

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин

2021 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Филатовой Екатерины Сергеевны на тему: «Нейрогенные механизмы хронической суставной боли», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – нервные болезни и 3.1.27 (14.01.22) – ревматология.

Актуальность темы выполненной работы

Ревматические заболевания (РЗ) составляют значительную долю в структуре заболеваемости населения всех стран мира. Среди взрослых в России РЗ занимают лидирующие позиции, уступая лишь болезням системы кровообращения и органов дыхания. Это связано с неуклонно возрастающей их распространенностью среди всех возрастных групп населения, склонностью к хронизации процесса, его неизбежному прогрессированию, ранней инвалидизации пациентов, снижению качества их жизни, высокой стоимостью болезни.

Основными проявлениями РЗ являются хроническая боль и артрит различной степени выраженности от преходящей припухлости суставов до стойкого прогрессирующего деструктивного полиартрита.

Прежде всего боль является основной причиной обращения пациентов с заболеваниями суставов к врачу, оказывает решающее влияние на качество жизни и трудоспособность пациентов. Вместе с тем значительная часть пациентов с болью в суставах неудовлетворена обезболивающей терапией. И это прежде всего связано с тем, что длительное время хроническая суставная боль рассматривалась как исключительно ноцицептивная и для её терапии использовали различные противовоспалительные средства.

Лишь в последние годы, появились исследования, свидетельствующие о том, что хроническая суставная боль может носить не только воспалительный, но и нейрогенный характер.

При ревматоидном артрите, остеоартрите коленных суставов и анкилозирующем спондилите у значительного числа пациентов выявляются специфические сенсорные феномены характерные для нейропатической боли: жжение, онемение, покалывание, ползание мурашек или усиление боли в ответ на неболевой стимул (аллодиния), локализованные как в области пораженного сустава, так и далеко за его пределами. Нейрофизиологические исследования определяют снижение порога реагирования на стимулы различных модальностей в области поражённого сустава – периферическая сенситизация и отдалённых референтных точках – центральная сенситизация.

Современные методы нейровизуализации, такие как ПЭТ и ф-МРТ головного мозга у пациентов с заболеваниями суставов выявили активацию не только специфических зон соматосенсорной коры, связанных непосредственно с обработкой болевых стимулов, но и областей ответственных за формирование эмоций, и когнитивных функций, что указывает на несомненную роль центральных механизмов в патогенезе хронической суставной боли.

Однако, результаты исследований, демонстрирующих смешанный характер боли, выглядят разноречивыми. Неизвестны также факторы, влияющие на выраженность и структуру нейрогенных механизмов, участвующих в патогенезе суставной боли. В связи с исключительным

использованием опросников для определения клинической феноменологии боли и отсутствием неврологического осмотра, позволяющего оценить состояние соматосенсорной нервной системы, не проводилась дифференциальная диагностика между нейропатической и ноципластической болью, что является важным для выбора методов комплексной терапии болевого синдрома. Наконец, до сих пор не предложено простого и удобного в клинической ревматологической практике метода, позволяющего выявить смешанный тип боли при суставной патологии и подобрать наиболее эффективную противоболовую терапию.

В этой связи комплексное общеклиническое, лабораторное, клиническое неврологическое, нейрофизиологическое и анкетное исследование, проведенное Е.С. Филатовой и направленное на изучение хронической суставной боли, является высоко перспективным для того, чтобы уточнить её механизмы, создать основу для разработки персонифицированного подхода к терапии хронической суставной боли и алгоритма обследования пациентов с ревматическими заболеваниями. Все используемые на сегодняшний день клинические рекомендации включают методы терапии, направленные исключительно на уменьшение воспаления. Лекарственные препараты центрального действия пациентам с РЗ назначают в основном в качестве вспомогательных средств, купирующих коморбидные нарушения, чаще депрессию. Их использование в качестве обезболивающей терапии при хронической суставной боли теоретически не обосновано, эффективность не изучена.

Таким образом, исследование Филатовой Екатерины Сергеевны, посвящённое изучению нейрогенных механизмов хронической суставной боли является весьма актуальным.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Филатовой Екатерины Сергеевны на тему «Нейрогенные механизмы хронической суставной боли» выполнена в

соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБНУ Научно-исследовательский институт им. В.А. Насоновой.

Новизна исследования и полученных результатов

Автором исследования проанализирована представленность нейропатических дескрипторов у пациентов с ревматоидным артритом, остеоартритом коленных суставов и анкилозирующим спондилитом; изучена их взаимосвязь с наличием/отсутствием поражения соматосенсорной нервной системы, на основании чего выделены нейропатический и ноципластический компоненты хронической суставной боли. Доказано негативное влияние нейропатического и ноципластического компонентов на интенсивность боли, качество жизни, функциональное состояние пациентов с заболеваниями суставов.

