

ОТЗЫВ

официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора
Захарычевой Татьяны Адольфовны
на 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

Актуальность темы исследования обусловлена особой значимостью природно-очаговых инфекций, переносимых клещами, для медицинской науки и практического здравоохранения. Клещевому энцефалиту (КЭ) присуще тяжелое течение, инвалидизация, летальность, прогрессия, в то время как иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) характеризует склонность к хроническому течению с поражением многих органов и систем. У большинства пациентов в ранний и поздний периоды реконвалесценции наблюдается стойкая постинфекционная астения.

В современных условиях клещевые инфекции представляют серьезную проблему для здравоохранения России, особенно, регионов Урала, Сибири и Дальнего Востока. На территории Пермского края расположены активные природные очаги КЭ и ИКБ, и в последнее десятилетие показатели заболеваемости боррелиозом превышают среднероссийские в 2,2-4,8 раза, а клещевым энцефалитом – в 1,9-5,7 раз. При ИКБ, как и при КЭ, может поражаться нервная система. Поэтому практическим врачам важно знать патогенетические особенности клещевых инфекций, своевременно выявлять неврологические симптомы и уметь прогнозировать развитие неблагоприятных исходов заболеваний.

В настоящее время большое значение в патогенезе неврологических заболеваний придается нейромедиаторам (или нейротрансмиттерам) - химическим веществам, обеспечивающим синаптическую передачу нервного импульса и, в конечном итоге - синхронную работу всех систем мозга. Серотонин – это один из основных нейромедиаторов, который в ЦНС синтезируется из аминокислоты триптофана в ключевидном и хвостатом ядрах шва ствола мозга. Серотонин оказывает в ЦНС, как возбуждающее, так и тормозное действие; участвует в вегетативной регуляции, формировании поведенческих и эмоциональных актов.

Воспалительные и иммунные механизмы клещевых инфекций известны, в то время как состояние нейромедиаторных систем, в том числе и серотонинергической, в патогенезе КЭ и ИКБ практически не изучалось.

Все вышеизложенное определяет актуальность диссертационного исследования Сумлиной Ольги Николаевны, направленного на повышение качества диагностики и лечения природноочаговых инфекций - КЭ и ИКБ.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна проведенного исследования обусловлена тем, что автором определена роль нарушений серотониновой системы в процессах воспаления у больных КЭ и ИКБ.

Используя системный подход к оценке клинко-патофизиологических особенностей, автор установил, что серотониновая система играет важную роль в процессах воспаления при КЭ и ИКБ. Так, при КЭ наблюдается снижение уровня серотонина в тромбоцитах крови, сыворотке крови и ликворе, сопряженное с активностью воспалительного процесса. Оно коррелирует с гипертермией, содержанием клеток и белка в ликворе, концентрацией провоспалительных цитокинов (альфа-фактор некроза опухоли и ИЛ-6), высокочувствительного СРБ в крови и ликворе, и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 - в крови. Впервые доказано, что этот дисбаланс более выражен при паралитических формах КЭ, чем при непаралитических. В связи с чем, уровень тромбоцитарного серотонина в остром периоде заболевания можно рассматривать, как прогностический признак формирования паралитических форм инфекции и двухволнового течения заболевания (пат. № 2474819, пат. № 2486514).

Впервые установлено, что высокая активность воспалительного процесса при КЭ подтверждается выраженными изменениями содержания нейронспецифической енолазы и серотонина в ликворе пациентов. Этот критерий также может быть использован при прогнозировании исходов заболевания (пат. № 2622016).

Впервые подтверждено участие нейромедиатора серотонина в развитии астенических и психоэмоциональных расстройств при КЭ путем установления корреляционных связей между содержанием серотонина в сыворотке крови и результатами психометрического тестирования больных.

Впервые установлено, что у больных ИКБ в остром периоде инфекции наблюдается снижение уровня тромбоцитарного серотонина. Содержание нейромедиатора в тромбоцитах и сыворотке крови коррелирует с уровнем реактивной тревожности и мотивациями пациентов.

На основании полученных данных разработан алгоритм ведения реконвалесцентов клещевых инфекций с мониторингом психоэмоционального статуса и его медикаментозной коррекцией.

Научно-практическая значимость полученных результатов и выводов диссертационного исследования

Диссертационная работа Сумливой Ольги Николаевны отличается высокой практической значимостью. Результаты исследования представлены в 2 учебно-методических пособиях для неврологов, инфекционистов, терапевтов, врачей общей практики; 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 программах обучения врачей на сертификационных циклах ПГМУ.

Способы прогнозирования неблагоприятных исходов КЭ защищены патентами Российской Федерации на изобретения в медицине и используются 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».

Таким образом, полученные результаты, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обладают новизной и имеют большое практическое значение для терапии нервных и инфекционных болезней.

