

Минздрав России
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования
«Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)
Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050
Телефон (3822) 53 04 23;
Факс (3822) 53 33 09
e-mail: office@ssmu.ru
<http://www.ssmu.ru>

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251

ИНН 7018013613 КПП 701701001

25.04.2018 № 8

На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО СибГМУ
Минздрава России, доктор
медицинских наук, профессор
О.С. Кобякова



2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости
диссертационной работы Сумлиной Ольги Николаевны на тему
«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 настоящего исследования

В начале XXI века актуальность проблемы борьбы с клещевым энцефалитом остается в центре внимания эпидемиологов, инфекционистов, неврологов в связи с тяжелым течением, летальными исходами, высоким риском инвалидизации и развития хронических форм.

Актуальность и медико-социальная значимость изучения проблемы для Пермского края, несомненно, обусловлена наличием природных очагов клещевых нейроинфекций и превышением в регионе уровня заболеваемости по сравнению со среднероссийскими показателями. Среди клинических вариантов течения клещевых нейроинфекций встречаются очаговые формы, приводящие к неврологическому дефициту и инвалидности. Следовательно, раннее прогнозирование развития неврологической симптоматики является важным пунктом изучаемой проблемы. В настоящее время, несмотря на проводимые исследования, остаются неясными факторы, ведущие к формированию различных исходов клещевого энцефалита, в том числе роль

неспецифической резистентности организма человека, реагирования его нейромедиаторных систем. Серотонинергическая нейромедиаторная система является активно функционирующей нейротрансмиттерной системой, которая принимает участие в патогенезе различных соматических и инфекционных заболеваний. Однако роль серотонина при клещевых нейроинфекциях не исследована. Диагностика и патогенетическая терапия клинических проявлений остаточных явлений в периоде реконвалесценции клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза остаются нерешенными. Диссертационная работа О.Н. Сумлиной направлена на углубление представлений о патогенезе клещевых нейроинфекций, прогнозирование клинических проявлений, течения, исходов, что определяет фундаментальное научно-теоретическое и несомненное практическое значение.

Связь темы выполненной работы с планами, соответствующих отраслей науки

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ в области нервных и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России в рамках отраслевых научно-исследовательских программ: «Изучение патогенетически обоснованных механизмов инновационных подходов к лечению и реабилитации в неврологии» (№ государственной регистрации – 0120.0800816).

Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые получены результаты изучения патогенетической роли серотониновой системы в процессах воспаления при клещевом энцефалите и иксодовом клещевом боррелиозе. Определено, что при клещевом энцефалите отмечается дефицитность серотонинергической системы в виде снижения уровней серотонина в тромбоцитах крови, сыворотке крови и ликворе в период разгара инфекции и в период ранней реконвалесценции.

Впервые доказано, что при паралитических формах клещевого энцефалита дефицит серотонина в тромбоцитах, сыворотке крови и ликворе, 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 клещевого энцефалита с высокой активностью воспалительного процесса характеризуются увеличением концентрации нейронспецифической енолазы 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 продемонстрирована 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.

Значимость для науки и практики полученных результатов

С теоретической точки зрения, полученные автором диссертационного исследования, результаты вносят вклад в углубление представлений о механизмах формирования и факторах, прогнозирующих течение клещевого энцефалита. В результате выполненной работы автором сформулирована научная концепция, 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. 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.

Практическая значимость диссертации Сумливой О.Н. заключается в том, что 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 с помощью анализа крови, когда в тромбоцитах больного определяют уровень серотонина; при его значении более 150 нг/мл прогнозируется благоприятное течение заболевания с развитием непаралитических форм, менее 150 нг/мл – неблагоприятное течение с формированием паралитических очаговых форм (патент на изобретение №2474819 от 10.02.2013). Выявлен способ прогнозирования развития двухволнового течения клещевого энцефалита с помощью анализа крови, отличающийся тем, что в тромбоцитах больного определяют уровень серотонина; при его значении более 200 нг/мл прогнозируют одноволновое течение заболевания, менее 200 нг/мл – двухволновое течение (патент на изобретение №2486514 от 27.06.2013). Предложен способ прогнозирования развития тяжелого поражения головного мозга при клещевом энцефалите с помощью анализа ликвора больного с определением уровня серотонина; при его значении более 20 нг/мл прогнозируют среднетяжелое поражение ЦНС с развитием непаралитической формы, менее 20 нг/мл – тяжелое поражение с формированием паралитической формы (патент на изобретение №2622016 от 08.06.2017 «Способ прогнозирования тяжелого поражения центральной нервной системы при клещевом энцефалите»). 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 в дозе 50 мг 2 раза в день внутрь в течение 25 дней для купирования астенического синдрома и нормализации уровня нейромедиатора серотонина. 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.