Впервые проведено детальное клиническое неврологическое исследование состояния периферической нервной системы у пациентов с ревматоидным артритом и выявлено, что нейропатический фенотип боли встречается у пациентов с наличием неврологической патологии в виде полинейропатии, туннельных синдромов, обусловленных компрессией нерва в области поражённого сустава, их сочетанием, реже шейной миелопатией. На основании клинико-неврологического, анкетного и нейрофизиологического исследования было показано, что ноцицептивная (воспалительная) боль при ревматоидном артрите у 48,1% пациентов сочетается с нейропатической, обусловленной поражением периферической нервной системы, а также перекрывается с ноципластической и не в полной мере зависит от активности аутоиммунного воспаления.

Использование мультидисциплинарного подхода в исследовании остеоартрита коленных суставов позволило автору подтвердить и объяснить описанные ранее в литературе диссоциации между выраженностью структурных изменений и интенсивностью болевого синдрома наличием у 37,5% ноципластического компонента боли, обусловленного гипервозбудимостью центральных болевых нейронов (центральной сенситизацией). Новые данные, полученные путём использования

нейропатических шкал и исследования характера и локализации сенсорных нарушений при анкилозирующем спондилите, показали наличие ноципластической боли у 12,7 % пациентов и её тесную связь с активностью воспаления.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Диссертационное исследование Филатовой Е.С. проведено на репрезентативном материале клинических наблюдений. В работе использованы адекватные поставленным задачам современные методы исследования. Основные положения, выводы и практические рекомендации научно обоснованы и полностью соответствуют цели и задачам исследования. Полученные результаты детально проанализированы и критически оценены автором с учетом анализа большого количества отечественных и зарубежных научных источников литературы. Проведена квалифицированная статистическая обработка данных. Выводы и практические рекомендации полноценно отражают результаты проведенного исследования и соответствуют цели и задачам проведенного исследования.

О достоверности и оригинальности полученных в диссертационном исследовании результатов свидетельствует экспертиза первичной документации и данные проверки системой «Антиплагиат».

Вышеизложенное позволяет говорить об обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты проведенного исследования имеют большое значение для понимания теоретических аспектов патогенеза хронической суставной боли, а также повышения эффективности оказания противоболевой помощи пациентам с ревматическими заболеваниями.

В диссертационной работе Филатовой Е.С. продемонстрирован смешанный многокомпонентный патогенез хронической суставной боли, оценено значение, наряду с ноцицептивным, нейрогенных механизмов при различной суставной патологии и факторов, оказывающих на них влияние.

Автором разработан алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики различных нейрогенных механизмов хронической боли. Предложено использовать для скрининга нейрогенных компонентов нейропатические шкалы, а для дифференциальной диагностики нейропатического и ноципластического компонентов неврологический осмотр, направленный на выявление патологии соматосенсорной нервной системы.

В работе показана ассоциация тревожно-депрессивных нарушений со всеми компонентами болевого синдрома: ноцицептивным, нейропатическим и особенно ноципластическим.

Филатовой Е.С. выдвинута и теоретически обоснована гипотеза о роли центральной сенситизации в формировании коморбидности хронической суставной боли с депрессией и когнитивными нарушениями, часто встречающимися у пациентов с суставной патологией.

На основе полученных данных автором сформулированы предложения по оптимизации персонализированной терапии хронической суставной боли: при наличии нейропатического фенотипа боли, по данным нейропатических опросников, рекомендовано проведение комплексной терапии, включающей помимо противовоспалительных средств, препараты центрального действия, направленные на нейрогенный компонент. Доказана эффективность комплексной механизм-направленной терапии, включающей наряду с противовоспалительными средствами, препарат центрального действия антиконвульсант прегабалин в отношении хронической многокомпонентной боли у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом коленных суставов.

Личный вклад автора

Личный вклад автора является определяющим на всех этапах исследования. Автором выбрано направление исследования, сформулированы цель и задачи, разработан дизайн исследования, соответствующий современным требованиям доказательной медицины. Автор самостоятельно осуществляла набор пациентов с исследование, сбор анамнестических данных, оценивала результаты общеклинического и инструментальных обследований,

проводила клинико-неврологическое и нейрофизиологическое обследование. Автором лично создана электронная база данных, проведена статистическая обработка обобщенного материала, представлено обсуждение результатов, сформулированы аргументированные выводы и практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные положения диссертационной работы внедрены в педагогический процесс и используются при проведении лекционных курсов, семинарских и практических занятий при обучении клинических ординаторов и аспирантов кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Разработанные автором диагностические и терапевтические рекомендации успешно применяются в лечении пациентов с ревматоидным артритом, остеоартритом коленных суставов и анкилозирующим спондилитом в ФГБНУ Научно-исследовательский институт им. В.А. Насоновой.

