

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, заместителя директора Института нейронаук и нейротехнологий, профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИИИ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Катунинной Елены Анатольевны на диссертацию 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 темы исследования

Фокальные и сегментарные дистонии, как самостоятельные заболевания, несмотря на широкую распространенность, остаются малоизученными и недостаточно диагностируемыми заболеваниями нервной системы. Благодаря появлению новых функциональных методов обследования и более глубокому анализу особенностей дистонии становится очевидным, что заболевание не носит строго неврологический характер. Значимый вклад в клиническую картину вносят двигательные симптомы, а в частности психические, когнитивные нарушения, расстройства сна.

Большинство исследований посвящено оценке отдельных видов двигательных нарушений на качество жизни больных с дистонией, отмечается высокая распространенность тревожных и депрессивных расстройств при дистонии в целом.

Учитывая результаты проведенных ранее исследований, остается спорным вопрос о влиянии терапии первой линии, а именно ботулинотерапии на двигательные симптомы и, соответственно, на качество жизни пациентов, страдающих дистонией. Есть данные о повышенной распространенности психических расстройств при дистонии в целом. Исследований, посвященных детальному анализу психических расстройств в структуре заболевания критически мало. Мультидисциплинарный подход к анализу дистонии, использованный в работе Толмачевой В.А., представляется актуальным как с теоретической, так и с практической точки зрения.

Отсутствие лабораторных и инструментальных маркеров дистонии делает чрезвычайно сложным дифференциальную диагностику между гиперкинезом идиопатического и функционального происхождения. Особенно важно отметить, что именно тщательный анализ клинической картины и психического статуса пациента позволяет разграничить эти заболевания, а также определить вклад психических и двигательных нарушений в структуру дистонии.

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

Исследование В.А. Толмачёвой базировалось на анализе клинических данных пациентов, проходивших лечение в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (УКБ №3 Сеченовского

Университета). Результаты диссертационного исследования внедрены в научную работу кафедры неврологии и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), а также в лечебный процесс Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научные положения диссертационного исследования основаны на анализе данных репрезентативной когорты пациентов, отобранных согласно строгим критериям включения/исключения. Применение современных клиничко-нейрофизиологических методик обеспечило объективность оценки состояния пациентов. Используемые статистические методы адекватны исследовательским задачам и особенностям изучаемой выборки. Полученные выводы и практические рекомендации логически обоснованы результатами работы и полностью соответствуют заявленным целям исследования

Достоверность и научная новизна исследования и полученных результатов

Необходимая степень достоверности представленных результатов обусловлена репрезентативностью выборок пациентов, включенных в исследование, выполнением работы согласно цели и задачам, использованием актуальных методов диагностики и лечения, подтверждена проверкой первичной документации. Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленной цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Результаты исследования научно обоснованы.

Автором проведен подробный анализ клинических неврологических и психиатрических особенностей пациентов с дистонией с оценкой эффективности комплексного подхода лечения, включающего ботулинотерапию, психотерапию, психофармакотерапию, транскраниальную магнитную стимуляцию, ЛФК. На основе проспективного (трехлетнего) наблюдения произведена оценка влияния медикаментозной коррекции двигательных нарушений на качество жизни, дистонический гиперкинез, болевой синдром и функциональный потенциал пациентов с фокальной и сегментарной дистонией.

Показано, что в качестве потенциальных биологических маркеров могут выступать моторные вызванные потенциалы у пациентов с функциональной дистонией с учетом особенностей частотно-амплитудных характеристик потенциала готовности.

Используя современные статистические методы, Толмачева В.А. выделила личностные предикторы развития функциональной дистонии и показала роль личностной предрасположенности в оценке риска развития функциональной дистонии.

Значимость представленных результатов для науки и практики

Всего в исследовании приняло участие 260 человек. Из них 178 человек с идиопатической и 32 человека с функциональной фокальной/сегментарной мышечной дистонией, составивших клиническую группу исследования. Контрольная группа состояла из 50 здоровых добровольцев.

