

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО
«Ростовский государственные
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

С.В. Шлык
«26» _____ 2024 г.


ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Мингазовой Ленизы Рифкатовны на тему: «Орофациальные боли: нейрогенные и миогенные механизмы, алгоритмы дифференциальной диагностики и лечения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Актуальность темы выполненной работы

Орофациальные боли являются сложной неврологической проблемой. Это обусловлено особенностями нервной системы лица. Известно, что все анатомические структуры в области лица и шеи могут вызывать боль. В связи с этим, дифференциальный диагноз орофациальных болей крайне широк. Обзор современных данных показывает, что отсутствуют точные сведения о

распространенности прозопалгий. При этом в последние годы отмечается рост нейрогенных расстройств, возникающих в результате инвазивных манипуляций (как правило, в стоматологической и эстетической практике) в области лица и полости рта. При этом обычно страдают дистальные ветви тройничного нерва. Это изменило структуру причин орофациальных болей, вызвало большие трудности в диагностике и лечении. Практически отсутствуют работы, посвященные детальному описанию клинических проявлений поражений отдельных ветвей тройничного нерва. Наблюдение за пациентами с невралгией тройничного нерва, в том числе после нейрохирургического лечения (микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва) показывает, что существуют дополнительные симптомы заболевания, которые ранее не указывались в диагностических критериях. Работы, посвященные миофасциальным прозопалгиям свидетельствуют о наличии признаков нейропатических расстройств в структуре болевого синдрома. В связи с этим, общепринятые принципы клинической диагностики болевых феноменов оказываются мало информативными при исследовании пациентов с орофациальной болью. Возможности инструментальных нейрофизиологических методов диагностики, описанные ранее, являются противоречивыми, имеют слабую диагностическую ценность.

Лечение прозопалгий обычно предполагает назначение препаратов из группы антиконвульсантов (карбамазепин, габапентин), антидепрессантов. Отсутствуют данные о патогенетических подходах к лечению как нейрогенных, так и миогенных лицевых болей.

Таким образом, тема диссертационной работы Мингазовой Л.Р. является актуальной для неврологии и помогает в решении практических задач, связанных с дифференциальной диагностикой и лечением орофациальных болей.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Мингазовой Ленизы Рифкатовны выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) и представляет собой решение актуальной научной задачи по оптимизации диагностики орофациальных болей на основе разработки алгоритмов клинической диагностики и механизм-ориентированной терапии.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В ходе выполнения работы проведен анализ представленности орофациальных болей на специализированном неврологическом приеме. Проведена систематизация клинических характеристик различных форм орофациальных болей. Разработана методика клинической диагностики - нейросенсорная экспертиза орофациальной области, позволяющая определить анатомический уровень поражения. Изучены и представлены новые клинические симптомы, которые возникают при поражении дистальных нервов тройничного нерва. Показана клиническая гетерогенность тригеминальной невралгии, выделены новые подтипы. Выявлены периферические и центральные механизмы патогенеза нейрогенных (тригеминальных) орофациальных болей, которые связаны между собой, имеют различную последовательность включения и вклад в патогенез заболевания. Описаны невропатические признаки у пациентов с миофасциальной орофациальной болью. Показано, что в патогенезе заболевания имеются два вида боли - ноцицептивная и ноципластическая.

Полученные клинические данные позволяют провести дифференциальный диагноз различных видов прозопалгий.

Доказана малая информативность стандартных нейрофизиологических исследований орофациальной области (мигательный рефлекс, тригеминальные вызванные потенциалы) в диагностике прозопалгий. Исключение составляет исследование мигательного рефлекса со стимуляцией подбородочного нерва у пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва.

Проведен анализ эффективности патогенетического лечения орофациальных болей. Показана эффективность медикаментозного лечения с использованием ботулотоксина типа А при тригеминальной невралгии и амантадина при посттравматической нейропатии тройничного нерва, а также комплексное лечение с воздействием на периферические и центральные фактора патогенеза при миофасциальных орофациальных болях.

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

Достоверность полученных результатов исследования обусловлена достаточным объемом выборки. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 500 пациентов с орофациальной болью с целью уточнения представленности прозопалгий на неврологическом приеме. На втором этапе проведено экспериментальное исследование с участием 545 человек. Из них 250 пациентов с посттравматической нейропатией тройничного нерва, 90 пациентов с тригеминальной невралгией, 205 пациентов с миофасциальной орофациальной болью. Исследование является проспективным. Предметом исследования явилось изучение структуры болевого синдрома, соматосенсорных изменений орофациальной области при нейрогенных и миогенных орофациальных болях, что позволило сформулировать алгоритм клинической дифференциальной диагностики орофациальных болей. Проведенные инструментальные нейрофизиологические методы исследования (мигательный рефлекс со стимуляцией надблокового и подбородочного нервов, тригеминальные вызванные потенциалы,

экстероцептивная супрессия произвольной активности жевательных мышц) позволили уточнить детали патогенеза орофациальной боли. При этом имели малую диагностическую ценность. Исследование оценки эффективности лекарственной и нелекарственной видов лечения орофациальных болей показало возможности механизм-ориентированной терапии.

