

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, доцента кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Молочковой Юлии Владимировны на диссертационную работу Юзбашян Полины Георгиевны на тему: «Глоссалгический синдром: психопатология, психодерматологические аспекты, типология и терапия», представленной в диссертационный совет ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.17 – Психиатрия и наркология; 3.1.23 – Дерматовенерология.

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование П.Г. Юзбашян посвящено междисциплинарной проблеме, находящейся на стыке двух специальностей — дерматовенерологии и психиатрии — глоссалгическому синдрому (синдрому «горящего рта»). Актуальность данной темы не вызывает сомнений и обусловлена рядом обстоятельств.

Глоссалгия относится к состояниям, представляющим значительные диагностические трудности ввиду необходимости длительного дифференциально-диагностического поиска и отсутствия патогномоничных клинических или лабораторных маркеров, так как фактически является диагнозом исключения. При этом данное расстройство сопровождается выраженным снижением качества жизни пациентов, и в ряде случаев приводит к стойкой социально-психологической дезадаптации.

Несмотря на то, что ряд исследований рассматривает глоссалгию как полиэтиологическое состояние, у значительной части пациентов не удается выявить объективных соматических причин, объясняющих имеющиеся жалобы. Это порождает диагностическую неопределённость, избыточную обращаемость за медицинской помощью с проведением дополнительных диагностических методик в поисках единственной, но несуществующей причины. В связи с этим актуальным является анализ глоссалгии в рамках биопсихосоциальной модели, в которой

психические расстройства рассматриваются не как коморбидный фон, а как ключевое патогенетическое звено заболевания.

Проблема усугубляется тем, что при глоссалгии могут наблюдаться как неспецифические изменения («географический язык», налет, трещины), так и искусственные элементы (эрозии, язвы), а в казуистических случаях и патологические элементы, характерные для поражений полости рта. Последние нередко протекают атипично, с несоответствием выраженности субъективных ощущений объективным изменениям. Природа таких ощущений часто остается нераспознанной без учета психического статуса пациента.

Резистентность глоссалгии к стандартной терапии и отсутствие унифицированных лечебных алгоритмов определяют необходимость разработки дифференцированных подходов к лечению, сочетающих дерматотропные средства и психотерапию, основанных на клинической типологии синдрома, учитывающей как дерматологические, так и психопатологические характеристики расстройства.

Таким образом, диссертационная работа Юзбашян П.Г., посвященная комплексному изучению психопатологии, дерматологических аспектов, типологии и терапии глоссалгического синдрома, является своевременным и актуальным научным исследованием, отвечающим потребностям как психиатрии, так и дерматовенерологии

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертации Юзбашян П.Г., определяются продуманным методологическим подходом, репрезентативностью клинического материала, комплексностью использованных методов исследования и адекватной статистической обработкой полученных данных.

Автором избран двухэтапный дизайн исследования, в полной мере соответствующий поставленным цели и задачам. На первом (клинико-эпидемиологическом) этапе проанализирована сплошная выборка из 4567 пациентов, обратившихся за специализированной дерматологической помощью по поводу патологии полости рта, что позволило установить частоту глоссалгии (23%) на амбулаторном приеме дерматологов, специализирующихся на поражениях полости

рта. Второй (клинико-психопатологический) этап выполнен на клинической выборке из 50 пациентов, сопоставленных с группой популяционного контроля (n=50) по полу и возрасту. Следует отметить, что выборка для психопатологического этапа (50 человек) небольшая, но для клинического исследования с углубленным междисциплинарным подходом это приемлемо. Репрезентативность клинической выборки подтверждена отсутствием статистически значимых различий по основным социо-демографическим параметрам с общей когортой больных глоссалгией (1053 наблюдения).

В работе использованы строгие критерии включения и невключения в клиническую выборку исследования, базирующиеся на современных международных диагностических системах (МКБ-10, критерии IASP), что обеспечивает четкую нозологическую и синдромальную квалификацию состояния пациентов. Методический инструментарий включал клинико-психопатологическое обследование, валидные психометрические шкалы (VAS, PHQ-4, SOMS-2, CGI, EQ-5D, PSQI, SCID-II-PD), а также верификацию дерматологического и неврологического статуса. Все наблюдения обсуждались на междисциплинарном консилиуме (психиатр, дерматолог, невролог), что повышает достоверность результатов.

