

**федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«Кемеровский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации**

**ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России**

650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а  
тел./факс (8-3842) – 734856  
e-mail: kemsma@kemsma.ru  
ИНН 4206007720, КПП 420501001  
ОКПО 01963077, ОГРН 1024200713514

“    ” \_\_\_\_\_ 2018 г. № \_\_\_\_\_  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Субботина Анатолия Васильевича диссертацию Сумливой Ольги  
Николаевны «Патогенетическое участие серотониновой системы в  
процессах воспаления при клещевых нейроинфекциях (клещевой  
энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз», представленной на  
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям  
14.01.11 – «Нервные болезни» и 14.01.09 – «Инфекционные болезни»  
(медицинские науки)**

### **Актуальность темы исследования**

История изучения клещевого энцефалита насчитывает более 80 лет, иксодового клещевого боррелиоза - более 35 лет, но интерес к исследованию этих инфекций сохраняется вследствие их широкого распространения, часто тяжелого течения, возможности формирования резидуальных проявлений и хронических форм. Несмотря на большое количество исследований клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза детальное изучение патогенеза, диагностики и профилактики этих инфекций остается не исследованной роль серотонинергической системы, отсутствуют данные о ее состоянии в остром периоде и в периоде ранней реконвалесценции, взаимосвязи ряда показателей иммунного воспаления, серотонина и

психоэмоционального состояния у этих пациентов. Не решены вопросы прогнозирования исходов заболевания, диагностики и патогенетической терапии остаточных явлений в периоде реконвалесценции.

Диссертационная работа Сумлиной Ольги Николаевны посвящена изучению клинико-патогенетического и прогностического значения показателей серотониновой системы и воспаления у больных клещевым энцефалитом и иксодовым клещевым боррелиозом. Уточнение прогностической значимости изучаемых маркеров является перспективным направлением современных исследований, что может способствовать разработке новых патогенетических подходов к лечению, учитывающих необходимость оптимизации терапии для коррекции выявленных нарушений серотониновой системы, что в свою очередь может привести к более быстрому восстановлению пациентов.

**Цель исследования** – изучение гуморального звена серотонинергической системы, показателей воспаления, психоэмоционального статуса и их взаимосвязи при клещевых нейроинфекциях (клещевой энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз), а также разработка восстановительной терапии в период ранней реконвалесценции, что и легло в основу данного исследования. Для достижения цели диссертационной работы автором сформулированы 7 задач, которые имеют направленность, соответствующие специальностям 14.01.11 – нервные болезни и 14.01.09 – инфекционные болезни и соответствуют цели исследования.

Таким образом, изучение рассматриваемой темы исследования представляет очевидный интерес и несомненную актуальность как для науки, так и для практического здравоохранения.

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

Диссертационная работа Сумливой О.Н. представляет собой законченный научно-исследовательский труд. Обоснованность, достоверность и объективность научных положений и выводов доказывается достаточным объемом проведенных исследований, адекватностью методологических подходов и применением современных методов статистической обработки результатов в соответствии с современными рекомендациями. Статистические данные математически обработаны, результаты представлены в виде рисунков и таблиц.

Автором проведено изучение показателей психоэмоционального статуса, астении, субъективных характеристик сна и вегетативных расстройств с использованием специальных методик тестирования, гуморального звена серотонинергической системы, показателей воспаления у 140 больных клещевым энцефалитом и иксодовым клещевым боррелиозом, которые находились на лечении в ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» в 2011-2014 гг. Использовались адекватные современные клинические диагностические тесты и методы лабораторной диагностики. Методология, дизайн соответствуют поставленным задачам и позволяют сделать научно обоснованные выводы. Критерии отбора пациентов и методы исследования репрезентативны для решения поставленных цели и задач диссертационного исследования. Исследуемые группы пациентов рандомизированы и сопоставимы по полу, возрасту, особенностям преморбидного фона, срокам поступления в стационар.