Достоверность представленных результатов обусловлена достаточным размером выборок пациентов (основная группа – 210 пациентов с фокальной и сегментарной дистонией, группа контроля составила 50 добровольцев), включенных в исследование. Исследование включало два этапа – диагностический и лечебный, проводилась проспективная оценка состояния больных до и на фоне лечения. Результаты диссертационного исследования получены с применением стандартизированных и валидизированных методик. Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований с использованием языка программирования R, версия 4.1.3 (R Core Team (2024). *_R: A Language and Environment for Statistical Computing_*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <<https://www.R-project.org/>>) в оболочке RStudio (version 2024.09.1+394, RStudio PBC) с применением функций из пакетов "dplyr", "gtsummary" (вычисление описательных статистик, параметрические и непараметрические статистические методы), функции glm() и пакета «car» (регрессионный анализ и оценка качества моделирования), пакета «pROC» (ROC-анализ) и с помощью языка программирования Python, версия 3.10, алгоритм RandomForestClassifier() из библиотеки «scikit-learn» (построение дерева решений).

Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Результаты исследования научно обоснованы.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Толмачевой В.А. соответствует паспорту научных специальностей, а также областям исследования 3.1.24. Неврология (п.1, 5, 9, 19-20) и 3.1.17. Психиатрия и наркология (п. 1, 3-15, 17).

Полнота освещения результатов диссертации в научной печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах

По результатам исследования Толмачевой В.А. опубликовано 24 работы, в том числе 18 в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России и в научных изданиях, включенных в международные индексируемые базы данных Web of Science, Scopus и др.), 3 - иные публикации по результатам исследования, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Толмачевой В.А. изложена на 274 машинописных страницах, включает введение, главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы, включающий 522 источника, в том числе отечественных – 71, иностранных – 451. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 33 рисунками.

Во введении изложена актуальность темы исследования, поставлена цель и определены задачи работы, представлена ее научная и практическая значимость. Обзор литературы структурирован, в нем анализируются современное представление о дистоническом гиперкинезе, его патогенезе, фенотипическом многообразии и неоднородности, обсуждается роль немоторных симптомов в структуре дистонии, анализируются механизмы функционального происхождения дистонии. Обзор занимает 50 страниц, что на фоне 210 страниц текста диссертации выглядит диспропорционально. В обзоре не освещен биохимический контекст дистонических расстройств, что определяет как клинические особенности, так и подходы к терапии. В тоже время можно было значительно сократить раздел по клиническим характеристикам того или иного вида дистоний, а также по генетическим особенностям.

Во второй главе дана общая характеристика исследуемой выборки, подробно описаны критерии включения, невключения и исключения, все методы исследования, объем исследований на первом и втором этапах исследования, методы статистического анализа данных. В разделе «Материал и методы исследований» отсутствует раздел, посвященный когнитивно-поведенческой терапии, лечебной гимнастике, а также фармакотерапии. Не указана какова была длительность назначения препаратов, не понятно немедикаментозные методы терапии использовались однократно на протяжении 3 лет наблюдения или имели однократный характер.

В третьей главе представлены полученные в исследовании результаты. Раздел содержит информацию, представленную в виде клинико-демографической характеристики различных видов идиопатической и функциональной дистонии, сравнительных данных опросников, клинического психиатрического интервьюирования, нейрофизиологической оценки пациентов с функциональной дистонией. Обоснована биопсихосоциальная модель, где показано, что психические расстройства при дистонии, дифференцируются на непосредственно связанные с гиперкинезами и протекающие относительно независимо от дистонии. Разработан алгоритм диагностического размышления для определения возможной функциональной природы дистонии на основе объективных психометрических данных, выявлены предикторы развития функциональной дистонии. Проведена оценка эффективности нелекарственных и лекарственных методов лечения в зависимости от выявленных расстройств. Диссертационная работа проиллюстрирована тремя клиническими примерами, подчеркивающими исследуемые характеристики дистонии. Достоверность результатов обеспечивается использованием языка программирования R, версия 4.1.3 (R Core Team (2024)) с вычислением описательных статистик, параметрических и непараметрических статистических методов и языка программирования Python для построения дерева решений. Вся представленная информация хорошо иллюстрирована.