Статистическая обработка данных выполнена с применением параметрических и непараметрических критериев (Стьюдента, Манна-Уитни, корреляционного анализа) с использованием программного пакета SPSS 27.0. Пороговый уровень значимости принят равным $p < 0,05$. Подробное описание применённых статистических процедур позволяет считать выявленные закономерности обоснованными.

Научные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания работы и подкреплены фактическим материалом. Сформулированные диссертантом выводы полно и разносторонне характеризуют полученные результаты, соответствуют цели исследования и обладают внутренней согласованностью.

Практические рекомендации отличаются конкретностью и адресностью; они основаны на разработанной автором типологии глоссалгического синдрома, а также на результатах проспективного наблюдения за эффективностью и переносимостью предложенных схем терапии.

Обоснованность результатов подтверждается также достаточным объемом публикаций по теме диссертации (9 работ, в том числе в журналах, рецензируемых ВАК и индексируемых в Scopus/PubMed), а также многократным обсуждением материалов на всероссийских и международных конференциях.

Таким образом, высокое качество планирования и методологии исследования, репрезентативность выборки, валидность диагностических и оценочных процедур, корректный статистический анализ и убедительная интерпретация данных позволяют заключить, что научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы Юзбашян П.Г. являются в высокой степени обоснованными и достоверными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность представленных в диссертации Юзбашян П.Г. результатов не вызывает сомнений и обеспечивается многоуровневой системой доказательств. Исследование проведено на репрезентативном клиническом материале: на I этапе проанализирована сплошная выборка пациентов дерматологического профиля, на II этапе углубленно обследована репрезентативная клиническая группа больных глоссалгией, сопоставленная по полу и возрасту с популяционным контролем. Методологический арсенал работы отличается комплексностью и включает детальное клиничко-психопатологическое интервью, дерматологическое и неврологическое обследование, а также валидные психометрические инструменты (VAS, PHQ-4, SOMS-2, CGI, EQ-5D, PSQI, SCID-II-PD). Принципиально важным является междисциплинарный дизайн: все клинические случаи верифицированы на консилиумах с участием психиатров, дерматологов и невролога, что исключает диагностическую неоднозначность. Статистическая обработка выполнена с применением адекватных параметрических и непараметрических критериев, что обеспечивает надежность полученных закономерностей.

Полученные результаты обладают высокой степенью новизны, так как впервые обоснована бинарная клиническая структура глоссалгического синдрома, в которой базисные коэнестезиопатии неразрывно связаны с производными ипохондрическими феноменами, что статистически подтверждено сильной корреляционной связью ($r = 0,849$; $p < 0,001$).

На основе бинарной модели впервые разработана интегративная психодерматологическая типология глоссалгического синдрома, учитывающая как психопатологический регистр, так и состояние слизистой полости рта (*sine materia/cum materia*). Несомненной новизной для дерматовенерологии обладает то, что впервые в клинической дерматологии проведена дифференциация глоссалгического синдрома на два типа в зависимости от наличия или отсутствия объективно верифицируемого поражения полости рта. Автором предложены и обоснованы понятия *sine materia* (глоссалгия при интактной слизистой) и *cum materia* (глоссалгия, развивающаяся на фоне красного плоского лишая). Впервые выделены и детально охарактеризованы два варианта глоссалгического синдрома *cum materia* при коморбидном красном плоском лишае полости рта: органоневротический тревожно-фобический и сверхценный (*circumscripta*). Показано, что при одной и той же клинической форме красного плоского лишая могут наблюдаться принципиально разные психопатологические механизмы – от невротической ипохондрии с транзиторной канцерофобией до сверхценной ипохондрии с аутоагрессивным поведением. Впервые описан и проанализирован феномен Кёбнера при сверхценном варианте глоссалгического синдрома *cum materia*. Показано, что психопатологически мотивированная аутоагрессия (механическое скобление слизистой, нанесение самоповреждений) приводит к хронической травматизации высыпаний красного плоского лишая и поддержанию воспаления в связи с развитием изоморфной реакции, формируя порочный круг: обострение дерматоза; усиление сенсаций; провоцирования аутоагрессии.

Впервые в открытом натуралистическом исследовании обосновано применение «малого нейрореплетика» алимемазина в качестве терапии первой линии при глоссалгическом синдроме, доказана его эффективность и безопасность, а также разработаны дифференцированные схемы комбинированной психофармакотерапии с учетом типологической принадлежности расстройства.