Результаты и выводы диссертационной работы, представленные Филатовой Е.С. могут быть использованы для проведения дальнейших научных работ в научно-исследовательских коллективах неврологического и ревматологического профиля, включая научный коллектив кафедры неврологии ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, а также в учебных целях в работе научно-педагогических сотрудников ВУЗов со студентами, клиническими ординаторами и на циклах повышения квалификации – с врачами-неврологами и врачами-ревматологами.

Печатные работы по теме диссертации, полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По материалам исследования опубликовано 54 печатные работы, среди которых 36 публикаций по результатам исследования (16 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации результатов научных исследований,

включая 6 статей в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, а также 8 тезисов в российской и 10 в иностранной печати. В опубликованных работах и автореферате полностью изложены основные положения, результаты и выводы диссертационной работы.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертационная работа Филатовой Е.С. представлена в традиционной для научных трудов структуре, изложена на 318 страницах машинописного текста и включает введение, 6 глав (обзор литературы по теме исследования, характеристика клинического материала и методов исследования, главы, отражающие результаты исследования, обсуждение полученных результатов), выводы, практические рекомендации, список условных сокращений, библиографический указатель использованной литературы, включающий 547 источников литературы (из них 53 отечественных и 494 зарубежных), и 10 приложений. Диссертация содержит наглядный иллюстративный материал: 62 таблицы и 33 рисунка.

Изложенные в диссертации положения, выводы и рекомендации полностью отражают содержание работы и основываются на грамотной статистической обработке материала. Обоснованность и четкий правильный методологический подход к оценке полученных результатов, формулированию положений и выводов диссертационной работы позволили в полной мере реализовать задачи, поставленные в исследовании.

Все вышеизложенное позволяет говорить о том, что диссертация Филатовой Е.С. «Нейрогенные механизмы хронической суставной боли» является завершенной научной работой.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам обсуждаемой диссертационной работы следует отнести мультидисциплинарный подход, направленный на изучение различных компонентов хронической суставной боли, последовательное, логичное и научно-обоснованное изложение материала, качественное проведение статистической обработки и продуманный, научно-обоснованный анализ полученных данных, основанный на анализе большого числа источников

литературы, логичность и последовательность в формулировке выводов, обоснованность, четкость и простоту изложения практических рекомендаций.

Принципиальных замечаний к выполнению и изложению материала нет. В тексте диссертации имеются незначительные грамматические и стилистические ошибки. Данные замечания не снижают научную и практическую ценность проведенного исследования и не влияют на его общую положительную оценку.

Вопросы к соискателю:

1. В вашем исследовании использованы две шкалы нейропатической боли: DN4 и Pain DETECT, в чем смысл дублирования шкал?
2. Анализ пациентов с ревматоидным артритом показал, что нейропатическая боль была связана с такими факторами как длительность болезни, функциональная недостаточность, рентгенологическая стадия. У этих же пациентов чаще отмечались тревожно-депрессивные расстройства. В свою очередь депрессия была ассоциирована с более низким качеством жизни. Как вы считаете, что является первичным и наиболее важным звеном в этой «цепи» патологических состояний?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Филатовой Екатерины Сергеевны на тему: «Нейрогенные механизмы хронической суставной боли», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.11 – нервные болезни и 3.1.27 (14.01.22) – ревматология является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема – установить участие и определить значение нейрогенных механизмов в патогенезе хронической суставной боли, а также разработать алгоритм комплексной анальгетической терапии у пациентов с РЗ при наличии смешанного болевого синдрома. Результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития науки и практики современной ревматологии и неврологии.

По актуальности, объёму проведённых исследований, а также по научно-

практической значимости полученных 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 №0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Филатова Екатерина Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни и 3.1.27 (14.01.22) – Ревматология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол №5 от 18 ноября 2021 года.

Профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО
«ПСПбГМУ им акад. И.П. Павлова»

Минздрава России

д.м.н., профессор

(14.01.11 – нервные болезни)

Александр Витальевич Амелин

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8, тел. 8(812)338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; <http://www.spbgmu.ru/ru>