Результаты проведенного исследования подтверждаются соблюдением основных принципов доказательной медицины, адекватным применением современных статистических методов обработки данных. Научные положения, выносимые на защиту, обоснованы в тексте диссертации, логичны и подтверждаются проведенным исследованием. Выводы и практические рекомендации, представленные автором научного исследования информативны, полностью соответствуют поставленным задачам и полученным результатам исследования, хорошо обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертационного исследования.

Основные результаты работы были представлены на конференциях различного уровня, включая международные.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведенный клинический анализ позволяет провести идентификацию орофациальных болей с учетом характера болевого синдрома, чувствительных нарушений и других (впервые описанных) клинических проявлений. Создан своеобразный «сенсорный портрет» орофациальной области. Подробно описаны чувствительные феномены, которые возникают при поражении тройничного нерва на различных анатомических уровнях. Эти данные представляют интерес с позиции клинической анатомии лицевой области. Было выявлено, что клиническая картина при поражении основных ветвей тройничного нерва на лице и в полости рта соответствует нейропатии тонких немиелинизированных С-волокон - жгучая боль, нейросенсорный дефицит с выпадением поверхностной (температурной, болевой) чувствительности. Отличительной является клиника поражения нижнего альвеолярного нерва,

при котором на первый план выходит выраженный нейросенсорный дефицит со снижением не только поверхностной, а также глубокой и сложной видов чувствительности в полости рта, боль возникает лишь в 30% случаев и носит характер трункальной, свойственной для туннельных синдромов.

Показаны различные фенотипы тригеминальной невралгии, что важно для определения диагностического поиска и подходов к терапии.

Нейросенсорное тестирование, а также использование диагностических опросников DN4 и PainDetect позволяют выявить признаки нейропатической боли среди пациентов с миофасциальной орофациальной болью, что определяет дальнейшую терапевтическую тактику.

Результаты инструментальных нейрофизиологических исследований показали малую диагностическую ценность. Однако, помогли уточнить детали патогенеза орофациальных болей.

Предложены протоколы лечения тригеминальной невралгии с применением локальных инъекции ботулотоксина типа А и посттравматической нейропатии тройничного нерва с использованием инфузии амантадина (ПК-мерц). Показана высокая эффективность терапии миофасциальных орофациальных болей с воздействием на периферические и центральные факторы патогенеза.

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в постановке цели, задач, дизайна исследования, составлении плана научной работы, отборе выборки пациентов, непосредственного проведении клинического обследования, сборе, анализе результатов исследования; установке задач для статистической обработки результатов исследования; анализе, интерпретации и обобщении полученных результатов. Мингазова Л.Р. собрала и заполнила базу данных исследования, провела статистический анализ, описала результаты клинических и нейрофизиологических исследований, разработала и сформулировала выводы и основные положения, выносимые на защиту. Автор принимала

непосредственное участие в научно-исследовательской работе на всех этапах от планирования, дизайна, проведения обследования до статистического анализа, обобщения и публикации результатов исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработанный автором алгоритм нейросенсорной экспертизы орофациальной области может использоваться в клинической практике для определения топического уровня поражения в тригеминальной системе, а также для определения признаков центральной сенситизации у пациентов с миофасциальной орофациальной болью. Основные клинические характеристики нейрогенных и миогенных орофациальных болей, описанные в диссертации, а также предложенные методы диагностики и терапии могут применяться в первичном звене здравоохранения, амбулаторной и стационарной неврологической практике в диагностике пациентов с орофациальной болью, а также для проведения экспертизы.

Результаты исследования могут быть рекомендованы для внедрения в рамках образовательных программ подготовки врачей-неврологов на профильных кафедрах медицинских вузов в процессе обучения студентов, клинических ординаторов, аспирантов и слушателей повышения квалификации по специальности 3.1.24. Неврология.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертация написана в классической схеме. Работа изложена на 316 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Диссертационная работа содержит 53 таблицы и иллюстрирована 36 рисунком. Список литературы

содержит 326 источников: 52 источника отечественной литературы и 274 – зарубежной.

Введение содержит данные об актуальности исследования, цель соответствует теме работы. В соответствии с целью исследования, автором корректно сформулированы задачи, которые согласуются с объемом выполненных исследований, полученными результатами, выводами. Положения, вынесенные на защиту отражают наиболее значимые результаты. Разработан дизайн исследования, определены четкие критерии включения, невключения, исключения пациентов из исследования.

Обзор литературы построен автором логично, проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Содержание литературного обзора обосновывает актуальность изучаемой темы и показывает необходимость исследования проблемы орофациальных болей.

