, 2010), II міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я» (Київ, 2013), IV міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2015) та інших професійних симпозіумах і конгресах.

Тема дисертаційної роботи була затверджена на засіданні Республіканської Проблемної комісії з фаху «Анестезіологія та інтенсивна терапія» МОЗ та АМН України від 6 квітня 2012р., та на засіданні Республіканської Проблемної комісії з фаху «Інфекційні хвороби» МОЗ та АМН України від 19 квітня 2011р.

Результати цього дослідження були впроваджені у клініках ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України», ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України», ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», Клінічній лікарні «Феофанія» ДУС. Матеріали дисертаційної роботи використовуються в навчанні клінічних ординаторів і лікарів, що навчаються на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика.

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 39 робіт. У тому числі: 26 статей (5 одноосібно) у наукових фахових виданнях затверджених наказом МОН України (з них 9 у виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз), 13 – у тезах матеріалів конференцій, отримано 7 посвідчень на раціоналізаторську пропозицію, 1 патент України на корисну модель.

Після проведення рецензування виникли запитання в порядку дискусії:

1. Чому автором не розглянуто результати інтенсивної терапії пацієнтів з інтратекральним застосуванням антибактеріальних препаратів окремо по кожному препарату?
2. Чому окремо не розглянуто результати інтратекальної терапії при лікування ВІЛ - інфікованих хворих, адже, як відомо, ця категорія пацієнтів має особливості перебігу інфекційних захворювань, у тому числі менінгоенцефалітів?

ЗАУВАЖЕННЯ ДО ДИСЕРТАЦІЇ

В дисертації та авторефераті зустрічаються окремі стилістичні помилки, що не знижують наукового та практичного значення роботи, але потребують виправлення, зокрема застосовано вираз «на протязі» лікування, хвороби тощо, коли літературно вірним є вираз «впродовж».

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота С.П.Борщова «Диференційна діагностика та комплексна інтенсивна терапія хворих на менінгоенцефаліти з використанням інтратекральних методів (клініко-експериментальне дослідження)», що подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є закінченим науковим дослідженням, присвячена актуальній проблемі інтенсивної терапії інфекційних хвороб, яка відкриває новий напрямок діагностики та інтенсивної терапії менінгоенцефалітів.

За об'ємом та рівнем проведених досліджень, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Борщова Сергія Петровича «Диференційна діагностика та комплексна інтенсивна терапія хворих на менінгоенцефаліти з використанням інтратекральних методів (клініко-експериментальне дослідження)» вимогам пп. 9, 10 Постанови Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами внесеними згідно з Постановою КМ України № 656 від 19.08.2015 р.) «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальностями: 14.01.13 – інфекційні хвороби та 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія.

Офіційний опонент
доктор медичних наук,
старший науковий співробітник, головний лікар
ТОВ «Центр сімейної медицини УЛДЦ»,

Боброва І. А.



Сідніс Боброва
Зареєстровано