Таким образом, высокая степень достоверности полученных данных, обусловленная репрезентативностью выборки, продуманностью методологического дизайна и корректностью статистической верификации, в совокупности с научной новизной, состоящей в восполнении значимых пробелов в области психопатологии, клинической дерматологии и терапии глоссалгического синдрома, позволяет считать

результаты диссертационного исследования Юзбашян П.Г. обоснованными и оригинальными.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационное исследование Юзбашян П.Г. вносит существенный вклад в развитие теоретических представлений о психосоматических закономерностях при глоссалгии и обладает высокой практической ценностью для клинической медицины.

Теоретическая значимость работы определяется прежде всего тем, что автором впервые обоснован взгляд на глоссалгию не как на локальный орофациальный феномен, а как на системное психосоматическое расстройство, ранжированное в пределах континуума «психическая патология – соматическая патология». Убедительно доказано, что глоссалгический синдром реализуется в рамках психопатологических регистров различной тяжести: от органоневротического до соматопсихотического, причем как на интактной слизистой (*sine materia*), так и в условиях объективно диагностированного дерматоза (*cum materia*) – в настоящем исследовании – красного плоского лишая.

К числу важнейших теоретических результатов относится разработанная автором концепция бинарной психопатологической структуры глоссалгии, подкрепленная данными корреляционного анализа (сильная связь между выраженностью базисных коэнестезиопатий и производных ипохондрических феноменов, $r = 0,849$). На значительном клиническом материале впервые проанализированы психосоматические соотношения при глоссалгии на модели красного плоского лишая, описаны типы коморбидности соматических и психопатологически обусловленных телесных ощущений и закономерности их динамики. Теоретически обоснована необходимость пересмотра подхода к пациентам с красным плоским лишаем полости рта, предъявляющим выраженные жалобы на жжение и боль, вероятно не в полной мере соответствующие объективным изменениям на слизистой. Доказано, что в таких случаях ведущим механизмом хронизации симптомов является психопатологический, а не собственно дерматологический, что расширяет теоретические представления о психосоматических соотношениях при красном плоском лишае.

Практическая значимость работы не менее высока. В первую очередь, она заключается в создании четкой клинической типологии глоссалгического синдрома, которая позволяет осуществлять дифференциальную диагностику и адекватную маршрутизацию пациентов: от дерматологов и стоматологов, к которым больные обращаются в первую очередь, к врачам-психиатрам. Практически значимым является разработка клинических критериев дифференциальной диагностики между «лихеноидными сенсациями» (соматически обусловленными, связанными с кератинизацией слизистой) и психопатологическими коэнестезиопатиями. Это позволяет дерматологу без дополнительных инструментальных методов определить, достаточно ли пациенту назначения лишь терапии по поводу дерматоза, или необходимо также и направление к психиатру. Полученные автором сведения о высокой частоте тревожных (56%), депрессивных (52%) и соматизированных (97,7%) нарушений наглядно демонстрируют необходимость обязательного скрининга психических расстройств при «синдроме горящего рта». Исследование также значительно расширяет существующие знания о роли преморбидных патохарактерологических аномалий и триггерных воздействий в манифестации и эскалации заболевания, что открывает новые возможности для прогнозирования течения и персонализированного подбора терапии.

Разработаны дифференцированные схемы лечения, основанные на типологической принадлежности синдрома. Впервые обосновано и апробировано применение «малого нейролептика» алимемазина в качестве препарата первой линии; определена его эффективность (46% полных респондеров на первом этапе монотерапии) при хорошей переносимости. Для резистентных случаев предложены комбинации антипсихотиков и антидепрессантов, которые позволили достичь синдромальной ремиссии или значительного улучшения у 78% пациентов (56% полных и 22% частичных респондеров). При глоссалгии *cum materia* обоснована необходимость сочетания психофармакотерапии с топическим дерматотропным лечением. Показано, что комбинированная терапия глоссалгического синдрома *cum materia*, включающая наряду с дерматотропными средствами (антигистаминные препараты, топические глюкокортикостероиды, антисептические полоскания) базовую психофармакотерапию алимемазином, характеризуется высокой долей респондеров. Это свидетельствует о том, что изолированное применение только

дерматотропных средств без коррекции психических нарушений не обеспечивает стойкого клинического улучшения.