Во II главе подробно описан дизайн всех этапов работы. Представлены материалы и методы исследования. Подробно раскрывается методика выполнения нейроненсорной экспертизы орофациальной области с исследованием поверхностной (болевогой, температурной, тактильной), а также глубокой и сложной видов чувствительности. Описаны способы клинической оценки состояния жевательных мышц, ширины открывания рта. Представлены методы анкетного тестирования болевого синдрома, эмоционально-аффективных нарушений. Описаны методики проведения инструментальных нейрофизиологических исследований. Представлены протоколы лечения нейрогенных орофациальных болей. Подробно описана методика локальных инъекций ботулотоксина типа А при тригеминальной невралгии и схема введения амантадина при посттравматической нейропатии тройничного нерва. Дана общая характеристика пациентов основной группы, группы сравнения и группы контроля. Описаны методы статистической обработки полученных данных.

В III главе показаны результаты ретроспективного анализа историй болезни 500 пациентов с целью изучения частоты представленности и структуры орофациальных болей. В клинической части исследования представлены результаты исследования нейрогенных и миогенных орофациальных болей. Проведен анализ болевого синдрома, соматосенсорных нарушений и коморбидных расстройств. Представлен анализ этиологических факторов ятрогенной травмы дистальной ветвей тройничного нерва. Детально описаны клинические феномены при травматическом поражении отдельных ветвей тройничного нерва. Представлены результаты нейросенсорной экспертизы орофациальной области. Проведен корреляционный анализ отдельных клинических симптомов в зависимости от нейроанатомического субстрата (ветви тройничного нерва). У пациентов с тригеминальной невралгией исследованы новые клинические феномены: выявлена и детализирована структура постоянной боли, которая присутствует наряду с пароксизмальной, уточнена длительность болевого пароксизма (более 2 минут), выявлено наличие вегетативного сопровождения приступов. Показаны различные фенотипы тригеминальной невралгии. Описаны результаты инструментальных нейрофизиологических методов исследования нейрогенных орофациальных болей. Выделен и представлен метод, который можно использовать в диагностике нейропатии нижнего альвеолярного нерва. Описаны клинические особенности миофасциальной орофациальной боли, в частности показаны нейропатические признаки, которые могут появляться в структуре болевого синдрома. С этой целью могут применяться болевые опросники (DN4, PainDetect). Представлены протоколы механизм-ориентированной терапии тригеминальной невралгии и посттравматической нейропатии тройничного нерва. Выполнен сравнительный анализ и эффективность лечения миофасциальной орофациальной боли с воздействием на периферические и центральные звенья патогенеза.

В заключении автор представляет обсуждение полученных результатов, анализирует клинические и нейрофизиологические особенности

орофациальных болей, представляет возможные патофизиологические механизмы, изучает результаты проведенной терапии.

Выводы диссертационного исследования и практические рекомендации корректно соотносятся с положениями, выносимыми на защиту. Свидетельствуют о достижении цели и решения поставленных задач исследования. Список литературы содержит большое количество источников, оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. Отдельные стилистические неточности и погрешности в целом не оказывают значимого влияния на общее положительное впечатление от диссертационного исследования.

В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Назовите основные отличия болевого феномена и чувствительных нарушений при поражении нервов в тригеминальной системе от клинических проявлений нейропатии другой локализации, например, при поражении нервов на конечностях или туловище?

2. Что нового в понимании этиологии и механизмов патогенеза тригеминальной невралгии показало ваше исследование?

3. Назовите основные факторы, которые приводят к возникновению ноципластической боли у пациентов с миофасциальной орофациальной болью?

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликованы 33 печатные работы, в том числе: научных статей, отражающих основные результаты диссертации в изданиях Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России – 11; в

журналах, включенных в международные базы Scopus и Web of Science –6; обзорных статей по теме диссертации – 3; тезисы - 5; иные – 8.

Заключение

Диссертация Мингазовой Ленизы Рифкатовны на тему: «Орофациальные боли: нейрогенные и миогенные механизмы, алгоритмы дифференциальной диагностики и лечения» является самостоятельной, законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы оптимизации помощи пациентам с орофациальной болью, имеющую важное значение для неврологии.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, практической значимости и реализации результатов, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Мингазова Лениза Рифкатовна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Заключение принято на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии от «26» февраля 2024 года, протокол №22 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Заключение заслушано, обсуждено и одобрено на заседании проблемной комиссии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Присутствовали на заседании 27 человек. Результаты голосования: «за» – 27 человек, «против» – 0, «воздержалось» -0, протокол №4 от «19» марта 2024 года.

Заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Балязин Виктор Александрович

«19» марта 2024 г.

Подпись В.А. Балязина заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор



Сапронова Наталия Германовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулочек Нахичеванский, 29. Тел. +7(863) 250-42-00, e-mail: okt@rostgmu.ru, оф.сайт: www.rostgmu.ru.