В четвертой главе обсуждения результатов автор резюмирует полученные данные, анализирует их место среди уже имеющихся эмпирических данных, приводит возможные объяснения несоответствий, если они есть, а также рассматривает факторы, способные оказать влияние на результаты проведенного исследования.

Выводы логично сформулированы, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации могут быть использованы в повседневной клинической практике врачей, работающих с пациентами с дистоническим гиперкинезом.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует основным положениям и выводам, представленным в диссертации. Материал автореферата изложен доступно, грамотно и последовательно, содержит достаточное количество иллюстраций.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационное исследование, посвященное изучению нервно-психических расстройств при фокальной и сегментарной дистонии, содержит элементы научной новизны и обладает значительной практической ценностью. Работа выполнена с соблюдением современных методологических требований, полученные результаты подверглись тщательному анализу и интерпретации. Представленные данные отличаются высокой степенью достоверности и имеют важное значение как для теории, так и для клинической практики.

Принципиальных замечаний к работе нет. Работа отличается оригинальным двусторонним (неврологическим и психиатрическим) подходом к проблеме фокальных/сегментарных дистоний, интересна и клинически значима. Вместе с тем, есть несколько замечаний, касающихся более полного понимания, полученных результатов диссертационной работы.

1. Группы больных с идиопатической и функциональной дистонией выглядят диспропорционально – 178 и 32 пациента. Вместе с тем, большая часть выводов диссертации посвящена особенностям пациентов с функциональной дистонией
2. Длительность наблюдения за пациентами составила 3 года. Однако в работе представлены результаты динамического наблюдения только за пациентами с цервикальной дистонией
3. Всем пациентам с идиопатической дистонией проводились повторные инъекции ботулотоксина с оценкой эффективности снижения выраженности гиперкинеза. Однако влияние ботулинотерапии на немоторные симптомы оценено не было. Кроме того, хотелось бы увидеть в работе практические рекомендации по длительности назначения фармакотерапии - алимемазина и дулоксетина, а также необходимости повторения сеансов транскраниальной магнитной стимуляции, когнитивно-поведенческой терапии, лечебной гимнастики.

Высказанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Как Вы считаете причина развития спектра психических расстройств при идиопатической дистонии обусловлена едиными нейротрансмиттерными и патофизиологическими механизмами или имеет место течение двух независимых заболеваний -- дистонии и скрыто текущего психического заболевания?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа на тему «Нервно-психические расстройства при фокальной и сегментарной дистонии», представленная к защите на соискание ученой степени

доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.17. Психиатрия и наркология, выполненная под руководством д.м.н., профессора Парфенова Владимира Анатольевича и д.м.н., доцента Романова Дмитрия Владимировича, является завершённым научно-квалификационным трудом, содержащим решение актуальной научно-практической проблемы – разработка интегративной биопсихосоциальной концепции нервно-психических расстройств при идиопатической либо функциональной фокальной/сегментарной мышечной дистонии, имеющей существенное значение для специальности 3.1.24. Неврология и 3.1.17. Психиатрия и наркология, что 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.

Официальный оппонент:

Заместитель директора Института нейронаук и нейротехнологий,
профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИИИ
Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

доктор медицинских наук (3.1.24. Неврология)

Катунина Елена Анатольевна

Согласна на обработку персональных данных

Катунина Елена Анатольевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Катунинной Е.А.

ЗАВЕРЯЮ:

Учёный секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),

к.м.н., доцент

«28» апреля 2025 г.



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр.6; Телефон: +7 (495) 434-03-29; Сайт: <https://www.rsmu.ru>. Электронная почта: rsmu@rsmu.ru