

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования **ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА»**, Екушевой Евгении Викторовны на диссертационную работу Найдёновой Ирины Леонидовны на тему «Особенности микробиоты и пищевой аллергии у пациентов с мигренью», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.24. Неврология.

Актуальность темы исследования

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что лечение мигрени представляет собой серьезную проблему. Разработаны научно-обоснованные национальные и международные руководства, а также международные рекомендации, основанные на крупных рандомизированных клинических испытаниях с высоким уровнем доказательности. Тем не менее, мигрень часто не диагностируется и ведение пациентов с мигренью часто остается неоптимальным, эффективность терапии остается относительно невысокой, особенно для пациентов с хронической мигренью. Во многом течение мигрени, и соответственно ее терапия, зависит от наличия коморбидной патологии, определяется образом жизни и индивидуальными предпочтениями и привычками человека. В частности, имеются свидетельства высокой коморбидности мигрени с инфекционно-воспалительными процессами в носоглотке и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), тем не менее, анализ характеристик микробиоты в этих биотопах у пациентов с мигренью не проводился, их патогенетические механизмы взаимодействия не изучены, что открывает для исследователей новое перспективное научное и практическое направление. Другим аспектом взаимосвязи с мигренью, ЖКТ и иммуновоспалительными реакциями, является пищевая аллергия. Известно, что пищевая аллергия может быть провоцирующим фактором развития головной боли, в связи с чем разрабатываются различные элиминационные диеты, в частности на основе иммуноглобулина IgG₄. Эффективность этих диет при мигрени продемонстрирована в ряде работ, включая двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, однако до

сих пор не был выработан персонализированный комплексный подход к разработке и внедрению такой системы питания, с учетом имеющихся аллергических реакций на продукты и выявленного дисбиоза, заменой продуктов питания без последующих дефицитарных состояний, негативного стресса и индивидуальных пищевых предпочтений пациента. На сегодняшний день комплексный подход к лечению мигрени недостаточно разработан, недостаточно внимания уделяется коморбидной патологии, коррекцию которой необходимо учитывать в схеме лечения. Особое внимание следует уделить продолжению изучения отоларингологической патологии при мигрени, патологии ЖКТ и иммунной системы. Для успешной терапии заболевания представляется необходимым не только назначение специфических лекарственных средств, нацеленных на купирование боли и профилактику приступов, но и комплекс мер, направленных на терапию и профилактику коморбидных заболеваний. И этот вопрос безусловно требует дальнейшего всестороннего изучения.

Таким образом, работа Найдёновой Ирины Леонидовны, направленная на изучение коморбидной патологии, коррекцию которой необходимо включать в схему лечения мигрени, несомненно, является актуальной.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Найдёновой И.Л., несомненно являются обоснованными, так как основываются на достаточной репрезентативной выборке пациентов (70 пациентов с мигренью), методичном и детальном описании клинического материала.

Положения, выносимые на защиту, логически выстроены и базируются на полученных данных. Выводы, сформулированные на основании результатов проведённого исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам, основываются на результатах статистического анализа. Содержание практических рекомендаций обосновано научными положениями и выводами диссертационной работы. Практические рекомендации направлены на улучшение качества оказания медицинской помощи пациентам с мигренью.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов выполненного диссертационного исследования подтверждается методологически обоснованным планированием, проведением исследования в соответствии с разработанным планом, точной регистрацией первичной документации в формате компьютерной базы клинических и анамнестических данных и данных инструментальных методов обследования, использованием методов математической статистики. Объём материала достаточен для решения поставленных задач и формулирования выводов и о применении нового персонализированного комплексного подхода в терапии мигрени с оценкой взаимосвязи коморбидных заболеваний ЖКТ и верхних дыхательных путей (ВДП) с клиническими проявлениями мигрени; с выявлением и коррекцией пищевой аллергии замедленного типа IgG₄ и нарушенной микробиоты ротоглотки и ЖКТ у пациентов с мигренью. Автором выполнен обзор публикаций по рассматриваемой тематике в отечественной и зарубежной литературе с проведением сравнительной оценки данных, полученных в текущем исследовании с данными, представленными в научных публикациях (коморбидные заболевания ЛОР и ЖКТ патологии при мигрени), изучена роль пищевой аллергии как провоцирующего фактора мигрени. Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнений. Результаты, полученные автором, свидетельствуют о решении поставленных задач и возможности использования полученных результатов в клинической практике при лечении пациентов с эпизодической и хронической мигренью. Выполнена проверка первичной документации (список обследованных пациентов, индивидуальные регистрационные карты, данные шкал и опросников, компьютерная база данных пациентов).

