

О Т З Ы В

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента
О.В. Колоколова на диссертационную работу Кириченко Светланы
Александровны на тему: «Участие серотониновой системы в патогенезе
острого герпетического ганглионеврита и профилактике постгерпетической
невралгии», представленную в диссертационный совет Д208.067.01 при
Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего
профессионального образования «Пермский государственный медицинский
университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства
здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.**

На основании изучения диссертации и публикаций автора были оценены
следующие аспекты научно-квалификационной работы:

Актуальность избранной темы диссертационного исследования

Актуальность изучения опоясывающего лишая (*herpes zoster*) обусловлена высокой заболеваемостью, стандартизованные показатели которой, по данным ВОЗ (2014г.), варьируют в пределах 3-5 на 1000 человек-лет среди населения в целом и 8-11 на 1000 человек-лет в возрастной группе старше 65 лет.

В современной литературе опоясывающий лишай (ОЛ) определяют как заболевание, вызываемое *human herpes virus 3* типа (HHV-3), в основе которого лежит реактивация латентной ганглий-ассоциированной вирусной инфекции с поражением кожного покрова и нервной системы. В типичных случаях ОЛ проявляется лихорадкой и односторонними везикулярными высыпаниями, как правило, ограниченными одним дерматомом, сопровождающимися корешковой болью. Эксперты ВОЗ полагают, что риск возникновения ОЛ повышается с возрастом и при снижении клеточного иммунитета, другие факторы риска изучены недостаточно. Для предотвращения осложнений при ОЛ рекомендуют начинать противовирусную терапию в пределах 72 часов с момента появления сыпи. На фоне адекватного лечения сильная боль, ассоциированная с острым герпетическим ганглионевритом (ОГГ), может быть купирована через 2-4

недели, однако в 10% случаях она сохраняется на протяжении более 4-х месяцев, трансформируясь в постгерпетическую невралгию (ПГН), что приводит к значительному снижению качества жизни пациентов.

В связи изложенным выше дальнейшее изучение факторов риска развития ОЛ и ПГН, совершенствование лечения ОЛ и профилактики ПГН представляется чрезвычайно важным и имеет высокую медико-социальную значимость.

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

В диссертации С.А. Кириченко показано, что интенсивность нейропатической боли, характерной для ОГГ, статистически значимо коррелирует с возрастом пациентов, степенью депрессии и тревоги, реактивной тревожности, общей, физической, психической астении, уровнем качества жизни и показателями серотонина тромбоцитов крови.

По данным автора, у пациентов с ПГН степень депрессии и личностной тревожности выше, нежели у пациентов, перенесших ОГГ, не осложненный ПГН, что ассоциируется с длительностью болевого синдрома и низким уровнем серотонина сыворотки крови. Указанное положение обосновано статистически значимыми результатами исследований, проведенных в динамике до начала лечения ОГГ, по окончании стационарного лечения (10-й день) и спустя 3 месяца после лечения, что нашло отражение в приоритетной справке на патент «Способ прогнозирования развития постгерпетической невралгии в остром периоде опоясывающего герпеса» (регистрационный № 2014141829 от 16.10.2014 г.) и очевидно имеет научную новизну.

Следует согласиться с мнением автора о том, что результаты проведенного ею исследования позволяют уточнить серотонинергические механизмы формирования нейропатического болевого синдрома в остром периоде ОЛ (при развитии ОГГ). Полученные автором сведения, уточняющие патогенез формирования ПГН, позволяют разрабатывать в перспективе более эффективные способы предотвращения хронизации боли и снижения риска развития ПГН.

Заслуживает внимания проведенное автором сравнительное рандомизированное открытое исследование клинической эффективности препарата амантадина сульфата (АС) у больных в остром периоде ОЛ. В результате исследования получены данные, подтверждающие клиническую эффективность АС при лечении больных в остром периоде ОГГ, что выражается в уменьшении интенсивности нейропатической боли, уровня тревоги и депрессии, улучшении качества жизни пациентов. Повышения количественного содержания серотонина тромбоцитов крови на фоне лечения АС трактуется как серотонинпротективное действие амантадина сульфата (ПК-Мерц), а именно предупреждение истощения серотонина сыворотки крови.

