

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России Шарова М.Н. на диссертацию Филатовой Екатерины Сергеевны **«Нейрогенные механизмы хронической суставной боли»** на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни, 3.1.27 (14.01.22) - Ревматология.

### Актуальность темы выполненной работы

Долгое время хроническую боль при ревматических заболеваниях (РЗ), особенно при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите, являющиеся иммуновоспалительными заболеваниями, связывали исключительно с ноцицептивными механизмами. Это подтверждалось как клиническими особенностями болевого синдрома, так и данными многочисленных биохимических, инструментальных и морфологических исследований.

Новые данные о воспалительном (ноцицептивном) механизме хронического болевого синдрома способствовали существенному прогрессу в терапии иммуновоспалительных заболеваний. Так, в настоящее время лечение ревматоидного артрита основано на концепции «Тreat to target» - «Лечение до достижения цели», в основе которой лежит достижение ремиссии или низкой активности заболевания.

Однако, в последние годы появились данные о том, что при таких ревматических заболеваниях как ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит, а также при остеоартрите, хронический болевой синдром может носить не только ноцицептивный, но и нейрогенный характер, поддерживаться в хроническом состоянии за счет формирования центральной сенситизации.

Представленность нейрогенного компонента при хронических болевых синдромах на фоне соматических, в частности системных заболеваниях, является на сегодняшний день недостаточно изученной проблемой. На ряду с прогрессирующими проявлениями заболеваний (поражение суставов, скованность, потеря подвижности и др.), болевой синдром является одним из характерных признаков ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и остеоартрита. Боль рассматривают, как индикатор активности ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита, в тоже время активность заболевания не является предиктором интенсивности боли. Также наличие

рентгенологических и ультразвуковых изменений в области сустава зачастую не коррелирует с интенсивностью болевого синдрома. Таким образом, существующее мнение, о исключительно ноцицептивном патогенезе хронического болевого синдрома при ревматических заболеваниях, в настоящее время претерпело изменение.

Существующие исследования по изучению хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите и остеоартрите в основном направлены на его влияние на активность заболевания, качество жизни пациентов и его связь с психическим состоянием. Однако, детального анализа состояния соматосенсорной нервной системы, ее вклада в поддержание болевого синдрома в хроническом состоянии и влияния препаратов центрального действия на смешанный хронический болевой синдром у пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и остеоартритом не было проведено, что является обоснованием данного исследования.

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 НИИР им. В.А. Насоновой.

#### **Новизна исследования и полученных результатов**

Новизна представленной диссертационной работы заключается в применении комплексного подхода к оценке хронического болевого синдрома при РЗ, который позволил выявить его смешанный, многокомпонентный характер. Полученные данные свидетельствуют о наличии у большей части больных (48,1%) с ревматоидным артритом на фоне облигатного ноцицептивного механизма, нейропатического компонента боли, а у пациентов с остеоартритом коленных суставов (37,5%) и анкилозирующим спондилитом (12,7%) ноципластического компонента болевого синдрома. Нейропатический компонент был обусловлен поражением периферической нервной системы в виде сенсомоторной полиневропатией, множественными моновневропатиями, туннельными синдромами и их сочетанием. Ноципластический компонент боли представлен наличием нейропатических дескрипторов, аллодинией, гипералгезией, без поражения соматосенсорной нервной системы, а также снижением порогов боли на давление, не только в области пораженных

суставов, но и в отдаленных областях, что подтверждает наличие центральной сенситизации. Кроме того, наличие у ряда пациентов с РЗ высокого балла по опросник центральной сенситизации (CSI) свидетельствует о наличии большого числа коморбидных дисфункциональных болевых и неболевых расстройств, что также указывает на важное значение ноципластических изменений в ЦНС в патогенезе боли при РЗ.

Автором было показано, что пациенты, имеющие преимущественно нейропатический компонент боли старше, имеют большую длительность заболевания, более высокую клиническую, рентгенологическую стадии, функциональный класс, однако связи между выраженностью активности воспалительного процесса и нейропатическим компонентом боли получено не было. Также наличие нейропатического компонента боли при ревматоидном артрите обуславливало более высокую интенсивность боли и низкое качество жизни пациентов.

Ноципластическая боль не зависела от возраста пациентов и длительности заболевания, она влияла на интенсивность болевого синдрома и снижала качество жизни пациентов. Ноципластическая боль при ревматоидном артрите перекрывалась с нейропатической и ноципластической. На выраженность ноципластической боли при анкилозирующем спондилите оказывала влияние активность заболевания. При остеоартрите коленных суставов именно ноципластическая боль определяла функциональное состояние пациенток и имела тесную связь с их психическим состоянием.

