

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Толмачевой Виолетты Александровны на тему «Нервно-психические расстройства при фокальной и сегментарной дистонии», представленную 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 доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.17. Психиатрия и наркология

Актуальность работы. Первичные фокальные и сегментарные дистонии с краниоцервикальной локализацией (Д) относятся к формам двигательного расстройства в молодом и зрелом возрасте с затяжным течением и устойчивостью к терапии, высоким риском профессиональной и социальной дезадаптации. Согласно современным представлениям, Д. объединяет гетерогенные состояния с различными особенностями патогенеза. Несмотря на многолетнее обсуждение проблемы Д., предметом спора остаются диагностические границы идиопатической и функциональной дистонии, а также причины и клиническая вариативность функциональной дистонии. Учитывая широкий спектр расстройств из категории Д., отсутствие лабораторных и инструментальных маркеров и высокий риск функциональных психопатологических форм (например, конверсионных и связанных со стрессом), биомедицинский подход является неудовлетворительным для исследования этой проблемы, диагностики и терапии Д., изучения психосоматических соотношений, вклада психологических и социальных факторов.

Широкий ряд немоторных признаков, которые могут отмечаться у этих пациентов, игнорируется в процессе диагностики Д., длительное время (месяцы или годы) не проводится их лечение. Клинически выраженные психические симптомы могут оказывать влияние на моторные симптомы и состояние больного в целом на разных этапах Д., повышают риск неэффективности терапии. Несмотря на усовершенствование систематик и диагностики Д. за последние десятилетия, сложность вызывает дифференциация между дистониями: идиопатической и функциональной, между функциональной дистонией из группы конверсионных расстройств и вторичной органической дистонией (развивающейся на фоне резидуального поражения нервной системы). Вместе с тем Федеральные клинические рекомендации недостаточно ориентированы на различные подходы к диагностике и терапии при различных клинических формах, дифференциацию функциональной Д. с опорой на сопутствующие немоторные нарушения (когнитивные и сенсорные

дисфункции, психические и поведенческие расстройства), которые с большой долей вероятности могут влиять на тяжесть основных симптомов и функциональных нарушений.

Остается открытым вопрос о том, насколько диагностика неоторных психических нарушений в условиях неврологической практики улучшает дифференциацию функциональной и идиопатической дистонии, а также с другими формами, двигательные нарушения при которых могут быть сходны. Существует высокая вероятность, что скрининг, ограниченный выявлением некоторых тревожных и депрессивных симптомов, рекомендованный для условий неврологической практики, не позволяет проводить качественную диагностику сложной структуры Д., дифференциацию неврологических и психопатологических признаков, диагностику сопутствующих психических расстройств. При этом многие опубликованные исследования Д. имеют серьезные ограничения, так как, как правило, исключают больных с психическими расстройствами или пациентов, принимающих психотропные препараты. Существует высокая вероятность, что применение субоптимальной терапии, исключающей воздействие на неоторные признаки, так же, как и несвоевременно начатое лечение, снижают эффективность лечебных мер и качество жизни пациента, при этом повышают уровень дезадаптации и риск инвалидности. Но пока недостаточно получено доказательств о влиянии лечения психических расстройств, сопровождающих течение Д, на общие показатели терапевтической эффективности при данной патологии.

Для совершенствования классификации Д. и подходов к помощи для данной категории больных наиболее подходящими может стать интегративная концепция, включающая биопсихосоциальный подход к диагностике и лечению Д. и полипрофессиональный подход к организации купирующей и стабилизирующей терапии. Интегративная парадигма в отличие от биомедицинской модели в большей мере ориентирована на распознавание различных дистонических механизмов и фенотипов, позволяет учитывать соотношение объективных неврологических и субъективных психических проявлений, влияние факторов предрасположенности к Д. и провоцирующих факторов, включая личностные факторы, а также оценивать эффекты различных лекарственных и немедикаментозных видов терапии с учетом всего спектра клинических и психологических мишеней и вероятности получения долгосрочных эффектов.