Степень обоснованность и достоверность научных положений диссертации, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечена репрезентативной выборкой и тщательно спланированным дизайном исследования. Клиническая характеристика острого периода заболеваний изучена у 568 больных (в том числе 157 - с достоверным диагнозом КЭ и 411 - с достоверным диагнозом ИКБ), ближайшие исходы инфекций - у 80 больных КЭ и 60 больных ИКБ. Включенные в исследование пациенты рационально распределены по репрезентативным группам в зависимости от клинических проявлений КЭ и ИКБ. Для получения информации автором были использованы соответствующие современные методы исследования -

эпидемиологический, клинический, лабораторный, серологический, иммунологический, статистический.

Достоверность результатов работы подтверждена в процессе корректного статистического анализа материала. Методы исследования, использованные при выполнении работы, соответствуют поставленным задачам, что способствовало достижению цели и сделало полученные выводы обоснованными. Вынесенные на защиту положения хорошо аргументированы и соответствуют намеченной цели и задачам, поставленным для ее выполнения. Обсуждение результатов проведено с учетом сведений по проблеме исследования, имеющих в современной литературе. Практические рекомендации составлены в логической последовательности и основаны на собственных данных. Основные положения диссертации отражены в автореферате и опубликованных научных работах. По теме диссертации опубликована 51 печатная работа, в том числе 20 - в изданиях, рекомендованных ВАК, и 2 - в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования; оформлено 3 патента на изобретения и 1 рационализаторское предложение. Опубликованные работы полностью отражают основные положения, выводы и практические рекомендации диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 290 страницах компьютерного текста, включает введение, 6 глав, из них 3 главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 325 источников (216 отечественных и 109 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 38 таблицами, 78 рисунками, 8 клиническими наблюдениями. Научная работа написана хорошим литературным языком, показывает всестороннее понимание автором разрабатываемой проблемы.

В разделе «Введение» представлена информация о современном состоянии проблемы, убедительно обоснована актуальность, четко сформулированы цель, задачи, научная новизна, основные положения, выносимые на защиту, и практическая значимость работы.

В обзоре литературы подробно описано современное состояние проблемы. Использованная литература в большинстве случаев (59,4%) датируется последним пятилетием. Анализ литературных данных подтвердил актуальность проведенного диссертационного исследования. Данные,

представленные в обзоре литературы, критически проанализированы и в дальнейшем используются при обсуждении полученных результатов.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит исчерпывающую характеристику больных и описание использованных методов. Представлены дизайн исследования, участники исследования, а также методы, применяемые автором диссертационного исследования. Использованные методы – современные и высокоинформативные, полностью соответствуют целям и задачам диссертационного исследования.

Третья, четвертая и пятая главы посвящены непосредственным результатам изучения КЭ и ИКБ.

В третьей и четвертой главах представлена клинико-лабораторная характеристика больных паралитическими и непаралитическими формами КЭ и пациентов с эритемной и безэритемной формами ИКБ в динамике инфекционного процесса - результаты исследования неврологического и психоэмоционального статуса, а также нейрогуморальных факторов. В процессе исследования определена взаимосвязь между значениями серотонина в тромбоцитах, сыворотке крови и ликворе, концентрациями альфа-ФНО, ИЛ-6, ИЛ-10, НСЕ, высокочувствительного СРБ и показателями психоэмоциональной сферы у больных КЭ и ИКБ.

В пятой главе представлены результаты мониторинга психоэмоционального статуса и показателей серотонинергической системы у реконвалесцентов клещевых инфекций через 1 и 3 месяца после выписки из стационара.

В шестой главе представлены результаты лечения постинфекционной соматогенной астении у реконвалесцентов КЭ и ИКБ препаратом адамантилбромфениламином.

В каждой главе результаты исследования изложены последовательно, отвечают поставленным задачам, иллюстрированы таблицами, рисунками, клиническими случаями.

В «Заключении» автор сопоставляет полученные результаты с данными литературы, пытается объяснить на патофизиологическом уровне механизмы выявленных нарушений и динамических изменений на фоне терапии, и формулирует концепцию о роли серотониновой системы в саногенезе клещевых инфекций. Согласно этой концепции, как при КЭ, так и при ИКБ, серотониновая система активно участвует в защите организма и истощается, что подтверждается наличием корреляционных зависимостей между уровнями серотонина, интерлейкина-10, специфических антител и неспецифических маркеров воспаления в крови и ликворе. Нейромедиаторный дисбаланс снижает адаптивные механизмы организма, в

том числе его иммунологическую реактивность, и способствует развитию тяжелых форм заболевания. Поэтому такой показатель, как содержание серотонина в тромбоцитах крови в клиническом дебюте заболевания можно использовать в качестве прогностического критерия течения и исходов болезни. Снижение активности серотонинергической системы в остром периоде клещевых инфекций нарушает синхронную работу всех систем мозга, способствует формированию выраженных астенических и психоэмоциональных расстройств, что существенно ухудшает прогноз заболевания, качество жизни больных и делает обоснованным назначение реконвалесцентам патогенетической терапии, например препарата адамантилбромфениламина. Последний увеличивает синтез дофамина в ЦНС, не вызывая истощения нейрональных резервов катехоламинов; обладает анксиолитическим и иммуностимулирующим действием, и применяется для лечения невротических расстройств, астенических состояний при соматических заболеваниях и после перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний.