В проведенном исследовании:

- Проведен сбор и анализ клинико-демографических и анамнестических данных пациентов.
- В работе продемонстрирована высокая коморбидность мигрени с хроническими заболеваниями ЖКТ и ВДП.
- У пациентов с мигренью впервые проведена качественная и количественная оценка микробиоты ВДП (слюны и ротоглотки) и ЖКТ методом хромато-масс-спектрометрии (МСММ).-
- У лиц с мигренью показаны отклонения в микробном составе биотопов от нормы, характерные для хронических заболеваний ВДП и ЖКТ.

- Впервые у пациентов с мигренью проведена сравнительная оценка микробиоты мазка из ротоглотки и слюны для определения наиболее информативного биотопа - мазка из ротоглотки, что важно в практическом плане, для рекомендации дополнительного метода обследования пациентов с мигренью.
- У пациентов с мигренью получено новое подтверждение полимикробности инфекционных процессов в ротоглотке (бактериальные и вирусные микст-инфекции) при мигрени, соответствующее высокой коморбидности хронических заболеваний ВДП и ЖКТ. Впервые у лиц с мигренью выявлены ассоциации патогенных микроорганизмов (вирусы герпеса, кокки и пр.) при наличии дисбактериоза в ротоглотке (снижение содержания нормальной микрофлоры, свойственной ротоглотке и появление кишечной микрофлоры, в норме ей несвойственной).
- Показано, что у всех лиц с мигренью имеется пищевая аллергия (ПА) на один и более, часто употребляемых продуктов.
- Получено, что повышение концентрации IgG₄ к аллергенам пшеницы с одной стороны связано с усилением интенсивности хронической мигрени, с другой - с перераспределением в составе микробиома в пользу ряда вирусов (гр. герпеса и Эпштейна-Барр) и грибов, снижения представленности ряда бактерий и полезного микробного метаболита.

Выявленное повышение специфических IgG₄ на пищевые аллергены у большинства пациентов с мигренью и связь с дисбактериозом полости рта у пациентов с наиболее тяжелой, хронической формой мигрени (ХМ) демонстрирует роль пищевой аллергии замедленного типа как фактора, влияющего на течение мигрени. Показано, что исследование ПА по замедленному типу (специфических антител класса IgG₄) с помощью современного метода лабораторной диагностики ПА, иммуноферментного анализа (ИФА) является полезным инструментом для подбора индивидуальных протоколов питания при мигрени, что имеет несомненную практическую значимость. Практически у всех обследованных пациентов с мигренью обнаружены повышенные титры специфических антител IgG₄ к коровьему молоку (лактозе), пшеничной муке (глютену), белку и желтку куриного яйца, перепелиному яйцу, говядине, картофелю, сладкому перцу и кофе. Обнаружена зависимость микробиотического состава ротоглотки (патогенных и условно патогенных микроорганизмов, включая вирусы и грибы) от повышения титров специфических IgG₄ на ряд пищевых продуктов.

В том числе, повышение титров специфических антител IgG₄ к аллергенам пшеничной муки было прямо связано с повышением концентрации ряда патогенных бактерий, вирусов и грибов, и в то же время, напрямую коррелировало с интенсивностью боли у пациентов с ХМ.

