

О Т З Ы В

Заведующей кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Волковой Л.И. на автореферат диссертации 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 работы. На территории Урала, Сибири, Дальнего Востока расположены активные природные очаги клещевых нейроинфекций. За последние 10 лет на Западном Урале показатели заболеваемости боррелиозом превышают среднероссийские в 3 раза, а клещевым энцефалитом в 5 раз. Высокий уровень заболеваемости, часто приводящей к инвалидизации, вероятность летальных исходов, обуславливают их высокую медико-социальную и экономическую значимость и делают необходимым дальнейшее изучение ряда патогенетических закономерностей, клинических особенностей и поиск новых методов лечения. Исследование состояния серотонинергической системы в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции при КЭ и ИКБ наряду с показателями иммунного воспаления, эмоционального статуса, качества жизни ранее не проводилось.

Работа Сумливой О.Н. имеет несомненное фундаментальное научно-теоретическое и практическое значение для неврологии и инфекционных болезней и направлена на углубление представлений о патогенезе клещевых нейроинфекций, прогнозирование клинических проявлений, течения, исходов заболеваний.

Новизна исследования. Впервые получены результаты изучения патогенетической роли серотониновой системы в процессах нейровоспаления 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 выявленных 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 период ранней реконвалесценции и более существенно выраженное при эритемной форме. При иксодовом 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 для пациентов в период ранней реконвалесценции клещевых нейроинфекций для коррекции астенического и психовегетативного синдромов.

На основании полученных данных впервые 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, что подтверждается прямой корреляционной зависимостью с цитокином ИЛ-10, титром антител к вирусу КЭ 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 и способствует формированию выраженных астенических, психоэмоциональных клинических проявлений, что существенно ухудшает прогноз заболевания, качество жизни больных и обуславливает применение адамантилбромфениламина в период реконвалесценции заболеваний в качестве патогенетической терапии.

Практическая значимость. 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, отличающийся тем, что в тромбоцитах крови больного определяют уровень серотонина; при его значении более 150 нг/мл прогнозируется благоприятное течение заболевания с развитием непаралитических форм, менее 150 нг/мл – прогнозируется 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 крови больного определяют уровень серотонина, при его значении более 200 нг/мл прогнозируют одноволновое течение заболевания, менее 200 нг/мл – прогнозируют двухволновое течение (патент на изобретение №2486514 от 27.06.2013). Определен способ прогнозирования развития тяжелого поражения головного мозга при клещевом энцефалите с помощью анализа ликвора, отличающийся тем, что в ликворе больного определяют уровень серотонина, при его значении более 20 нг/мл прогнозируют среднетяжелое поражение ЦНС с развитием непаралитической формы, менее 20 нг/мл – прогнозируют 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 нейроспецифической 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 в раннем периоде реконвалесценции пациентам клещевым энцефалитом и 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 проведению комплексной индивидуальной программы реабилитации, повышению приверженности пациентов к реабилитационным программам и мотивации на соблюдение здорового образа жизни.

Выводы и положения, выносимые на защиту, сформулированы лаконично и логично вытекают из поставленных задач.

Замечаний по автореферату диссертации нет.

Заключение. По автореферату диссертационная работа Сумлиной О.Н. «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 самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение крупной научной проблемы неврологии и инфекционных болезней и соответствует требованиям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 с внесенными изменениями утвержденными

постановлениями Правительства от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, предъявляемым к докторским диссертациям, а диссертант заслуживает
искомой степени доктора медицинских наук по заявленным специальностям.

Заведующая кафедрой нервных болезней,
нейрохирургии и медицинской генетики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент



Волкова Лариса Ивановна

« 28 » апреля 2018 года

620028, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Телефон: (343) 214-86-71

E-mail: usma@usma.ru. Официальный сайт: <http://www.usma.ru>

Подпись д.м.н., доцента Л.И.Волковой заверяю:

Начальник отдела кадров

ФГБОУ ВО УГМУ МЗ России



В.Д.Петренюк