

Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Филатовой Екатерины Сергеевны на тему «Нейрогенные механизмы хронической суставной боли», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни, 3.1.27 (14.01.22) – Ревматология.

Актуальность исследования

Болевой синдром является серьезной общемедицинской и социальной проблемой, имеющей для ревматологии ключевое значение. Боль в периферических суставах и позвоночнике выявляется при большинстве ревматических заболеваний (РЗ) и остается основной причиной снижения трудоспособности и качества жизни больных. Основными этапами ее формирования является активация болевых рецепторов в очаге поражения, а также передача болевой информации на вышележащие уровни и обработка ее в соответствующих структурах центральной нервной системы.

Особенностью ревматической боли является ее тесная связь с воспалением, которое в той или иной степени сопровождает все РЗ. Следует отметить, что ноцицептивные механизмы боли во многом определяют своеобразие клинической картины различных ревматических заболеваний.

В последнее время в литературе все чаще обсуждается вопрос о смешанной модели хронической боли при суставной патологии. Наличие ряда диссоциаций между выраженностью болевого синдрома и степенью активности РЗ, рентгенологическими и ультразвуковыми изменениями в суставах, недостаточным терапевтическим эффектом на стандартную базисную противовоспалительную терапию, а также выявление у ревматологических пациентов чувствительных нарушений, свидетельствуют об участии целого ряда нейрогенных механизмов в формировании хронического болевого синдрома при РЗ.

Частота, патогенез и клиническая особенность того или иного компонента хронического болевого синдрома при РЗ пока что остается неясной. Не в полной мере изучены факторы, влияющие на выраженность и структуру нейрогенных механизмов, участвующих в механизме формирования хронической суставной боли. Результаты использования в последние годы различных шкал и опросников для определения феноменологии боли, лишь обозначает проблему, но не позволяет оценить состояние соматосенсорной нервной системы и проводить дифференциальную диагностику нейрогенных компонентов хронического болевого синдрома.

Клинические рекомендации по лечению РЗ, используемые на сегодняшний день, включают методы терапии, направленные исключительно на уменьшение воспалительного процесса. В доступной литературе явно недостаточно представлены научно-исследовательские работы, посвящённые применению препаратов центрального действия из группы антикноульсантов при лечении хронической суставной боли мало, и они носят единичный характер.

В связи с этим диссертационная работа Е.С. Филатовой, в которой использован мультидисциплинарный подход, включающий клиническое неврологическое и нейрофизиологическое исследование, а также современные методы диагностики суставного синдрома при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите и остеоартрите коленных суставов, позволивший не только изучить различные механизмы хронической суставной боли при данных ревматических заболеваниях, но и обосновать стратегию ее лечения, является весьма актуальной и своевременной.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки

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 разностороннего подхода к изучению хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите и остеоартрите коленных суставов, включавший клинические и нейрофизиологические аспекты, которые позволили выявить смешанный характер и определить структуру хронического болевого синдрома.

Проведённое исследование показало, что у ряда пациентов (48,1%) с ревматоидным артритом на фоне ноцицептивного механизма выявляется нейропатический компонент хронического болевого синдрома, а у пациентов с остеоартритом коленных суставов (37,5%) и анкилозирующим спондилитом (12,7%) ноципластического компонента. Поражение периферической соматосенсорной нервной системы (сенсомоторная полиневропатия, множественные мононевропатии, туннельные синдромы и их сочетание) обуславливало наличие нейропатического компонента боли. Ноципластический же компонент был представлен наличием нейропатических дескрипторов, чувствительных нарушений в виде аллодинии и гипералгезии, 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.

Анализируя полученные данные автор показала, что при ревматоидном артрите возраст пациента, длительность заболевания, а, следовательно, рентгенологическая стадия и функциональный класс напрямую коррелируют с частотой нейропатического компонента, однако связи между выраженностью активности воспалительного процесса и нейропатическим компонентом боли получено не было. При этом наличие смешанного болевого синдрома при ревматоидном артрите обуславливало более высокую интенсивность боли,

вырожденность тревожно-депрессивных нарушений и низкое качество жизни пациентов.

