

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора Федерального  
государственного учреждения  
«Национальный медицинский  
исследовательский центр  
реабилитации и курортологии»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, доктор  
медицинских наук



А.Д. Фесюн

« 9 » марта 2020 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Прищепы Анастасии Васильевны на тему: «Психонейроиммунологическая оценка эффективности стресс-менеджмента в лечении хронической головной боли напряжения и хронической мигрени», представленной в диссертационный совет Д 208.040.07 при ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – «Нервные болезни»

#### Актуальность темы диссертации

Головные боли входят в число самых распространенных расстройств нервной системы. По данным эпидемиологических исследований,

распространенность хронической головной боли в России составляет 10,5%. Одним из факторов риска прогрессирования цефалгий являются коморбидные нарушения, в том числе иммунологические. Нейроиммунологические расстройства являются не только важным звеном патогенеза головной боли, но и могут быть фактором риска хронизации процесса, его атипичного течения и формирования резистентности к фармакотерапии. Таким образом, оценка результатов лечения должна проводиться комплексно с учетом показателей иммунного статуса.

Особый интерес представляет механизм регуляции нервной системы иммунной системой в виде продукции аутоантител и антител к нейромедиаторам и нейропептидам. Нейротропные антитела оказываются важным механизмом во взаимодействии ЦНС и иммунной системы в условиях нейроиммунопатологии. Дизрегуляция этих взаимодействий - одна из основных причин развития нейроиммунопатологических процессов. Однако, до настоящего времени продукция и роль нейротропных аутоАТ при хронических болевых синдромах остается недостаточно изученной.

Во многих исследованиях подтверждается, что стресс может быть фактором, провоцирующим начало головной боли, а также ускоряющим переход этого заболевания в хроническую форму. Более того, приступ головной боли может восприниматься пациентами как самостоятельное стрессовое воздействие. Традиционные фармакологические подходы недостаточно учитывают значительную роль стресса в формировании и хронизации головной боли. В качестве альтернативного или дополнительного метода профилактического лечения головной боли в современной медицинской практике предлагаются различные методики стресс-менеджмента. Тем не менее, технологии стресс-менеджмента не

стандартизированы, требуют дальнейших методологических и методических разработок, тщательной многосторонней оценки его эффективности в лечении хронической головной боли с выявлением прогностических факторов клинически неэффективных и высокоэффективных результатов лечения и определением точек воздействия стресс-менеджмента на патофизиологические механизмы головной боли.

Принимая во внимание, что стресс оказывает воздействие на основные регуляторные системы: эндокринную, нервную и иммунную, можно предположить, что применение стресс-менеджмента приводит к улучшению показателей функционирования указанных систем. Однако, при использовании стресс-менеджмента в лечении головной боли эти показатели до сих пор не оценивались.

Таким образом, тема представленной диссертации является современной и актуальной. Актуальность определена как необходимостью теоретического осмысления психонейроиммунологических особенностей хронической головной боли напряжения и хронической мигрени, в частности - гуморального звена иммунитета, так и потребностями практического лечения больных с использованием стресс-менеджмента как способа психоиммунокоррекции.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научной работы ФГАОУ ВО Первого МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом выполняемых в ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) исследований по теме: "Совершенствование образовательных

технологий дипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования", номер государственной регистрации 01201168237.

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

В диссертационной работе А.В. Прищепы разработана комплексная программа стресс-менеджмента и доказана ее эффективность на основании клинико-неврологического, психологического и иммунологического обследования. Обнаружено, что клиническое улучшение качественных и количественных показателей лечения головной боли с использованием стресс-менеджмента сравнимо с результатами медикаментозной терапии, тогда как эффект воздействия на психологическое состояние и показатели иммунного статуса пациентов в первом случае значительно выше, чем при лечении с использованием лекарственных средств.

Следует отметить, что в диссертации определены и обоснованы предикторы высокой и низкой эффективности применения стресс-менеджмента в лечении головной боли. На основании полученных данных доказано, что для достижения высокой результативности лечения требуется комбинация различных методов стресс-менеджмента, а не их изолированное использование.

В представленной работе впервые проведен комплексный сравнительный анализ гуморального звена иммунитета у пациентов с хронической головной болью напряжения и хронической мигренью. Выявлены особенности сывороточных профилей аутоантител к NF-200, GFAP, S100, ОБМ, вольт-зависимому Са-каналу,  $\beta$ -эндорфину, рецепторам основных нейромедиаторов (рецепторам глутамата, ГАМК, дофамина, серотонина, н-Холин-рецепторам, опиатным рецепторам) и 24 антигенам

основных органов и систем тела человека у пациентов с хронической головной болью. Определена значительная роль стресса в патогенезе головной боли и развитии нейроиммунного дисбаланса.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

А.В. Прищепой разработана и апробирована комплексная программа стресс-менеджмента. Программа включает: терапию искусством, средства самопомощи, методы адаптивного биоуправления, модификацию образа жизни и мышления. Доказана эффективность комплексной программы стресс-менеджмента, не уступающая по значимости стандартному медикаментозному лечению. Подтверждено, что эффект от воздействия стресс-менеджмента на психологическое состояние и показатели иммунного статуса пациентов, значительно выше, чем при лекарственной терапии. Показано, что данную технологию можно использовать в качестве альтернативы профилактического фармакологического лечения хронической головной боли.