Разработанные автором подходы внедрены в лечебный процесс Университетской клинической больницы №3 Сеченовского Университета и в учебный процесс кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматики, что подтверждает их востребованность и применимость в реальной клинической и образовательной практике.

Таким образом, результаты диссертационного исследования Юзбашян П.Г. обладают высокой теоретической и практической значимостью в контексте актуальной междисциплинарной проблемы диагностики и лечения глоссалгического синдрома.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По материалам диссертационного исследования Юзбашян П.Г. опубликовано 9 печатных работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus и PubMed; 2 иные публикации по результатам исследования; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 – в зарубежных конференциях).

Структура и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Юзбашян П.Г., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспортам специальностей 3.1.17. Психиатрия и наркология, 3.1.23. Дерматовенерология.

Диссертационная работа изложена на 218 страницах печатного текста, построена по традиционному плану, включает в себя: введение, 5 глав, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 19 рисунками. Библиографический список включает 262 источника, из них 92 отечественных и 170 зарубежных.

Во введении автор описывает актуальность имеющейся научной проблемы, формирует цель и задачи научного исследования, новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также формулирует положения, выносимые на защиту.

Первая глава является обзором литературы. Данные отечественной и зарубежной литературы подтверждают актуальность выбранной темы диссертации и новизну проведенного исследования. В обзоре обсуждены этиология, патогенез, коморбидность и имеющаяся на настоящее время типология глоссалгического синдрома.

Во второй главе изложены дизайн и методы работы. Применённые методики соответствуют поставленным задачам. Здесь же приведены критерии включения, невключения и исключения пациентов. Исследование включало в себя два этапа – сплошное клинико-эпидемиологическое исследование, выполнявшееся путем ретроспективного анализа базы данных пациентов с патологиями слизистой оболочки полости рта и выборочное психопатологическое и терапевтическое исследование, выполнявшееся путем детального дерматологического, психиатрического и психометрического обследований.

Третья и четвертая глава отображают результаты проведенного исследования. Автором обследованы 50 пациентов с глоссалгическим синдромом, как без дерматологической патологии, так и с установленным диагнозом красный плоский лишай. Проведен анализ структуры глоссалгического синдрома, выделены два основных типа, каждый из которых в свою очередь включает два варианта. Глава содержит 4 описания клинических случаев, содержащих развернутые психиатрические анамнезы, а также данные психометрических, дерматологических и клинико-лабораторных исследований.

Пятая глава полностью посвящена терапии глоссалгического синдрома, учитывающей его психопатологическую и дерматологическую структуру. В данной главе приведено обоснование использования препарата из группы «малых» нейрорептиков в терапии глоссалгического синдрома, обладающего активностью в отношении патологических телесных ощущений и обладающего вегетостабилизирующим эффектом (алимемазин). не противоречат поставленным автором задачам

Выводы не противоречат поставленным автором задачам, вытекают из полученных результатов, отражают основное содержание работы и служат логическими ответами на поставленные вопросы. Практические рекомендации имеют клиническую значимость и могут быть использованы в медицинской практике.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы и раскрывает основные положения проведенного исследования, материалы изложены доступно, грамотно и последовательно.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В целом, диссертация П.Г. Юзбашян является законченным исследованием, представляет решение актуальной междисциплинарной задачи, сочетает в себе психопатологический и дерматологический подходы к рассмотрению проблемы глоссалгического синдрома.

Принципиальных замечаний к оформлению и содержанию работы нет, однако в тексте имеются единичные опечатки и стилистические ошибки, а также ряд вопросов, носящих дискуссионный характер и не влияющих на общее впечатление и положительную оценку работы:

- 1) Пациенты с ретикулярной и особенно с гиперкератотической формами красного плоского лишая в ряде случаев предъявляют жалобы на жжение и боль. Какие методы были использованы, чтобы исключить органическую природу этих ощущений?
- 2) Контрольная группа была сформирована из родственников пациентов. Могли ли эти лица иметь повышенную склонность к тревоге, депрессии или соматизации в силу сходных генетических особенностей и средовых факторов?

Заключение

Таким образом, диссертационное исследование Юзбашян Полины Георгиевны на тему «Глоссалгический синдром: психопатология, психодерматологические аспекты, типология и терапия» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для клинической психиатрии и дерматовенерологии междисциплинарной задачи определения структуры и типа глоссалгического синдрома на основе психопатологических и дерматологических аспектов, что позволяет проводить комплексную дифференцированную терапию, и соответствует