На основе этого метода разработан новый персонализированный диетический подход с учетом полученных титров IgG₄ не только с элиминацией, но и заменой продуктов на разрешенные, который позволяет пациентам с мигренью улучшить течение болезни, восстановить работу ЖКТ. Данный подход сочетался с применением пробиотиков и санацией ротоглотки. Комплексная терапия назначалась как дополнительная к основному лечению мигрени, которое во время исследования не менялось. В зависимости от влияния проводимой терапии пациенты делились на респондеров с уменьшением количества приступов на $\geq 50\%$ по дневнику головной боли (ГБ), и нереспондеров.

Респондерами стали 30 пациентов (77%), в среднем снижение числа дней ГБ на $7,2 \pm 3,9$ дня в мес. (на 73%); нереспондерами - 9 пациентов (23%), в среднем снижение дней ГБ на $2 \pm 2,3$ дня в месяц, т.е. на 23 %. Добавление такого комплексного подхода к базовой медикаментозной терапии мигрени оказало хороший эффект, что подтверждает роль ЖКТ-дисфункции и ПА замедленного типа в патогенезе заболевания. Полученные результаты имеют как теоретическую, так и практическую значимость, поскольку вносят свой вклад в понимание патогенетических механизмов развития мигрени и дают возможность разработки нового подхода к терапии ГБ, основанного на совместном назначении элиминационной диеты, биологически активных препаратов, нормализующих микрофлору ротоглотки и ЖКТ в целом, а также местных антисептиков.

Научная новизна диссертационной работы

Впервые у пациентов с эпизодической мигренью (ЭМ) и хронической мигренью (ХМ) проведена оценка количественного состава микробиоты слюны ротоглотки по сравнению с нормой с использованием современного метода диагностики – хромато-масс-спектрометрии.

Впервые у пациентов с мигренью проведен сравнительный анализ биотопов слюны и задней стенки ротоглотки для определения наиболее информативной среды как биомаркера у пациентов.

Впервые у пациентов с мигренью оценена взаимосвязь микробиома ЖКТ с ПА замедленного типа IgG₄.

Впервые у пациентов с мигренью осуществлен комплексный персонализированный подход, включающий коррекцию дисбиоза ЖКТ и ВДП посредством санации рото- и носоглотки, с применением пробиотиков и с подбором индивидуальной диеты, с учетом выраженности повышения IgG₄.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В диссертационной работе Найдёновой И.Л. показано, что у всех пациентов с мигренью обнаружены коморбидные заболевания ВДП и ЖКТ.

- Анализ микробиома ротоглотки методом хромато-масс-спектрометрии показал изменения у всех исследуемых пациентов, которые включали достоверное снижение содержания нормальной микрофлоры – бифидобактерий, и повышение содержания ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, свойственных для хронических заболеваний ВДП и ЖКТ.
- Для пациентов с мигренью характерно наличие ПА замедленного типа, а именно повышение специфических антител IgG₄ на продукты: коровьего молока (лактозы), пшеничной муки (глютена), белка и желтка куриного и перепелиного яйца, говядины, картофеля, сладкого перца и кофе.
- У пациентов с ХМ обнаружена достоверная прямая взаимосвязь между интенсивностью головных болей и повышенными титрами специфических антител IgG₄ к аллергенам пшеничной муки (коэффициент корреляции 0,7).
- У пациентов с мигренью выявлена прямая зависимость увеличения титров IgG₄ к аллергенам пшеничной муки и повышения концентрации вирусов Herpes spp., Epstein-Barr и микроскопических грибов.
- Показано достоверное улучшение параметров головной боли (числа дней и интенсивности ГБ, кратности приема препаратов и суммарного показателя MIDAS) и ЖКТ дисфункции у пациентов с мигренью (в том числе ХМ) на фоне индивидуально подобранной комплексной терапии, включающей элиминационную диету и нормализацию микробиома ВДП и ЖКТ.

