

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России Екушевой Евгении Викторовны на диссертацию 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 исследования

Орофациальные неврологические болевые синдромы являются сложной проблемой. Многообразие анатомического строения структур области лица и полости рта, морфологических и функциональных особенностей периферического и центрального отделов нервной системы, обеспечивающих их афферентную и эфферентную иннервацию, затрудняют диагностику прозопагий. Известно, что лицо имеет высокую персональную значимость. В связи с этим, велико влияние психосоциальных факторов на клиническую картину орофациальных болей.

Чувствительная иннервация лица обеспечивается преимущественно тройничным нервом, а в ротовой полости — также языкоглоточным, блуждающим и лицевым нервами. Поражение каждого нерва характеризуется набором клинических паттернов, которые описаны, преимущественно, по отношению к невралгии тройничного и языкоглоточного нервов. Отсутствует

описание клинических феноменов, характерных для нейропатии отдельных ветвей тройничного нерва в области лица и на других анатомических уровнях, что затрудняет диагностический поиск. Это стало особенно актуальным в последние годы ввиду роста инвазивных врачебных манипуляций, выполняемых в области лица и полости рта (в практике стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, косметологов, пластических хирургов, ЛОР-врачей и офтальмологов). Нейрогенные и другие расстройства, возникающие в результате ятрогенных воздействий, значительно дезадаптируют пациентов. При этом основная часть из них обращаются к неврологам. Отсутствие четких дифференциально-диагностических критериев, а также алгоритма маршрутизации и лечения пациента с ятрогенной орофациальной болью представляет значительные трудности.

Проблема гипердиагностики тригеминальной невралгии диктует необходимость более детального изучения клинических проявлений этого заболевания. По данным наблюдений последних лет, хронизация миогенных ноцицептивных болевых синдромов в области головы и лица, обусловленная сенситизацией тригеминальной системы, ведет к развитию невропатических и ноципластических болевых феноменов. При этом отсутствует четкое описание клинических маркеров этого процесса, не разработаны способы диагностики и подходы к терапии.

Диссертационная работа Мингазовой Л.Р. посвящена оценке представленности лицевых болей на специализированном неврологическом приеме, анализу клинико-психофизиологических особенностей нейрогенных и миогенных орофациальных болей, оптимизации диагностики и лечения.

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

Научные положения, представленные в диссертационной работе, базируются на результатах исследования репрезентативной группы пациентов

(545 человек). Формирование выборки осуществлялось в соответствии с критериями включения, невключения и исключения из исследования. Используются современные клинические, нейропсихологические и инструментальные методы исследования, позволяющие получить объективные сведения о состоянии пациентов. Автором разработан комплексный клинический опросник исследования соматосенсорной чувствительности орофациальной области. Методы статистического анализа материала соответствуют характеру выборки и поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации органично вытекают из результатов проведенного исследования, четко сформулированы, соответствуют поставленным целям и задачам.

### **Достоверность и научная новизна исследования и полученных результатов**

Достоверность представленных результатов обусловлена достаточным размером выборок пациентов. На первом этапе проведен ретроспективный анализ историй болезней 500 пациентов с орофациальной болью с целью изучения представленности лицевой боли на специализированном неврологическом приеме. На втором этапе исследованы 545 человек (основная группа): 340 пациентов с нейрогенной орофациальной болью, 205 человек с миогенной болью. Группу сравнения составили 32 пациента с поражением тройничного нерва на других анатомических уровнях, не имеющих лицевую боль в качестве основной жалобы. Группа контроля состояла из 60 человек. Пациенты основной группы обследованы дважды: на первом приеме проводилось клиничко-неврологическое (в том числе, нейросенсорное тестирование) и анкетные методы исследования, на втором приеме проводились инструментальные нейрофизиологические методы исследования. Важным преимуществом работы является динамическое наблюдение за состоянием пациентов, что обеспечило дополнительную ценность исследованию и позволило глубже анализировать эффективность предложенных методов



лечения. Пациенты с тригеминальной невралгией, получавшие ботулинотерапию, исследовались ежемесячно в течение 3 месяцев. Пациентам с посттравматической нейропатией тройничного нерва, которым проводилось лечение с применением амантадина, проводилось еженедельное исследование в течение 1 месяца.

Результаты диссертационного исследования научно обоснованы, получены с применением стандартизированных и валидизированных методик. Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа. Используемые методы научного анализа отвечают поставленной цели и задачам диссертационного исследования.