Объем фактического материала проведенного исследования достаточен для обоснования основных научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных автором. Статистическая обработка и анализ полученной информации соответствуют современным требованиям.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 5 статей в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК, России для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций. Семь работ представлены в открытом доступе в научной электронной библиотеке «eLibrary». Полученные данные и результаты исследования доложены на международных и всероссийских конференциях и съездах.

Результаты исследования применяются в клинической практике ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» и ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр СПИД и ИЗ». Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре неврологии имени профессора В.П. Первушина ГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России и кафедре доказательной медицины ИПО ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» Минздрава России.

Оценка практической значимости

В работе С.А. Кириченко определены прогностические клинико-лабораторные критерии риска развития ПГН у больных ОГГ. Среди них: возраст

старше 60 лет, высокая интенсивность боли, высокий уровень депрессии и тревоги, низкий уровень серотонина тромбоцитов крови до начала лечения, уменьшение серотонина сыворотки крови по окончании курса противовирусной терапии.

На основании результатов исследования, построенного по оригинальному дизайну, диссертанту удалось подтвердить эффективность препарата амантадина сульфата (ПК-Мерц) при лечении пациентов в остром периоде ОЛ, что позволяет рассматривать указанный препарат как необходимый для более широкого использования во врачебной практике. Тем более что, согласно данным автора, монотерапия ацикловиром в дозе 2 г/сут. менее эффективна, нежели её сочетание с препаратом амантадина сульфат.

Для разработки дальнейших рекомендаций по использованию препарата целесообразно проведение двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого мультицентрового исследования клинической эффективности и безопасности препарата амантадина сульфата в остром периоде опоясывающего герпеса.

Таким образом, диссертация С.А. Кириченко имеет очевидную практическую ценность. Ее результаты могут быть использованы в практической работе инфекционных, неврологических, дерматологических отделений и в амбулаторной практике медицинских учреждений.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы

Работа С.А. Кириченко выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им. академика Е.А.Вагнера» (регистрационный №0120.0800816). Личное участие автора осуществлялось на всех этапах подготовки и проведения научной работы, включая определение основной идеи исследования и методов его исполнения. При непосредственном участии С.А. Кириченко осуществлен набор пациентов в исследование, их клиническое обследование и анкетирование. Диссертантом самостоятельно проведен анализ полученных клинических и лабораторных данных, их статистическая обработка.

Заимствований, не подтвержденных ссылками на источник, в диссертации не обнаружено. Итоговая оценка оригинальности, по результатам проверки системой «Антиплагиат», составляет 81,3%.

Оценка содержания диссертации

Текст работы изложен на 167 страницах, построен традиционно и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных наблюдений, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 36 таблицами, 47 рисунками и клиническими примерами. Библиографический указатель содержит 229 источников, из них 77 принадлежат отечественным авторам, 152 – зарубежным.

Обзор лаконичен (16 страниц), изложен хорошим литературным языком и наглядно иллюстрирует актуальность представленного исследования. Тщательно подобранный свод данных об эпидемиологии, патофизиологии, клинических проявлениях, методах лечения ОЛ и способах купирования нейропатической боли при ОГГ и ПГН может служить справочным руководством для специалистов, занимающихся проблемой ОЛ. Автор подчеркивает необходимость дальнейшего изучения роли серотонина в возникновении и купировании боли при различных заболеваниях в продолжение работ пермской неврологической школы, обосновывает необходимость изучения влияния амантадина сульфата (АС) на показатели серотонина сыворотки и тромбоцитов периферической крови у пациентов с ОГГ и ПГН.

Во второй главе представлена общая характеристика наблюдений и описание методов исследований, определенных автором, которые, равно как и методы статистической обработки полученных данных, представляются вполне современными и адекватными поставленным задачам. Однако дизайн исследования описан не достаточно полно и точно, более детально он изложен лишь на стр. 134-136 в разделе «заключение». Схему, иллюстрирующую этапы исследования, нельзя назвать удачной. Детальное описание шкал и опросников, занимающее 12 страниц, поименные списки контрольной группы были бы более уместны в приложении.