Кроме традиционных клинико-лабораторных и инструментальных методов, в работе использованы высокочувствительные, адекватные поставленным задачам, методы исследования – иммунологические, основанные на определении количественных характеристик изучаемых факторов воспаления и серотонинергической системы. Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов подтверждены программой

исследования, сформулированной на основе принципов доказательной медицины. Применение стандартных статистических методов анализа полученных результатов соответствует поставленным задачам.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна диссертационного исследования и полученных результатов не вызывает сомнения. Научная новизна заключается в том, что были установлены новые данные, позволяющие уточнить патогенетические особенности клещевых нейроинфекций. В работе впервые получены результаты изучения патогенетической роли серотониновой системы в процессах воспаления при клещевом энцефалите и иксодовом клещевом боррелиозе. Определено, что при клещевом энцефалите отмечается дефицитарность серотонинергической системы в виде снижения уровней серотонина в тромбоцитах крови, сыворотке крови и ликворе в период разгара инфекции и в период ранней реконвалесценции. Впервые продемонстрировано, что в период разгара клещевого энцефалита снижение количественного содержания серотонина в сыворотке крови больных сопряжено с активностью воспалительного процесса и коррелирует с гипертермией, повышением цитоза и белка в ликворе, увеличением концентрации провоспалительных цитокинов альфа-ФНО, ИЛ-6, высокочувствительного СРБ в крови и ликворе и уменьшением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови.

Впервые доказано, что при паралитических формах клещевого энцефалита дефицит серотонина в тромбоцитах, сыворотке крови и ликворе, активность цитокинов альфа-ФНО, ИЛ-6, уровень высокочувствительного СРБ значительно выше, чем при непаралитических. На основании результатов исследования определено, что уровень тромбоцитарного серотонина у больных в остром периоде клещевого энцефалита может выступать прогностическим показателем формирования тяжелых паралитических форм инфекции и двухволнового течения заболевания (патент на изобретение № 2474819 от 10.02.2013, патент на изобретение №2486514 от 27.06.2013).

Впервые получены данные, свидетельствующие о том, что паралитические формы КЭ с высокой активностью воспалительного процесса характеризуются увеличением концентрации НСЕ в ликворе и снижением количественного содержания серотонина в ликворе. На основании выявления различий показателей серотонина в ликворе у больных с паралитическими и непаралитическими формами клещевого энцефалита впервые доказана возможность применения данного показателя для прогнозирования тяжелых паралитических форм инфекции (патент на изобретение №2622016 от 08.06.2017).

При клещевом энцефалите впервые установлена отрицательная корреляционная зависимость серотонина сыворотки крови с уровнем депрессии по госпитальной шкале, тромбоцитарного серотонина со степенью реактивной тревожности, пониженной активности и снижения мотивации по шкале астении, что подтверждает участие медиатора в развитии астенических и психоэмоциональных проявлений на фоне инфекционного процесса.

Впервые определено снижение уровня тромбоцитарного серотонина у больных иксодовым клещевым боррелиозом в остром периоде инфекции, сохраняющееся в периоде ранней реконвалесценции. При клещевом боррелиозе серотонин сыворотки имеет отрицательную корреляционную связь с уровнем реактивной тревожности, тромбоцитарная фракция также обратно коррелирует с реактивной тревогой, степенью понижения мотивации пациентов.

На основании полученных результатов автором разработана реабилитационная терапия в период ранней реконвалесценции клещевых нейроинфекций для коррекции астенического и психовегетативного синдромов.

Указанные обстоятельства позволили О.Н. Сумливой определить неизвестные ранее показатели изменения гуморального звена серотонинергической системы и связь их с факторами психоэмоционального состояния и показателями воспаления.