Научная новизна диссертационной работы Мингазовой Л.Р. состоит в следующем. Проведен анализ и показано клиническое многообразие нозологических форм орофациальных болей, которые встречаются на специализированном неврологическом приеме. Выявлено незначительное преобладание нейрогенных орофациальных болей над миогенными. Среди нейрогенных болей обращает внимание высокая представленность ятрогенной тригеминальной нейропатии, возникающей после инвазивных манипуляций в области лица и полости рта. Проведена комплексная оценка болевого синдрома и чувствительных нарушений нейрогенных орофациальных болей. Используются модели посттравматической нейропатии тройничного нерва, демонстрирующей поражение на уровне дистальных ветвей и тригеминальной невралгии вследствие поражения на уровне корешка тройничного нерва. Впервые проведен анализ этиологических факторов (указаны врачебные процедуры, манипуляции), которые приводят к травме дистальных ветвей тройничного нерва на лице и в полости рта, выявлена представленность этой патологии. Описаны клинические феномены, возникающие при поражении каждого нерва тригеминальной системы. Среди них имеются симптомы, описанные впервые. Выявлено, что основой для постановки диагноза при орофациальных болях является клинический анализ, включающий тщательный



сбор анамнеза и неврологический осмотр пациента. Наиболее важным является исследование чувствительных нарушений (нейросенсорная экспертиза) орофациальной области. В диссертационной работе подробно описаны симптомы выпадения поверхностной чувствительности, впервые исследованы и описаны симптомы снижения глубокой чувствительности в области лица и полости рта, а также развитие и динамика положительных сенсорных феноменов. Показано отличие болевого синдрома и чувствительных нарушений в тригеминальной системе при поражении этого нерва на различных анатомических уровнях. Подобного рода детальный клинический анализ патологии тригеминальной системы проведен впервые, что вносит вклад в развитие клинической анатомии и диагностики нервных болезней. Исследование пациентов с тригеминальной невралгией показало, что при этом заболевании возможны не только пароксизмальные боли, но и постоянные, «фоновые» боли различного генеза (миогенные, посттравматические нейропатические и ноципластические). Кроме того, показано наличие длительных болевых приступов (более 2 минут) и вегетативного сопровождения пароксизмов. Уточнение клинических проявлений тригеминальной невралгии вносит вклад в изучение современных представлений об этиологии и патогенезе заболевания, определяет терапевтическую тактику, является основанием для уточнения диагностических критериев заболевания.

Описана феноменология эмоциональных нарушений у пациентов с нейрогенными орофациальными болями. Отмечена ведущая роль реактивной тревожности, которая является реакцией на внезапную травму нерва и последующее развитие боли в области лица. Показано, что тревога запускает механизмы катастрофизации боли, развития депрессии, что в свою очередь усугубляет течение болевого синдрома.

При исследовании пациентов с мышечной болью в лице впервые описаны нейропатические феномены, наличие которых значительно усугубляет течение заболевания и требует отдельного терапевтического подхода.

В целом, диссертационная работа Мингазовой Л.Р. впечатляет глубиной и тщательностью, прежде всего, клинических исследований пациентов с орофациальной болью. Нейрофизиологическое тестирование показало малую информативность для диагностики прозопагий. Полученные данные были использованы для уточнения механизмов патогенеза орофациальных болей. Исключение составляет исследование мигательного рефлекса со стимуляцией подбородочного нерва при посттравматической нейропатии нижнего альвеолярного нерва.

Показана эффективность патогенетического лечения орофациальных болей. Использование локальных инъекций ботулинического токсина типа А является безопасным методом терапии, может приносить временное облегчение пациентам с классической тригеминальной невралгией. Показана высокая эффективность внутривенных инфузий амантадина в остром периоде посттравматической нейропатии тройничного нерва, при этом обнаружена низкая эффективность лекарственного средства при хронической боли. Эти данные позволяют продолжить изучение механизмов формирования центральной сенситизации при болевом синдроме, в частности, исследовать роль NMDA рецепторов. Анализ эффективности терапии миофасциальной орофациальной боли показал, что наилучшие результаты наблюдаются у пациентов, которые наблюдаются одновременно у неврологов и стоматологов, получают шинотерапию (воздействие на афферентную импульсацию из полости рта за счет воздействия на жевательные мышцы) и лекарственное средство из группы антидепрессантов (воздействие на центральные звенья патогенеза).

### **Значимость представленных результатов для науки и практики**

Полученные в ходе диссертационного исследования Мингазовой Л.Р. данные позволят практикующим врачам-неврологам использовать описанные новые клинические паттерны нейрогенных и миогенных орофациальных болей для усовершенствования диагностики, расширения протоколов лечения,

разработки профилактических мер. Полученные сведения об этиологии, топической диагностике, динамике болевого синдрома, психологических особенностях, данных инструментальных нейрофизиологических исследований способствует совершенствованию понимания патогенеза прозопалгий, оптимизации клинических критериев и методов терапии.

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.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа Мингазовой Л.Р. выполнена по специальности 3.1.24. Неврология и по всем критериям соответствует паспорту данной специальности.

**Полнота освещения результатов диссертационного исследования в научной печати. Количество публикаций из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах**

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.