Общая оценка выполненной соискателем ученой степени работы. Работа по актуальной проблеме для неврологии и психосоматической медицины проведена с высоким личным участием Толмачевой В.А.: выделение актуальной проблемы, разработка протокола исследования, набор и

обследование пациентов, сбор и анализ данных, лечение пациентов с Д. с использованием ТМС-метода. Исследование первичной краниоцервикальной дистонии позволил охватить спектр моторных и немоторных расстройств, имеющих высокую значимость для ощущения субъективного неблагополучия и низкого качества жизни пациента с учетом особой локализации нарушений и мучительности страдания, а также трудности сохранения дееспособности для многих больных (часто Д. возникает в возрасте расцвета карьеры). Автор вносит свой вклад в решение сложной проблемы диагностики и лечения пациентов с идиопатической и функциональной дистонией по результатам последовательного наблюдения (от одного года до трех лет) за динамикой состояния - сложных синдромов и отдельных симптомов, а также мониторинга эффектов лечения Д с учетом адекватности, длительности и вклада отдельных методов. Динамика патологии Д., качество жизни и эффекты терапии были оценены с помощью повторных многомерных кросс-секционных оценок двигательных и немоторных психических нарушений в течение всего периода наблюдения.

О вкладе соискателя в получении результатов свидетельствуют 23 статьи по теме диссертационной работы, опубликованные в ряде авторитетных журналов. Данные по теме, важные в аспектах оптимизации диагностики и терапии моторных нарушений различной локализации с учетом их соотношения с психическими симптомами, обсуждались автором в 24 публикациях, ориентированных на неврологическое сообщество и сферы междисциплинарного взаимодействия. 11 научные статьи, отражающие основные результаты диссертации, опубликованы в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России и в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus и др).

Степень достоверности результатов, проведенных соискателем ученой степени исследований. Надежность и обоснованность полученных результатов исследования подтверждается строгим соответствием методологии поставленным научным целям и всесторонним анализом репрезентативной выборки пациентов на основании данных, полученных с помощью комбинации клинического, психологического (оценочного) и нейрофизиологического методов. Достоверность полученных автором результатов обеспечивается сопоставлением исследовательских гипотез с полученными экспериментальными данными о фенотипическом разнообразии идиопатических и функциональных Д., требующем дифференциации на этапах диагностики и терапии. Выбор объекта исследования проведен с использованием современных международных критериев и методов диагностики (стандартизированные структурированные

интервью, шкалы и опросники), способных надежно верифицировать не только моторные, но и немоторные психические расстройства у пациентов с Д. Для оптимизации диагностического подхода протестированы специализированные шкалы и опросники для оценки тяжести дистонии, соматизации, тревоги, депрессии, личностных факторов, а также качество жизни пациентов с Д. Анализ мультимодальных данных проведен в соответствии с целями и задачами диссертационной работы с помощью современных методов. Выбранный лонгитюдный дизайн исследования позволил получить достоверные доказательства, которые легли в основу практических рекомендаций и заключения, что определяет надежность выводов.

Новизна результатов, проведенных соискателем ученой степени исследований. Впервые осуществлена систематизация и типологическая дифференциация фокальной и сегментарной мышечной дистонии на идиопатическую и функциональную на основе данных оценки неврологического и психиатрического статуса, анамнестических и клинικο-демографических характеристик и значимых параметров (психометрических, нейрофизиологических, других). Интеграция неврологических и психиатрических принципов диагностики позволила выделить психические нарушения, сопровождающие Д, сформировать новые представления о фенотипическом разнообразии форм дистонического гиперкинеза краниоцервикальной локализации. В рамках поиска биомаркеров и для повышения достоверности нейрофизиологической компоненты функциональной дистонии использованы данные о моторных вызванных потенциалах у пациентов с Д. Доказана ограниченная информативность скрининговой оценки тревожных и депрессивных симптомов для анализа структуры и механизмов психоэмоциональных нарушений. Автором предложен диагностический алгоритм для верификации функциональной формы Д.

Теоретическая значимость результатов, проведенных соискателем ученой степени исследований. Результаты исследования позволили сформировать новую теоретическую и методологическую основу для научных исследований междисциплинарных групп по проблеме Д., соответствующих научно-образовательных междисциплинарных программ и клинической практики. Основным итогом работы Толмачевой В.А. стала разработка научно-обоснованной биопсихосоциальной концепции, ориентированной на целостный подход к пониманию идиопатической и функциональной фокальной/сегментарной мышечной дистонии с учетом взаимозависимостей между моторными и немоторными компонентами патологии, а также вклада

в их формирование биологических (нейрофизиологических, клинических), психологических и социальных факторов. С новых теоретических позиций представлены клинические варианты функциональной дистонии с учетом психосоматических соотношений, наличия аффинитета между моторными и немоторными признаками и силы этой связи, что положено в основу оптимизации диагностики как двигательной, так ассоциированной психической патологии. Сформированы представления о структуре единого (общего) дистонического синдрома. Подходы к терапии пациентов с Д. также определяются ведущим доменом в структуре общего дистонического синдрома в зависимости от дифференциации генеза нарушений. При разработке клинической модели функциональной дистонии установлена роль патохарактерологической predisпозиции и отдельных характеристик, выделены личностные предикторы.