Обсуждение достаточно подробное, аргументированное, логически выстроенное и свидетельствует о глубоком осмыслении автором изученной проблемы и полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации вытекают из представленного в диссертации материала и его разностороннего анализа, являются обоснованными, достоверными и соответствуют поставленной цели и задачам.

К несомненным достоинствам диссертации можно отнести комплексный подход к решению поставленных задач, широкий спектр проведенных исследований, применение современных и высокоточных статистических методов обработки материала, обоснованность и клиническую направленность практических рекомендаций.

Оформление диссертации соответствует требованиям ГОСТ Р.7.0.11-2011. Автореферат правильно и полностью передает содержание диссертации, соответствует требованиям ГОСТ Р.7.0.11-2011.

Имеются несущественные **замечания**:

1. Ошибки в тексте: прозопарез, а не прозопарез (с. 125); парез мимических мышц, а не лицевого нерва (с. 127).

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет.

По проведенной работе имеются следующие **вопросы**:

1. Мотивация выбора в качестве корректора астенических состояний адамантилбромфениламина – препарата, увеличивающего синтез дофамина в ЦНС.

2. Применяли ли вы антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в лечении реконвалесцентов КЭ и ИКБ?

3. В реальной клинической практике специалист какого профиля должен лечить реконвалесцентов КЭ с выраженным астеническим синдромом, нарушениями сна и психозмоциональными расстройствами?

4. Согласно вашим данным, при паралитических формах КЭ серотониновый дисбаланс оказался более значим, чем при непаралитических, в связи с чем, уровень тромбоцитарного серотонина в остром периоде клещевого энцефалита может являться прогностическим показателем формирования тяжелых паралитических форм инфекции и двухволнового течения заболевания. Почему?

5. В результате проведенного исследования установлено, что паралитические формы КЭ с высокой активностью воспалительного процесса сопровождаются повышением концентрации НСЕ и снижением концентрации серотонина в ликворе. Почему?

6. Согласно вашим данным, при КЭ в остром периоде заболевания и в периоде ранней реконвалесценции серотониновый дисбаланс более выражен, чем при ИКБ. Почему?

7. В XX веке было предложено выделять нейроинфекции и инфекционные поражения нервной системы, с учетом их патогенетических особенностей. Правомочно ли такое разделение в свете данных, полученных вами?

Личный вклад автора


Личное участие автора осуществлялось на всех этапах планирования и выполнения диссертационной работы - научно-информационного поиска, клинического обследования больных, заполнения первичной документации, изучения клинических и лабораторных данных, статистического анализа полученной информации. Самостоятельно произведено научное обобщение результатов, сформулированы научная концепция, положения, выводы, практические рекомендации, подготовлены материалы к публикации: предложены способы прогнозирования тяжелых форм и двухволнового течения КЭ, и способы коррекции постинфекционной соматогенной астении у реконвалесцентов КЭ и ИКБ препаратом адамантилбромфениламин.

Заключение

Таким образом, диссертация Ольги Николаевны Сумливой «Патогенетическое участие серотониновой системы в процессах воспаления при клещевых нейроинфекциях (клещевой энцефалит и иксодовый клещевой

боррелиоз)», представленная 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 на основании выполненных автором исследований содержится новое решение актуальной научной проблемы повышения качества диагностики и эффективности лечения клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов. По актуальности, научной новизне и значимости полученных результатов научно-исследовательская работа Сумливой Ольги Николаевны полностью соответствует требованиям п. 9 «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней»), утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748 и от 28.08.2017 №1024), 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.

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры неврологии и
нейрохирургии с курсом ФНК и ППС
ФГБОУ ВО «Дальневосточный
государственный медицинский
университет»
Минздрава России

 Захарычева Татьяна Адольфовна

Адрес местонахождения университета: Дальневосточный федеральный округ, Хабаровский край, 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35
Тел.: +7 (4212) 22-72-26; Факс: +7 (4212) 30-53-11
e-mail: rec@mail.fesmu.ru

Подпись доктора медицинских наук профессора Захарычевой Татьяны Адольфовны удостоверяю

Начальник управления кадрами



Е.А. Шишмакова

«21» 05 2018 г.