

ОТЗЫВ
официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора кафедры нервных болезней ИПО
Орловой Ольги Ратмировны ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
(Сеченовский Университет) на диссертационную работу Логиновой Натальи
Викторовны «Клиническая характеристика гиперкинеза и серотонин
периферической крови у пациентов с фокальными мышечными дистониями
до и после ботулинотерапии», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 –нервные болезни

Актуальность исследования

Научно-теоретическое и практическое значение исследования обусловлено достаточно высокой распространенностью фокальных мышечных дистоний (ФМД) в структуре экстрапирамидной патологии. Высокая степень социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов обусловлена существенным ограничением повседневной жизнедеятельности вследствие формирования у них патологических поз и установок.

Механизмы формирования гиперкинезов до сих пор остаются не до конца изученными. Безусловным является участие моноаминергических нейротрансмиттерных систем в патогенезе мышечных дистоний. Дискутабельным вопросом является патогенез болевого синдрома при спастической кривошее (СК), интересна роль серотонинергической антиноцицептивной системы. Диагностика СК в практике врача-невролога зачастую бывает несвоевременной в связи с дебютом с хронического болевого синдрома в шее либо с дистонического тремора головы. Поиск современных, доступных в практической деятельности лабораторных маркеров для дифференциальной диагностики феномена дрожания головы действительно востребован.

В настоящее время в качестве лечения ФМД положительно зарекомендовал себя метод ботулинотерапии, как высокоэффективный по отношению к клиническим проявлениям и уменьшению сопутствующего болевого синдрома. Однако, эффекты ботулинотоксина в отношении медиаторных систем, в частности, серотониновой, остаются до конца не изученными. Приведенные доводы послужили основанием выбора темы исследования, постановки цели и задач работы.

Научная новизна и достоверность положений и выводов диссертационной работы

Диссертационная работа Логиновой Н.В. обладает необходимой степенью научной новизны. Автором впервые выявлено низкое количественное содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови в группе пациентов с фокальными мышечными дистониями, которое ассоциировано со степенью тяжести дистонии и баллом инвалидизации. Продемонстрировано, что у пациентов с блефароспазмом и у пациентов с тяжелым течением гиперкинеза при тонической форме спастической кривошеи без тремора головы содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови существенно меньше.

В работе впервые показано, что наличие дистонического тремора головы при спастической кривошее сопровождается повышением количественного содержания серотонина сыворотки крови и способствует более легкому течению заболевания. Определен лабораторный дифференциальный диагностический запатентованный критерий спастической кривошеи с тремором головы и тремором при болезни Паркинсона.

Впервые показано, что после проведения ботулинотерапии у пациентов со спастической кривошеей повышается концентрация серотонина в тромбоцитах периферической крови комплементарно с уменьшением степени гиперкинеза, выраженности боли, тревоги и депрессии.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки пациентов, использованием в исследовании современных методов диагностики, рациональным подходом к выбору методов статистического анализа.

Практическая значимость полученных результатов

Практическая ценность диссертации Логиновой Н.В. заключается в том, что показатель количественного содержания серотонина сыворотки крови рекомендуется использовать в работе неврологических стационаров, в практике амбулаторного звена при трудностях дифференциальной диагностики дрожания при фокальной мышечной дистонии и болезни Паркинсона (патент). В процессе наблюдения пациентам с болями в области шеи при цервикальной дистонии необходимо использовать нейропсихологические тесты для оценки степени тревоги, депрессии. Автором продемонстрировано, что применение ботулинотерапии существенно влияет как на моторные (степень гиперкинеза), так и

немоторные (боль, депрессия) проявления мышечной дистонии. Предложенные в работе методы ранней диагностики способствуют своевременной диагностике клонической формы спастической кривошеи. Материалы диссертации могут использоваться в учебной программе для подготовки неврологов.