Научно и практически значимо, что автор проведенного исследования разработал, изучил и показал эффективность применения нового персонализированного

комплексного подхода в терапии мигрени с оценкой взаимосвязи коморбидных заболеваний ЖКТ и ВДП с клиническими проявлениями заболевания; с выявлением и коррекцией ПА замедленного типа IgG₄ и нарушенной микробиоты ротоглотки и ЖКТ у пациентов с мигренью.

Изученное Найдёновой И.Л. комплексное и персонализированное лечение мигрени является четкой структурированной терапевтической программой, основанной на совместном назначении индивидуально подобранной элиминационной диеты, биологически активных препаратов, нормализующих микрофлору ротоглотки и ЖКТ, применении антисептиков и может быть внедрено в государственные медицинские учреждения медицинского здравоохранения для повышения эффективности ведения пациентов с мигренью.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, пунктам 15 (Неврология болевых синдромов), 20 (Лечение неврологических больных и нейрореабилитация).

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах

По результатам исследования опубликовано 8 работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, PubMed, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 иная публикация по результатам исследования в изданиях, индексируемых в международной базе Springer, 1 патент, 3 публикации в сборнике материалов всероссийских научных конференций.

Структура и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 144 страницах машинописного текста (основной текст – 110 страниц) и состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка

литературы и приложений. Диссертационная работа содержит 9 таблиц и иллюстрирована 27 рисунками. Список литературы содержит 217 источников: 16 источников отечественной литературы и 201 – зарубежной. Во введении подробно описана актуальность темы исследования, четко сформулированы цель и задачи, обоснована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, обозначены положения, выносимые на защиту.

Первая глава представлена обзором литературы, включающим в себя коморбидность ВДП и ЖКТ при мигрени, показана роль микробиоты в развитии мигрени, значение пищевой аллергии и применение элиминационных диет при мигрени. Особое внимание уделяется актуальным методам терапии мигрени.

Во второй главе изложены материалы и методы исследования. Указаны критерии включения, невключения и исключения из исследования, описан дизайн исследования, инструментальные и лабораторные методы диагностики, методы терапии, которые использовались в исследовании, а также методы статистической обработки данных.

Третья глава содержит результаты работы. Автор представляет данные исследуемой выборки пациентов с мигренью, выявленные у них коморбидные заболевания ЖКТ и ВДП.

У пациентов с мигренью проанализирован микробиом ротоглотки и слюны и сравнение их с нормой. У пациентов с мигренью проведен сравнительный анализ микробиома ротоглотки и слюны методом хромато-масс-спектрометрии. У пациентов с мигренью проведено определение титров специфических антител IgG₄ к основным панелям продуктов. Проведено определение взаимосвязи IgG₄ к пищевым аллергенам с патогенными маркерами микробиоты ротоглотки.

В главе 4 подробное обсуждение результатов исследования. Автор показал у пациентов с мигренью коморбидные заболевания ЖКТ и ВДП. Эти данные свидетельствуют о недостаточной настороженности врачей в плане поиска у пациентов с мигренью коморбидных заболеваний ЖКТ и ВДП и недооценке их влияния на течение мигрени. В данном аспекте, применяемый метод хромато-масс-спектрометрия может быть рекомендован для определения дисбиоза ротоглотки у пациентов с мигренью, с последующей консультацией отоларинголога и гастроэнтеролога. В главе «Закключение», полученные автором результаты предполагают возможность разработки нового подхода к терапии головной боли, основанного на совместном назначении элиминационной диеты, биологически активных препаратов, нормализующих микрофлору ротоглотки и ЖКТ в целом, а также применения местных антисептиков.