Благодаря представленным в работе данным можно утверждать, что стресс оказывает большое влияние на развитие и хронизацию головной боли напряжения. На основании результатов лабораторных исследований доказано, что снижение общей активности иммунной системы (иммуносупрессия) достоверно чаще отмечается у пациентов с хронической головной болью напряжения (95,2%), по сравнению с группой пациентов с хронической мигренью (21,7%). Такие различия в общей активности иммунитета между первичными видами головной боли можно объяснить достоверной корреляцией между наличием лабораторных признаков иммуносупрессии и уровнем стресса, который при хронической головной боли напряжения значительно выше.

Автором диссертации установлено, что количество патологических изменений в составе циркулирующих нейротропных антител достоверно выше при хронической головной боли напряжения, тогда как количество аномалий в сывороточном содержании аутоантител к антигенам других органов и тканей достоверно выше при хронической мигрени. Это может объяснить высокую распространенность коморбидных соматических расстройств при хронической мигрени и большую патогенетическую зависимость клиники головной боли напряжения от наличия аффективных расстройств.

Выявленные условия, от которых зависит эффективность стресс-менеджмента, позволили автору составить портрет пациента, представляющий совокупность значимых качеств, обеспечивающих эффективность реализации стресс-менеджмента в лечении головной боли: высокий уровень комплаентности, высокий уровень социальной активности, наличие иммуносупрессии по лабораторным данным, отсутствие патологических отклонений содержания аутоантител к общему белку миелина и наличие патологических отклонений содержания аутоантител к двуспиральной ДНК по результатам «ЭЛИ-Тестов».

Разработаны рекомендации для пациентов по самостоятельной реализации методик стресс-менеджмента, которые легли в основу опубликованного руководства «Управление стрессом» (Данилов А.Б., Прищепа А.В. Управление стрессом. М.: «АММ-ПРЕСС», 2015 — 60с.).

Теоретические и практические положения диссертации могут быть использованы при подготовке и проведении лекций для врачей-неврологов в процессе их профессиональной переподготовки, разработанная комплексная программа стресс-менеджмента может быть применена в практике

неврологов в качестве альтернативного или дополнительного метода лечения головной боли.

### **Личный вклад автора**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе А.В. Прищепы, получены ею самостоятельно на базе Клиники головной боли и вегетативных расстройств им. академика А.М. Вейна и Клиники профессора Калининко (Москва, Россия). Личный вклад автора заключается в постановке задач и разработке дизайна исследования, анализе литературных данных и составлении комплексной программы стресс-менеджмента, отборе пациентов, сборе анамнеза заболевания и анамнеза жизни, осуществлении клиничко-неврологического обследования, проведении тестирования пациентов по специальным шкалам и опросникам, проведении лечения в основной группе, создании базы данных, статистической обработке полученных результатов, их анализе и обобщении, формулировке выводов, написании диссертации.

### **Внедрение и рекомендации по использованию результатов диссертации**

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы А.В. Прищепы могут быть использованы в работе амбулаторной и стационарной неврологической и терапевтической службы для ведения пациентов с головной болью. Комплексная программа стресс-менеджмента, включающая курс БОС-терапии, средства самопомощи, терапию искусством и модификацию образа жизни и мышления, применяется в практической деятельности Клиники головной боли и вегетативных расстройств им. акад. А.М. Вейна и в Клинике профессора Калининко (Москва, Россия). Основные положения диссертационной работы внедрены в педагогический

процесс и излагаются при проведении лекционных курсов, семинарских и практических занятий с клиническими ординаторами, аспирантами, а также с врачами, которые обучаются на сертификационных циклах повышения квалификации на кафедре нервных болезней ИПО ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России и сертификационных циклах школ и мастер-классов Института междисциплинарной медицины.

### **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах**

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, среди которых 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов научных исследований, и 4 статьи в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus. Написано и опубликовано руководство для пациентов: Данилов А.Б., Прищепа А.В. Управление стрессом. М.: «АММ-ПРЕСС», 2015 – 60 с.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности**

Диссертационная работа А.В. Прищепы изложена на 172 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3-х глав, обсуждения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Список литературы представлен 608 источниками, из которых 507 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 19 таблиц и 44 рисунков.

Информация изложена логично, последовательно, выбранные методы исследования соответствуют поставленным целям и задачам. Изложенные в научной работе положения, выводы полностью отражают содержание работы, основываются на статистически обработанном материале.

Диссертация «Психонейроиммунологическая оценка эффективности стресс-менеджмента в лечении хронической головной боли напряжения и хронической мигрени» является завершенной.



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

К достоинствам работы следует отнести качественный и подробный анализ отечественной и зарубежной литературы, изложенный как в обзоре литературы, так в обсуждении результатов исследования. Материалы работы изложены грамотным литературным, научным языком. Принципиальных замечаний по работе нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Прищепы Анастасии Васильевны на тему «Психонейроиммунологическая оценка эффективности стресс-менеджмента в лечении хронической головной боли напряжения и хронической мигрени», выполненная под руководством д.м.н., профессора, заведующего кафедрой нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), А.Б. Данилова, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – «Нервные болезни», является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение важнейшей проблемы лечения пациентов с хронической головной болью, имеющей существенное значение для неврологии и клинической медицины.

По актуальности, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертационная работа А.В. Прищепы на тему «Психонейроиммунологическая оценка эффективности стресс-менеджмента в лечении хронической головной боли напряжения и хронической мигрени» полностью соответствует требованиям, предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в