Оценка содержания работы

Диссертация построена традиционно, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа достаточно хорошо иллюстрирована, содержит 21 таблицу, 45 рисунков и два клинических примера. Указатель литературы включает 231 источник, из них 82 отечественных и 149 зарубежных публикаций.

Во введении рассмотрена актуальность изучения фокальных мышечных дистоний и роли серотонина в формировании моторных и немоторных симптомов, сформулированы научная гипотеза, цель и задачи исследования, научная новизна рассматриваемой темы, основные положения, выносимые на защиту, определена теоретическая и практическая значимость работы.

В первой главе автором проанализирован большой объем современных публикаций, посвященных изучению патогенетических аспектов фокальных мышечных дистоний, патофизиологии болевых синдромов, современных представлений о роли серотонинергической системы в формировании двигательных расстройств и влиянии ботулинотерапии на коррекцию моторных и немоторных симптомов ФМД. Согласно литературным данным, основным патогенетическим субстратом наследственных или спорадических нейродегенеративных заболеваний является нарушение синтеза и метаболизма нейротрансмиттеров. Таким образом, в обзоре литературы заложены предпосылки основной гипотезы диссертационного исследования – механизмы формирования собственно гиперкинеза и хронического болевого синдрома в области шеи у пациентов с цервикальной мышечной дистонией связаны с дефицитом гуморального серотонина и, возможно, со снижением функциональной активности серотонинергической системы головного мозга.

Во второй главе автором приводится общая характеристика клинических наблюдений. Всего обследовано 93 пациента с фокальными

мышечными дистониями. В зависимости от вида дистонии обследованные пациенты были разделены на две группы: основную группу составили 68 пациентов с первичной спастической кривошеей (СК), группа сравнения представлена 25 пациентами с другим видом фокальной мышечной дистонии - блефароспазмом. Контрольную группу составили 15 практически здоровых человек, соответствующих по полу и возрасту группам исследования. Всем пациентам проводилось традиционное общеклиническое и клинико-неврологическое исследование с детальным описанием и анализом гиперкинетического синдрома. Для объективизации степени дистонии применяли схему исследования дистонических движений с подсчетом регионарного и итогового числа баллов, стандартизованную бальную шкалу спастической кривошеи Западного Торонто (TWSTRS), включающей 3 подшкалы (тяжести кривошеи, нетрудоспособности, боли), шкалы Jankovic: BSDI (Blepharospasm Disability Index) для оценки блефароспазма. Для оценки симптома тремора применялась шкала Tsui, которая позволила оценить амплитуду и длительность непрерывных движений, наличие и выраженность симптомов дрожания, эффективность ботулинотерапии у пациентов со СК. Для оценки боли у больных со СК использовались устный опрос, визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ), III часть стандартизированной бальной шкалы спастической кривошеи Западного Торонто (TWSTRS), оценивающая интенсивность боли. Для диагностики невропатического компонента боли использовали опросник «Paindetect». Всем больным проведено комплексное психометрическое тестирование. Для оценки депрессии использована шкала Бека, для оценки личностной и реактивной тревожности - тест Спилбергера-Ханина. Субъективные симптомы вегетативной дистонии определялись по вопроснику А.М.Вейна, разработанному в Республиканском центре. Для оценки качества жизни нами использован опросник MOS SF-36. Концентрация серотонина в сыворотке венозной крови и тромбоцитах определялась высоконформативным (нг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа (Serotonin Elisa) дважды, до и после лечения.

Полученные в ходе клинического исследования результаты обработаны непараметрическими методами, включая описательную и сравнительную статистику.

В третьей главе проведены клинико-лабораторные сопоставления пациентов с фокальными мышечными дистониями до лечения ботулотоксином. По данным корреляционного анализа установлено, что пациенты со спастической кривошеей имеют боль в шее средней интенсивности ноцицептивного и дисфункционального характера, коррелирующую с тяжестью дистонии, общим баллом инвалидизации

больных, степенью депрессии и снижением качества жизни. Блефароспазм оказывает существенное влияние на все сферы повседневной жизнедеятельности пациентов, способствует повышению уровня тревоги и депрессии, снижению физического и психического компонентов качества жизни. Пациенты с фокальными мышечными дистониями характеризуются низким содержанием серотонина сыворотки и тромбоцитов крови, ассоциирующимся с общим баллом дистонии и инвалидизации. При блефароспазме концентрация серотонина в сыворотке крови достоверно ниже, чем у пациентов со спастической кривошеей.