В третьей и четвертой главах приведены краткие сведения о состоянии нервной системы, представлена детальная информация о результатах тестирования с использованием ВАШ, опросников DN4, PainDetect, Спилбергера-Ханина, MFI-20, и MOS SF-36, шкал Бека и HADS; уделено особое внимание оценке уровня серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови пациентов ОЛ до и после лечения (с использованием ацикловира в дозе 2 г/сут. во всех случаях и с добавлением АС в основной группе), что нашло отражение в научных положениях и выводах. Заключение диссертанта о том, что «применение ПК-Мерц (Амантадина сульфата) в остром периоде опоясывающего герпеса обеспечивает уменьшение и в большинстве случаев исчезновение болей вскоре после начала приёма препарата» представляет безусловный научный, практический интерес и требует дальнейшего изучения.

Особый интерес вызывает пятая глава, которая посвящена прогнозированию развития ПГН в остром периоде ОЛ, поскольку полученные сведения в перспективе позволяют разрабатывать способы улучшения результатов лечения больных ОЛ и профилактики ПГН.

Выводы и практические рекомендации диссертантом сформулированы корректно, основаны на достоверном анализе полученных результатов, в целом соответствуют цели и задачам исследования.

По содержанию диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Автореферат отражает основные положения проведенного научного исследования, соответствует требованиям к его форме и объему, содержит основные научные положения диссертации, выводы и рекомендации.

В работе имеется ряд стилистических погрешностей, а также опечатки, что ни в коей мере не умаляет её значимости. Принципиальных замечаний нет. Изложенные ниже вопросы не являются отражением недостатков работы:

1. Вами обследованы 59 больных ОЛ, которые находились на лечении в инфекционных стационарах г. Перми. Известна ли Вам заболеваемость ОЛ в Пермском крае? Репрезентативна ли выборка?

2. Эксперты Международного форума по лечению герпеса (автор также упоминает об этом на стр. 16) трактуют ПГН как боль, которая длится более 4 месяцев (120 дней) после начала продромального периода ОЛ. Почему для катамнестического наблюдения с целью оценки исходов ОЛ Вами выбран период 3 месяца?

3. В соответствии с Приказом МЗСР РФ №383 от 31 мая 2007г. стандартом медицинской помощи больным ОЛ рекомендуется назначение ацикловира в дозе 4 г/сут., 28 г на курс лечения. Почему Вы использовали ацикловир в дозе 2 г/сут? Какова была курсовая доза препарата?

4. По данным литературы и из практики, известно, что частота ПГН составляет около 10% от всех случаев ОЛ. Как Вы объясните, что в Ваших наблюдениях она составила 33,9% несмотря на лечение ацикловиром?

5. По данным литературы и из практики, известно, что существуют безболевыe формы ОЛ (10%), а боль в ряде случаев при ОЛ носит ноцицептивный (воспалительный) характер. Как Вы объясните, что у всех (100%) пациентов, включенных Вами в исследование, боль носила характер нейропатической? Насколько специфичны использованные Вами методики оценки нейропатической боли?

Заключение

Диссертационная работа С.А. Кириченко на тему: «Участие серотониновой системы в патогенезе острого герпетического ганглионеврита и профилактике постгерпетической невралгии», написанная под руководством доктора медицинских наук профессора Ю.В. Каракуловой, является самостоятельно выполненным и законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение задачи определения прогностических критериев риска развития постгерпетической невралгии у больных острым герпетическим ганглионевритом, имеющей важное значение для развития неврологии.

Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, вытекают из существа изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

Таким образом, диссертация Кириченко Светланы Александровны на тему: «Участие серотониновой системы в патогенезе острого герпетического ганглионеврита и профилактике постгерпетической невралгии» по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

27 апреля 2015г.

Заведующий кафедрой неврологии
факультета повышения квалификации
и профессиональной переподготовки
специалистов имени К.Н. Третьякова,
доктор медицинских наук, доцент

Олег Владимирович Колоколов

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112; тел.: (845-2)-27-33-70;
веб-сайт: www.sgmu.ru, электронная почта: meduniv@sgmu.ru

ПОДПИСИ
ЗАВЕРЯЮЩИЙ
НАЧАЛЬНИК ОКСГМУ