В группах пациентов с остеоартритом коленных суставов и анкилозирующим спондилитом ноципластическая боль не зависела от возраста и длительности заболевания, но влияла на интенсивность болевого синдрома и уровень качества жизни пациентов. На выраженность ноципластической боли при анкилозирующем спондилите оказывала влияние активность заболевания. При остеоартрите коленных суставов ноципластическая боль в основном определяла функциональное состояние пациенток.

Новизна данной работы также обусловлена результатами, полученными при изучении влияния препарата центрального действия антиконвульсанта прегабалина на смешанный хронический болевой синдром. Включение антиконвульсанта в комплексную терапию у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом коленных суставов с признаками нейропатической и ноципластической боли, соответственно, способствовало ускорению и усилению обезболивающего действия базисной терапии, а также улучшению функционального и эмоционального состояния пациентов, что подтверждало участие нейрогенных механизмов в патогенезе хронического болевого синдрома при РЗ.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Достоверность полученных автором результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, а также адекватной статистической обработкой.

Автором выполнена большая работа по осмотру, анкетированию и обследованию 518 пациентов. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на анализе результатов обследования и лечения

репрезентативной выборки пациентов. Дизайн исследования полностью соответствует намеченной цели, а выбранные конкретные методики исследования - поставленным задачам. Полученные результаты проанализированы и детально оценены автором с учетом анализа большого количества отечественных и зарубежных научных источников литературы

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

Решена актуальная для клинической ревматологии проблема выявления смешанного характера хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите, остеоартрите коленных суставов и анкилозирующем спондилите. Она определяется выделением наиболее значимых нейропатических дескрипторов, их связи с клиническими проявлениями заболеваний и активностью воспалительного процесса, а также детальным неврологическим обследованием включенных в исследование пациентов.

Вклад в практическую ревматологию состоит в создании алгоритма диагностики нейрогенных компонентов хронической суставной боли, а также в использовании современных подходов к патогенетической терапии нейропатического/ноципластического компонентов болевого синдрома.

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 с исследованием, 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. академика 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, 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.

Введение по структуре и содержанию не встречает каких-либо замечаний. В обзоре литературе автор представила основные положения о распространенности, механизмах патогенеза хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите (РА), остеоартрите коленных суставов(ОАкс) и анкилозирующем спондилите(АС). Проведенный глубокий анализ последних

данных литературы позволил автору показать разные точки зрения исследователей на формирование хронического болевого синдрома при данных ревматических заболеваниях. Важным является тот факт, что обсуждаемые в доступной литературе нарушения в соматосенсорной нервной системе имеют определенные особенности при РА, ОАкс и АС. Накопились данные о смешанной модели хронической боли при суставной патологии. Однако продолжается дискуссия о превалировании в формировании суставного синдрома ноцицептивного, нейропатического или ноципластического механизма боли. Из обзора литературы следует, что пока окончательно не разработаны подходы к лечению хронического болевого синдрома при РА, ОАкс и АС с обоснованием применения антиконвульсантов (прегабалина), а также дулоксетина и других антидепрессантов.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен широкий перечень современных клинических методов обследования пациентов с РА, ОАкс и АС, включающий индексы активности РЗ, ВАШ боли, рентгенологические стадии и функциональные классы. Оценка неврологического статуса пациентов с ревматическими заболеваниями проводилась на основании опросников и шкал DN4, Pain DETECT, CSI, HADS, EQ-5D, а также показателей альгометрии, провокационного теста Тинеля и др.