Практическая значимость результатов, проведенных соискателем ученой степени исследований. Автором показана эффективность использования стратегии интегративного подхода и нейропсихиатрической модели Д. к анализу эффективности лечения различных клинических вариантов данной патологии, включая следующие терапевтические модальности: ботулинотерапия, транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), психофармакотерапия и психотерапия. Прикладное значение имеет разработка персонализированных подходов к диагностике и терапии. Разработка персонализированных подходов к диагностике позволила выявить различия в частотно-амплитудных характеристиках вызванного потенциала у пациентов с функциональной дистонией по сравнению с контрольной группой, что позволяет усовершенствовать дифференциальную диагностику данного состояния. Разработанное автором дерево решений с использованием языка программирования Python помогает формализовать процесс диагностического поиска и определить возможную функциональную природу дистонии на основе объективных данных. Персонализированные подходы к коррекции двигательных и психических нарушений при лечении дистонического гиперкинеза и, включая фармакотерапию, психотерапию и нефармакологические методы, ориентированы на долгосрочный результат. Доказана эффективность длительной регулярной ботулинотерапии при цервикальной дистонии, которую следует определять по критериям уменьшения тяжести гиперкинеза, интенсивности болевого синдрома и риска зависимости от анальгетиков, улучшения качества жизни пациентов. Разработан подход к дифференцированному выбору стратегии коррекции двигательных и психических расстройств при идиопатической и функциональной дистонии. Доказана эффективность применения транскраниальной магнитной стимуляции для коррекции

недвижительной симптоматики у пациентов с идиопатической дистонией. Полученные результаты и выводы могут быть использованы для усовершенствования клинических рекомендаций по диагностике и лечению идиопатической либо функциональной фокальной/сегментарной мышечной дистонии в условиях неврологической практики и междисциплинарных отделений.

Автореферат выполнен в соответствии с установленными требованиями и отражает все этапы научной работы соискателя. Существенных замечаний к содержанию автореферата не выявлено. Имеются незначительные замечания.

1. Нуждаются в уточнении характеристики набора данных относительно объема выборки и диспропорции между основными группами исследования и контрольной группой, что, вероятно, может влиять на статистическую значимость выводов.

2. Возрастной диапазон участников представляется слишком широким, поскольку включает возраст, связанный с процессами старения (> 65 лет).

3. В критериях исключения не отмечено, почему исключалась любая структурная патология головного мозга по данным КТ и МРТ, так как иногда выявленные радиологические признаки не имеют клинического значения.

4. Имеется недостаток данных об особенностях дизайна исследования на втором лечебном этапе исследования и о мониторинге экспериментальной и контрольной групп в рамках выбранного дизайна.

Заключение

Считаю, что по актуальности темы, высокому методическому уровню проведенных исследований, достоверности данных, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Толмачевой Виолетты Александровны на тему «Нервно-психические расстройства при фокальной и сегментарной дистонии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.17. Психиатрия и наркология, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, имеющей важное значение для развития неврологии и психиатрии - разработка интегративной биопсихосоциальной концепции нервно-психических расстройств при идиопатической либо функциональной фокальной/сегментарной мышечной дистонии и верификации психосоматических соотношений двигательных и недвигательных доменов в структуре нервно-психических расстройств этого заболевания. Диссертационная работа Толмачевой Виолетты Александровны соответствует требованиям п. 15

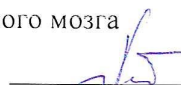
Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Толмачева Виолетта Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.17. Психиатрия и наркология.

Доктор медицинских наук (3.1.17. Психиатрия и наркология),

руководитель отдела психических расстройств

при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга

НКИЦН ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ»

 Андрющенко Алиса Владимировна

Согласна на обработку персональных данных

 Андрющенко Алиса Владимировна

Подпись доктора медицинских наук

Андрющенко А. В, ЗАВЕРЯЮ:

ученый секретарь Ученого совета ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ»

кандидат психологических наук

12.05.2025г.



 Кулыгина Майя Александровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева
Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ»)
Научно-клинический исследовательский центр нейropsychиатрии (НКИЦН)
Российская Федерация, 117152, г. Москва, Загородное, д. 2
Тел.: +7 (495) 252-88-88, Официальный сайт: pkb1@zdrav.mos.ru