В диссертационной работе было проведено исследование влияния препаратов центрального действия антиконвульсантов на смешанный хронический болевой синдром. Применение в комплексной терапии с базисными противовоспалительными препаратами антиконвульсанта прегабалина у пациентов с ревматоидным артритом, имеющих признаки нейропатической боли, а также у пациентов с остеоартритом коленных суставов с признаками ноципластической боли может способствовать ускорению и усилению обезболивающего действия, а также улучшению функционального и эмоционального состояния пациентов.

### **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**

Полученные данные имеют большое теоретическое и практическое значение в изучении и дальнейшем понимании патогенеза хронического болевого синдрома у пациентов с суставной патологией.

В диссертационной работе Филатовой Е.С. продемонстрировано наличие многокомпонентного характера хронического болевого синдрома у больных с ревматоидным артритом, остеоартритом коленных суставов и анкилозирующем спондилите, определена структура и показано различное участие ноципластического, нейропатического и ноципластического компонентов в патогенезе боли при изученных заболеваниях.

Автором диссертационного исследования разработан алгоритм дифференциальной диагностики различных нейрогенных механизмов хронической боли при ревматических заболеваниях. Использование различных шкал для выявления нейропатических дескрипторов и центральной сенситизации позволяет проводить скрининг нейрогенных компонентов хронического болевого синдрома. Детальный неврологический осмотр позволяет дифференцировать нейропатический и ноципластический компоненты.

С учетом выявления поражения периферической нервной системы у больных ревматоидным артритом, как основной причины нейропатического болевого синдрома, рекомендована консультация невролога. Для уточнения степени и характера поражения периферической нервной системы целесообразно проведение стимуляционной ЭНМГ, что особенно важно в диагностически сложных случаях, когда суставная патология маскирует неврологический дефект, при выраженной деформации суставов.

В работе показано наличие тревожно-депрессивных нарушений их взаимосвязь и влияние на болевой синдром.

Автором было предложено проводить лечение болевого синдрома с учётом патогенетических механизмов, участвующих в формировании хронической боли. У больных ревматоидным артритом с преобладанием в клинической картине нейропатического компонента и пациентов с остеоартритом коленных суставов с наличием ноципластического компонента в терапии болевого синдрома возможно использовать препараты центрального действия антиконвульсанты и/или антидепрессанты, согласно Европейским рекомендациям по лечению нейропатического болевого синдрома или боли обусловленной центральной сенситизацией.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора является определяющим на всех этапах исследования. Филатовой Е.С. выбрано направление исследования, сформулированы цель и задачи, разработан дизайн исследования, соответствующий современным требованиям доказательной медицины. Автор самостоятельно осуществляла набор пациентов в 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 лабораториях неврологического и ревматологического профиля, включая кафедру нервных болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО

«Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» 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 включение в исследование наряду с нейропатическими шкалами, клинического неврологического осмотра с детальным изучением не только характера неврологической патологии, но и локализации чувствительных нарушений, имеющие ключевое значение для диагностики и дифференциальной диагностики нейрогенных патогенетических механизмов хронической боли; методичное, последовательное, логичное и научно-обоснованное изложение материала; качественное проведение статистической обработки и продуманный, научно-обоснованный анализ полученных данных, логичность и последовательность в формулировке выводов, обоснованность, четкость и простоту изложения практических рекомендаций.

Принципиальных замечаний к выполнению и изложению материала нет. В диссертации имеются незначительные стилистические ошибки.

Данные замечания не снижают научную и практическую ценность проведенного исследования и не влияют на его общую положительную оценку.

### **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, 3.1.27 (14.01.22) – Ревматология является законченной научно-квалификационной работой, в которой осуществлено решение крупной научной проблемы – установлено участие и определено значение нейрогенных механизмов в патогенезе хронической суставной боли, а также разработан алгоритм комплексной анальгетической терапии у пациентов с ревматическими заболеваниями 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 обсуждён и одобрен на заседании кафедры нервных болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, протокол № 9 от 19 ноября 2021 года.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.Е. Евдокимова» Минздрава России. Доктор медицинских наук, профессор

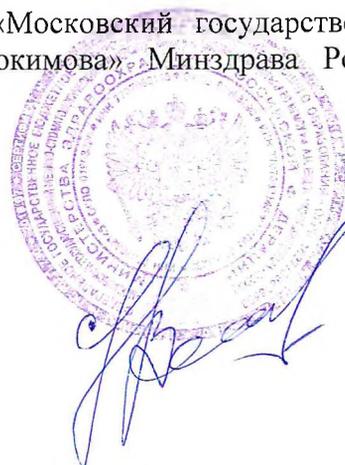


Шаров М.Н.

Подпись профессора кафедры нервных болезней Стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.Е. Евдокимова» Минздрава России, доктора медицинских наук Шарова М.Н.

Заверяю:

Ученый секретарь совета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор



Васюк Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.Е. Евдокимова» Минздрава России  
121099, Москва, ул. Делегатская, д.20/1. Тел.:8(495)609-67-00.  
E-mail: mail@msmsu.ru