В главе 3 приводятся данные обследования 208 пациентов с РА. При этом убедительно показано, что интенсивность болевого синдрома у них не зависела от возраста, длительности заболевания, клинических проявлений, рентгенологической стадии и функционального класса. Более того, не удалось установить корреляционные взаимосвязи между интенсивностью боли и активностью РА (по DAS-28). Данное положение явилось основанием к утверждению, что в генезе болевого синдрома при РА важную роль играет не только воспаление, но и нейропатический компонент боли, а также тревожно-депрессивные нарушения. Подтверждением этому служил скрининг больных РА с применением опросника DN4, показавшего, что у 49,5% обследованных

имелись нейропатические дескрипторы (онемение, жжение, покалывание, прострелы, ползание мурашек) или нейропатический компонент боли. Оказалось, что у данной группы пациентов имелись прямые связи с клинически выраженной тревогой и депрессией, которые в свою очередь усиливают суставные боли. Автор показала, что при РА имеется смешанный характер болевого синдрома, который наряду с ноцицептивным включает и нейропатический компонент боли. Не менее важным является и то положение, что в группе пациентов с РА выявляется поражение соматосенсорной нервной системы (у 100 из 208 обследованных) – дистальная сенсомоторная полинейропатия, туннельные синдромы, шейная миелопатия и сочетание полинейропатии с туннельными синдромами. Чаще эти симптомы наблюдались у пациентов с РА и наличием нейропатической боли. Коморбидные расстройства у больных РА со смешанной болью чаще включали депрессию и когнитивные нарушения, чем у пациентов с ноцицептивной болью. С помощью альгометрии автору удалось доказать, что низкие пороги болевой чувствительности при РА выявляются не только в области пораженных суставов, но и в отдаленных референтных точках. Полученные материалы исследования дают основание полагать, что у этой группы обследованных имеется вторичная гипералгезия, являющаяся нейрофизиологическим признаком центральной сентитизации. Применение в комплексном лечении больных РА с нейропатическим компонентом БПВП в сочетании с прегабалином сопровождалось значимым снижением болевого синдрома (на 28 сутки) и тревоги, а также улучшением качества жизни.

В главе 4 представлены материалы обследования 160 пациентов с ОАкс, протекавшего с хроническим болевым синдромом. При этом было установлено, что при III рентгенологической стадии ОАкс болевой синдром был менее выражен, чем в группе обследованных со II рентгенологической стадией заболевания. При этом интенсивность болевого синдрома ассоциировалась с высоким индексом WOMAC, ВАШ боли (более 40 мм), скованностью и индексом функциональной недостаточности суставов. Высокие значения ВАШ

боли (более 40 мм) имели корреляционные связи с показателями шкал нейропатической боли, депрессией и низким качеством жизни. Важным явился тот факт, что у пациентов с ОАкс при наличии нейропатического компонента боли (по шкале DN4) отсутствовало поражение соматосенсорной нервной системы, а также клинические признаки аллодинии и вторичной гипералгезии, что было связано с наличием у этих пациентов ноципластического компонента боли. Это явилось основанием для рекомендации использовать опросник DN4 для выявления смешанного характера боли при ОА. Наиболее частыми коморбидными состояниями в группе обследованных с ОАкс были инсомния и когнитивные нарушения, имеющие определенные связи с центральной сентитизацией. Комбинированная терапия ацеклофенаком в сочетании с прегабалином у этой группы пациентов сопровождалась значимым снижением болевого синдрома и тревожно-депрессивных проявлений. Эффективность прегабалина при ОАкс, также как и при РА, подтверждало наличие у этих групп обследованных как ноцицептивного механизма боли, так и ноципластического компонента болевого синдрома.