## **Содержание соответствия автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные положения проведенного исследования. Материал автореферата и диссертации изложен доступно, грамотно и последовательно, содержит достаточное количество таблиц и иллюстраций.

### **Структура и оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Мингазовой Л.Р. выполнена по традиционному плану.

Во «Введении» изложено современное состояние вопроса, продемонстрирована актуальность существующей проблемы. Сформулированы цель и задачи исследования, обоснованы научная новизна и практическая значимость результатов исследования.

Обзор литературы отражает современные представления о патогенезе болевых феноменов в целом и орофациальных болей в частности. Представлены общие принципы патофизиологии боли, обсуждаются механизмы периферической и центральной сенситизации болевого синдрома, феноменология нейропатической и миофасциальной орофациальной боли, методы диагностики и лечения.

Глава «Материалы и методы» содержит подробное описание методов клинического, психологического, нейрофизиологического исследования. Представлена методика нейросенсорного тестирования орофациальной области с исследованием поверхностной, глубокой и сложной видов чувствительности. Представлены разработанные протоколы лечения с применением ботулинического токсина типа А и инфузия амантадина.

Глава «Результаты исследования» содержит подробную информацию о данных клинического исследования, изучения болевого синдрома с помощью

анкетных методов, психологического тестирования, инструментального нейрофизиологического исследования, проведенных в исследуемой выборке пациентов. Представлены результаты статистического анализа полученных данных. Вся представленная информация хорошо иллюстрирована.

В главе «Заключение» автор обобщает полученные данные, рассматривает этиологические факторы и возможные механизмы патогенеза нейрогенных и миогенных орофациальных болей. Проведен анализ паттернов медикаментозной терапии с применением ботулинического токсина типа А и внутривенных инфузий амантадина. Здесь же критически рассматриваются слабые стороны и ограничения исследования.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из изложенного материала. На основе данных, полученных в исследовании, сформулированы практические рекомендации, которые будут способствовать оптимизации диагностики и лечения орофациальных болей.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Мингазовой Л.Р. имеет научную новизну и практическую значимость. Исследование проведено на высоком методологическом уровне, выполнены глубокий анализ и детальная интерпретация полученных результатов. Преимуществами исследования являются проспективный дизайн исследований, наличие большой выборки пациентов (545 человек), использование современных методов клинической, психометрической, нейрофизиологической диагностики. Несомненно, представленная работа имеет большую клиническую значимость, поднимает вопросы многогранности орофациальных болей, необходимости учета этиологических, патогенетических, клинико-психологических факторов и анализа анатомического уровня поражения в тригеминальной системе. Разработанный опросник нейросенсорного тестирования орофациальной области, выявленные клинические дифференциально-диагностические признаки

нейрогенных и миогенных прозопалгий, предложенные методы терапии являются важным практическим результатом работы. Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет.

В процессе ознакомления с результатами диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Что нового в понимании механизма патогенеза болевого синдрома при посттравматической нейропатии тройничного нерва привнесло ваше исследование?

2. Вы описали дополнительные клинические феномены при тригеминальной невралгии (наличие постоянной боли, вегетативного сопровождения и длительных болевых пароксизмов). Какие практические рекомендации в плане диагностики и лечения пациентов с этими симптомами вы можете предложить, исходя из полученных данных?

3. Уточните еще раз на какие механизмы патогенеза миофасциальной орофациальной боли воздействуют шинотерапия и ботулинотерапия? Какова сравнительная эффективность двух методов?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа 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 является научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической проблемы - совершенствование диагностики и лечения нейрогенных и миогенных орофациальных болей.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15

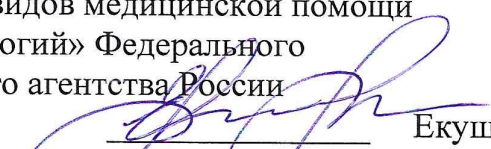
Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего




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 докторским диссертациям, а ее автор Мингазова Лениза Рифкатовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук (3.1.24 Неврология)  
профессор, заведующая кафедрой нервных болезней  
и нейрореабилитации Академии постдипломного образования  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Федеральный научно-клинический центр  
специализированных видов медицинской помощи  
и медицинских технологий» Федерального  
медико-биологического агентства России

  
Екушева Евгения Викторовна

Согласна на обработку персональных данных

  
Екушева Евгения Викторовна

Подпись д.м.н. заведующей кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ЗАВЕРЯЮ.

Ученый секретарь Академии постдипломного образования  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Федеральный научно-клинический центр  
специализированных видов медицинской помощи  
и медицинских технологий» Федерального  
медико-биологического агентства России

к.м.н., доцент

  
Курзанцева Ольга Олеговна

«18» марта 2024 года

Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России

125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 91

Тел. 8 (495) 491-90-20; Факс — 8 (495) 491-90-20; E-mail: info@medprofedu.ru