Важным научным достижением работы явилось создание научно обоснованной концепции, согласно которой независимо от вида возбудителя в

остром периоде вирусного клещевого энцефалита и клещевого иксодового боррелиоза серотониновая система активно включается в саногенетические защитные процессы при воспалении и истощается, что подтверждается прямой корреляционной зависимостью с интерлейкином-10, титром антител к вирусу клещевого энцефалита и отрицательной связью с неспецифическими маркерами воспаления в крови и ликворе. В результате дисбаланса иммунонейромедиаторных процессов нарастает дефицитарность серотонинергической системы, снижается иммунологическая реактивность и титр защитных антител, нарушаются адаптивные механизмы нервной системы, что способствует тяжелому и двухволновому течению заболевания, развитию паралитических форм при клещевом энцефалите и позволяет использовать показатель серотонина в тромбоцитах крови в клиническом дебюте заболевания как прогностический критерий течения болезни. Наряду с этим снижение активности серотонинергической системы в остром периоде клещевых нейроинфекций приводит к дисфункции интегративных влияний лимбико-ретикулярного комплекса, способствует формированию выраженных астенических, психоэмоциональных клинических проявлений, существенно ухудшающих прогноз заболевания, качество жизни больных и определяет в качестве патогенетической терапии в период реконвалесценции применение адамантилбромфениламина.

Совокупность полученных данных позволили автору доказать патогенетическое обоснование и эффективность включения в комплекс терапии реконвалесцентом клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза препарата адамантилбромфениламин. Материалы проведенного исследования, практические рекомендации и выводы, сделанные автором, могут быть рекомендованы к внедрению в практику лечебно-профилактических учреждений инфекционного и неврологического профилей, подлежат изучению в медицинских ВУЗах и системе непрерывного медицинского образования.

Таким образом, принимая во внимание полученные научно обоснованные результаты, можно констатировать, что диссертант решил важную научную

проблему по патогенетическому участию серотониновой системы в процессах воспаления и клинических проявлениях при клещевых нейроинфекциях, вопросах прогнозирования течения клещевого энцефалита, оптимизации терапии в реконвалесцентный период. Исходя из указанного, можно утверждать, что тема диссертационной работы О.Н. Сумлиной является актуальной, полученные результаты представляются значимыми для науки и практического здравоохранения. Исследование посвящено нервным и инфекционным болезням, а результаты ориентированы на теорию и клиническую практику.

### **Практическая значимость проведенного исследования**

Практическая значимость исследования не вызывает сомнений. Обоснована необходимость проведения тестирования психоэмоциональных показателей в периоды разгара и реконвалесценции для объективизации клинических данных.

Предложен метод прогнозирования развития очаговых форм в остром периоде клещевого энцефалита (патент на изобретение №2474819 от 10.02.2013). Выявлен способ прогнозирования развития двухволнового течения клещевого энцефалита (патент на изобретение №2486514 от 27.06.2013). Предложен способ прогнозирования развития тяжелого поражения головного мозга при клещевом энцефалите (патент на изобретение №2622016 от 08.06.2017). Исследование концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе, сопряженное с развитием паралитических форм клещевого энцефалита, определяет степень повреждения нервной системы, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера и может использоваться при диагностике и прогнозировании исходов клещевого энцефалита.

Обоснована целесообразность включения в терапию раннего периода реконвалесценции пациентов с клещевым энцефалитом и иксодовым клещевым боррелиозом препарата адамантилбромфениламин для купирования астенического синдрома. Аргументировано, что организация школы пациентов после перенесенных клещевых нейроинфекций способствует повышению их

приверженности к проведению комплексной индивидуальной программы реабилитации и мотивации на соблюдение здорового образа жизни.

Научные положения, выводы и практические рекомендации конкретны и логично вытекают из результатов проведенного исследования, научно обоснованы, статистически достоверны, аргументированы, проиллюстрированы клиническими примерами, отражают суть исследования и удовлетворяют современным требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