Снижение количественного содержания серотонина тромбоцитов крови характерно для пациентов с тонической формой спастической кривошеи, зависит от степени тяжести дистонии, балла инвалидизации. Наличие дистонического тремора головы сопровождается повышением уровня серотонина сыворотки крови, более легким течением заболевания, меньшей степенью депрессии пациентов.

Четвертая глава посвящена оценке влияния ботулинотерапии на клинический статус и уровень серотонина крови пациентов с ФМД. Полученные результаты свидетельствуют, что ботулинотерапия эффективно улучшает качество жизни пациентов с фокальными мышечными дистониями, уменьшает степень выраженности гиперкинеза, депрессии, реактивной тревожности, болевого синдрома при спастической кривошее; уменьшаются функциональные зрительные нарушения при блефароспазме. Однако у пациентов с блефароспазмом сохраняются трудности в повседневной деятельности. После проведения ботулинотерапии у пациентов со спастической кривошеей и блефароспазмом отмечено увеличение количества серотонина в тромбоцитах крови. Представленные в работе графики и таблицы наглядно отражают полученные диссертантом результаты.

В заключении обобщаются и обсуждаются полученные результаты, проводится сравнение с литературными данными. Автором обсуждаются механизмы участия серотонина в патогенезе формирования болевого синдрома и гиперкинеза в целом у пациентов с ФМД. Интерес представляет предположение автора о возможном серотонинпротективном эффекте ботулотоксина. Сформулированные выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам и закономерно вытекают из результатов проведенного исследования.

Поставленные перед автором задачи выполнены полностью. Вместе с тем, считаем целесообразным, задать ряд вопросов, касающихся некоторых положений работы:

1. Почему Вами выбрано исследование нейротрансмиттера серотонина у пациентов с мышечными дистониями?
2. Проводилось ли Вами сравнение эффективности и влияния на серотонин крови использованных ботулинических токсинов?

Указанные замечания не имеют принципиального значения и не снижают практической и теоретической значимости работы.

Заключение

Диссертация Логиновой Натальи Викторовны «Клиническая характеристика гиперкинеза и серотонин периферической крови пациентов с фокальными мышечными дистониями до и после ботулинотерапии», выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук Ю.В.Каракуловой, содержит новое решение актуальной задачи – углубление представлений о роли серотонина в механизмах формирования собственно гиперкинеза и хронического болевого синдрома у пациентов с фокальными мышечными дистониями, что имеет существенное несомненную теоретическую и практическую значимость.

По своей актуальности, научной новизне, научной и практической ценности, обоснованности выводов и достоверности полученных результатов представленная диссертационная работа Логиновой Натальи Викторовны является законченной, научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.16 № 335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор

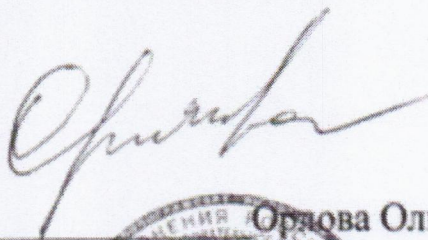
кафедра нервных болезней ИПО

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова

Минздрава России

(Сеченовский Университет)



Орлова Ольга Ратмировна

119992, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8 стр. 2

Сайт: <https://www.sechenov.ru/univers/structure/organ/academic/sot>

Телефон-факс: 8(499)248-51-66, 8(495)609-14-00

Адрес электронной почты: rektorat@sechenov.ru, profkom@mna.ru

«25» ноябрь 2019 г.