Результаты исследования 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.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений. Работа основана на анализе эпидемиологических данных, клинических наблюдениях, результатах лабораторного обследования 568 пациентов с острым течением клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза.

Полученные в ходе клинического исследования результаты обработаны параметрическими и непараметрическими методами статистики на IBM-совместимом компьютере с применением интегрированных программ Microsoft Excel 7.0, пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatsoftInc, USA).

Задачи исследования соответствуют теме работы и позволяют достичь поставленной цели. Выводы грамотно сформулированы, адекватны цели и задачам исследования и вытекают из полученных автором материалов. Тема диссертации соответствует паспортам заявленных специальностей 14.01.11 – «нервные болезни» и 14.01.09 – «инфекционные болезни».

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация оформлена в соответствии с принятыми требованиями, изложена на 290 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, в том числе главы по методологии работы, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 78 рисунками, фактический материал представлен в 38 таблицах, результаты клинических наблюдений в виде 7 выписок из историй болезней пациентов. Литературный указатель включает 325 источников (в том числе 109 на иностранном языке).

В обзоре литературы излагаются современные представления о патогенезе клещевого энцефалита, в частности о его клиническом течении, нейромедиаторных и иммунопатологических механизмах и исходах. Целью работы являлось 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. В соответствии с целевой установкой точно определен ряд задач, направленных на изучение психоэмоционального статуса, степени астении у больных с различными

клиническими формами клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза в остром периоде и в периоде ранней реконвалесценции; уровней цитокинов альфа-фактора некроза опухоли, интерлейкина-6 и интерлейкина-10 в сыворотке крови и ликворе у больных с клещевым энцефалитом, в сыворотке крови у пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом в динамике инфекционного процесса; определение показателей нейронспецифической енолазы и высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови и ликворе больных с клещевым энцефалитом, в крови пациентов с иксодовым клещевым; исследование количественного содержания тромбоцитарного серотонина, серотонина в ликворе и сыворотке крови у пациентов с клещевым энцефалитом, иксодовым клещевым боррелиозом в динамике заболевания; разработку корригирующей терапии нарушений в серотонинергической системе для реконвалесцентов клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза.

Выбор объектов исследований и определение изучаемых контингентов полностью отвечает задачам исследования.

В процессе исследования для достижения поставленной цели использовалась общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Настоящая научная работа является открытым сравнительным проспективным исследованием с применением комплексного подхода, включающего клинико-лабораторные, серологические, иммунологические и статистические методы.

В заключении полученные данные автором сопоставляются с имеющимися литературными сведениями, что позволяет сформулировать научную концепцию, собственные выводы и практические рекомендации.

Таким образом, диссертация Сумливой О.Н. посвящена актуальной проблеме нервных и инфекционных болезней, выполнена на высоком научном и методическом уровне и заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний к материалам диссертации Сумливой О.Н. нет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, построен по традиционному плану, принципиальных замечаний по содержанию и оформлению его нет.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликована 51 печатная работа, в том числе 20 - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ. Материалы исследования доложены и обсуждены на конференциях разного уровня.

Заключение

Диссертационная работа Сумлиной Ольги Николаевны на тему: «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 завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной проблемы в области нервных и инфекционных болезней по изучению механизмов участия серотонинергической системы в процессах воспаления и формирования астении при клещевых нейроинфекциях.

По актуальности, научной новизне полученных данных, внедрению результатов исследований, диссертационная работа О.Н. Сумлиной соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г. и №748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – нервные болезни и 14.01.09 – инфекционные болезни.

Отзыв обсужден на совместном заседании кафедры неврологии и нейрохирургии и кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
11.04.2018 года (протокол №25).

Профессор кафедры неврологии и нейрохирургии

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, 14.01.11 – нервные болезни,

Жукова Наталья Григорьевна

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь  М.Ю. Хлусова

Заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии 20.18

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, 14.01.09 – инфекционные болезни,

Лукашова Лариса Владимировна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2

Телефон: 8(3822)530423; E-mail: rector@ssmu.ru



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь  М.Ю. Хлусова

20.18