### **Личный вклад автора в разработку научной задачи и репрезентативность эмпирического материала**

Личный вклад автора заключается в организации всех этапов исследования, отборе больных, работе с медицинской документацией. Автор лично проводила тестирование психоэмоционального статуса, астении у пациентов с клещевыми нейроинфекциями. Автором был проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, выполнен статистический анализ, интерпретация и изложение полученных данных, формулировка научной концепции, выводов и практических рекомендаций. Благодаря проведенному анализу полученных результатов, диссертант профессионально обобщила данные научной литературы современных отечественных и зарубежных исследователей по указанной проблеме, обосновала теоретическую базу работы, представила новые подходы к раскрытию важных сторон патогенеза клещевых нейроинфекций. Определила способы прогнозирования тяжелых форм и двухволнового течения клещевого энцефалита. Разработала научную концепцию патогенетического участия серотониновой системы в процессах воспаления при клещевых нейроинфекциях, обосновала клиническую эффективность лечения препаратом адамантилбромфениламин в ранний период реконвалесценции.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные при выполнении данного исследования результаты опубликованы в учебно-методических пособиях для неврологов,



инфекционистов, терапевтов, врачей общей практики «Постинфекционная астения у реконвалесцентов клещевых нейроинфекций (клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз): диагностика и лечение» (Пермь, 2016) и «Организация школы здоровья для реконвалесцентов клещевых нейроинфекций (клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз)» (Пермь, 2017). Способы прогнозирования развития очаговых форм КЭ и формирования двухволнового течения КЭ применяются в работе ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», ГБУЗ «Областная клиническая больница №3» г. Челябинска. На базе ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» организована школа здоровья для реконвалесцентов клещевых нейроинфекций. Методика лечения больных с астеническим синдромом внедрена в работу ГБУЗ ПК «Городская больница г. Соликамска».

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах инфекционных болезней и неврологии имени В.П. Первушина ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, на кафедре нервных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», а также в лекционном курсе и практических занятиях с курсантами факультета усовершенствования врачей кафедры инфекционных болезней Пермского государственного медицинского университета.

### **Оценка содержания работы**

Диссертационная работа Сумливой О.Н. заслуживает положительной оценки. Текст изложен на 290 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка использованной литературы. Список использованной литературы включает 325 источников, в том числе 216 отечественных и 109 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 38 таблицами, 78 рисунками и 7 выписками из историй болезни.

## **Публикации основных результатов диссертации**

Основные результаты диссертации представлены в 51 научной работе, из них 20 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций. В публикациях диссертант подробно излагает результаты, выводы и практические рекомендации. Оформление и содержание автореферата полностью соответствует структуре и содержанию диссертационной работы.

## **Критические замечания**

Оценивая работу в целом положительно, нельзя не остановиться на некоторых не совсем понятных, но в то же время важных для оценки работы моментах и задать несколько вопросов:

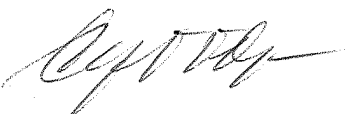
1. В разделе о научной новизне отмечена роль серотониновой системы в некоторых проявлениях клещевых нейроинфекций. Какие проявления Вы имеете в виду?
2. Как Вы объясняете механизм однонаправленных изменений уровня серотонина в тромбоцитах и сыворотке крови?
3. Почему в исследование не включены пациенты микст-инфекцией?

## **Заключение**

Таким образом, диссертационное исследование Сумливой Ольги Николаевны «Патогенетическое участие серотониновой системы в процессах воспаления при клещевых нейроинфекциях (клещевой энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз)», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.11 – «Нервные болезни» и 14.01.09 – «Инфекционные болезни», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной проблемы неврологической и инфекционной патологии по изучению участия серотониновой системы в патогенезе клещевых нейроинфекций, прогнозированию течения клещевого энцефалита, что имеет большое значение для медицинской науки и практического здравоохранения. Работа

соответствует требованиям п. 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2017 г. и №748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Сумливая Ольга Николаевна - заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.11 – «Нервные болезни» и 14.01.09 – «Инфекционные болезни» (медицинские науки).

Официальный оппонент  
заведующий кафедрой неврологии,  
нейрохирургии и медицинской генетики,  
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный  
медицинский университет» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, 14.01.11 - нервные болезни,  
профессор Анатолий Васильевич Субботин



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, тел. +7(3842)734856, kemsma@kemsma.ru

Подпись Субботина А.В. заверяю