Тестирование пищевой чувствительности IgG₄ (метод ИФА) является полезным инструментом для практикующих врачей и для пациентов с мигренью для подбора элиминационной диеты, а метод хромато-масс-спектрометрии поможет выявить нарушения в микробиоме и скорректировать их с помощью правильного подбора про-, пре- и метабиотиков. Такой комплексный персонализированный подход позволит повысить эффективность лечения мигрени, уменьшить частоту и интенсивность приступов, количество потребляемых триптанов и анальгетиков и, как следствие, восстановить работу ЖКТ у лиц с мигренью. Заключение обобщает результаты диссертационного исследования. Представленные выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и цели исследования. Данные рекомендации обоснованы и не вызывают возражений. Работа является научным трудом, грамотно оформленным, с необходимыми таблицами и рисунками, способствующими лучшему восприятию материала. Автореферат и печатные работы полно отражают основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Выводы диссертационной работы сформулированы логично и последовательно. Практические рекомендации являются научно-обоснованными, простыми для понимания и логично вытекающими из полученных результатов. Научные положения, выдвигаемые на защиту, обоснованы, убедительно представлена достоверность результатов и выводов, практические рекомендации соответствуют цели и задачам проведенной работы.

Результаты диссертационной работы, выводы и практические рекомендации могут быть рекомендованы для работы практикующих врачей-неврологов и в качестве материалов образовательной деятельности учреждений высшего и дополнительного профессионального образования. Список литературы составлен в соответствии с требованиями ГОСТ, в нем отражены основные публикации, посвященные теме исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы и раскрывает основные положения проведенного исследования. Материалы изложены

доступно, грамотно и последовательно, содержит достаточное количество иллюстративного материала.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Найдёновой И.Л. выполнена на высоком современном методологическом уровне. К достоинствам диссертационной работы следует отнести наличие рандомизации, достаточный объем выборки пациентов, структурированность, последовательность и детальность представления материала, методичность в написании глав диссертации, качественную статистическую обработку данных, логичный и научно-обоснованный анализ полученных данных. Обсуждение результатов исследования проведено Найдёновой И.Л. детально, последовательно и по существу. Данные, полученные в работе, представляют несомненную теоретическую и реальную практическую значимость. Особенно ценным практическим результатом является получение данных об эффективности применения индивидуально подобранной комплексной терапии при мигрени, включающую элиминационную диету и нормализацию микробиома ВДП и ЖКТ. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Найдёновой И.Л., являются научно-обоснованными, ясными для понимания и логично вытекающими из полученных результатов. Замечаний по существу проведённого исследования, а также оформлению диссертационной работы нет.

Имеется ряд вопросов:

1. Какие пищевые триггеры были выявлены у лиц с мигренью в научном исследовании, кроме общеизвестных (кофе, шоколад, цитрусовые)?
2. В чем заключается научная новизна проведенного Вами научного исследования?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Найдёновой Ирины Леонидовны на тему: «Особенности микробиоты и пищевой аллергии у пациентов с мигренью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – разработка нового комплексного подхода к терапии мигрени,

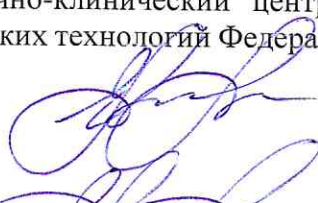
основанного на совместном назначении элиминационной диеты, биологически активных препаратов, нормализующих микрофлору ротоглотки и желудочно-кишечного тракта, применения антисептиков – имеющей существенное значение для специальности 3.1.24. Неврология, что соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Найдёнова Ирина Леонидовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (специальность 3.1.24. Неврология)

профессор кафедры, заведующий 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»

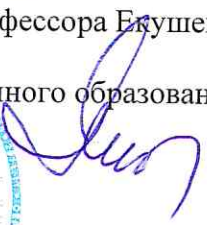
 Екушева Евгения Викторовна

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

 Екушева Евгения Викторовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Екушевой Евгении Викторовны
заверяю,

Ученый секретарь Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России
кандидат медицинских наук, доцент

 Курзанцева Ольга Олеговна

Дата 04.05.2026г.

Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА» России, 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91, тел. +7(495)491-90-20, +7(495)491-90-20, info@medprofedu.ru