Наряду с РА и ОАкс в исследование было включено 150 пациентов с АС, имевших высокую степень активности заблевания ($BASDAI >4,0 < 7,0$ и $BASFI > 4,0$). Выраженность болевого синдрома у них была связана с активностью воспалительного процесса, что отразилось, прежде всего, на общем и функциональном состоянии. Нейропатический компонент и тревожно-депрессивные нарушения в меньшей степени оказывали влияние на интенсивность болевого синдрома в этой группе обследованных. Вместе с тем, у них выявлялись дискрипторы нейропатического компонента боли, наиболее частыми из которых были чувство покалывания, ползание мурашек и ощущение холода. У 12,7% пациентов с АС отсутствовали признаки поражения соматосенсорной нервной системы, но имелись нейропатические дискрипторы - аллодиния, вторичная гипералгезия, что свидетельствовало о смешанном характере болевого синдрома, включавшего ноцицептивный и ноципластический компоненты боли. Признаки церебральной сентитизации у данной группы

обследованных встречались с меньшей частотой по сравнению с больными РА и ОАкс, хотя также имели связь с интенсивностью болевого синдрома и тревожно-депрессивными нарушениями.

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 считать, что диссертация Филатовой Е.С. «Нейрогенные механизмы хронической суставной боли» является завершенной научной работой.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам диссертационной работы Филатовой Е.С. следует отнести междисциплинарный подход. В работе обсуждены и изучены различные компоненты хронической суставной боли. Обращает внимание научно-обоснованное изложение материала, качественное проведение статистической обработки и глубокий анализ полученных данных, а также логичность в формулировке выводов и обоснованность изложения практических рекомендаций.

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертационной работе не возникает. В тексте диссертации следовало бы упорядочить использованные сокращения.

Данное замечание не снижает научную и практическую ценность проведенного исследования и не влияет на его общую положительную оценку.

Вопросы к соискателю:

1. Известно, что при ревматоидном артрите проводится комбинированная терапия, включающая базисные противовоспалительные препараты, биологические генно-инженерные агенты, НПВП и короткие глюкокортикоиды, которые в той или иной степени могут влиять на суставную боль. Как это учитывалось при оценке механизмов суставной боли в Вашем исследовании?
2. В рецензируемой работе пациенты с ОАкс получали терапию НПВП и прегабалином в течение 28 дней, сопровождавшейся значимым снижением болей в суставах и улучшением качества жизни. Хотелось бы уточнить: Какие наиболее оптимальные по длительности курсы данной терапии рекомендует диссертант при ОАкс? Сохраняется ли данная терапия при возобновлении суставных болей и чем аргументируется ее длительность?
3. В диссертации представлены данные о том, что у пациентов с анкилозирующим спондилитом определялись более низкие показатели ноципластического компонента боли по сравнению с группой больных ревматоидным артритом и остеоартритом коленных суставов. Чем обусловлена относительно низкая частота ноципластической боли у пациентов с анкилозирующим спондилитом?

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 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 проведённое исследование, 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.

Заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы

временной нетрудоспособности и качества

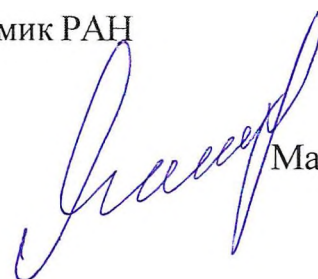
медицинской помощи им Э.Э. Эйхвальда

ФГБОУ ВО «Северо-Западный Медицинский

университет им И.И. Мечникова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации

з.д.н РФ. доктор медицинских наук, профессор, академик РАН



Мазуров В.И.

« 10 » ноября 2021

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский

университет имени И.И. Мечникова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

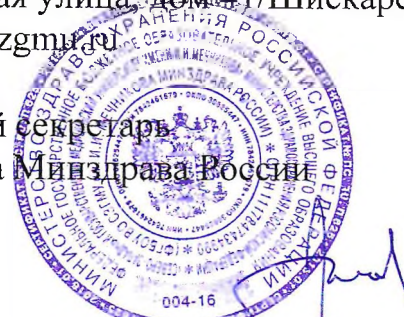
191015, город Санкт-Петербург, Кирочная улица, дом 41/Шискаревский 47

Тел: (812) 303-50-00, e-mail: rectomat@szgmu.ru

Подпись Мазурова В.И. заверяю Ученый секретарь

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

д.м.н. доцент



Трофимов Е. А.