ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры нервных болезней стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководителя Центра лечения боли и специализированного неврологического отделения Городской клинической больницы имени С.И. Спасокукоцкого (ГКБ №50) Шарова Михаила Николаевича на диссертацию Латышевой Нины Владимировны «Коморбидные заболевания у пациентов с хронической мигренью» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11. – Нервные болезни

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме мигрени, как одному из самых распространенных хронических заболеваний. Пик заболеваемости как эпизодической, так и хронической мигренью приходится на молодой возраст. При этом высокая распространённость хронической мигрени сохраняется на протяжении двух десятков трудоспособных лет жизни - от 30 до 49 лет. Это заболевание приводит к выраженным нарушениям трудоспособности и социального функционирования. Бремя хронической мигрени обусловлено не только практически постоянной головной болью, но также тесно связанными с этим заболеванием коморбидными расстройствами, которые оказывают существенное влияние на течение заболевания и выбор стратегий его лечения.

Существуют отдельные зарубежные исследования, в которых показано, что среди расстройств, ассоциированных с мигренью, одним из наиболее распространенных в популяции является дисфункция височно-

нижнечелюстного сустава. Однако, несмотря на появление новых, одобренных на международном уровне критериев диагностики, эта проблема остается крайне плохо изученной.

Широко распространенные когнитивные нарушения у пациентов с болью в настоящее время крайне плохо исследованы не только в отечественных исследованиях, но и за рубежом. Нарушения памяти и внимания играют крайне важную роль в самочувствии и трудоспособности пациентов с хронической мигренью, однако их формы, клинические особенности и патогенез на данный момент абсолютно не изучены.

Таким образом, диссертационная работа Латышевой Нины Владимировны посвящена актуальной теме, значимость которой продолжает нарастать в связи с высокой распространенностью мигрени и ассоциированными с ней экономическими потерями. При этом формы, патогенез и причины возникновения большого числа болевых и неболевых коморбидных заболеваний, к сожалению, до сих пор недостаточно исследованы, оставаясь для некоторых коморбидных расстройств на уровне, в основном, эмпирических наблюдений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных данных и обоснованность выводов и практических рекомендаций обусловлена строгими критериями включения и невключения, достаточным количеством обследованных пациентов с мигренью, высоким уровнем методологии научного исследования. Проведен глубокий анализ и представлена вдумчивая интерпретация полученных результатов. Выводы и практические рекомендации корректно сформулированы и соответствуют поставленным задачам.

Достоверность полученных результатов и научная новизна

Достоверность научных результатов работы обусловлена достаточным объемом проанализированных клинических данных и репрезентативностью выборки, а также использованием методов исследования, соответствующих цели и задачам диссертации, и подтверждена проведенным статистическим анализом с использованием специальных программ обработки данных.

В работе при помощи богатого инструментария выявлены признаки феномена центральной сенситизации у пациентов с хронической мигренью. Впервые в мире для изучения феномена центральной сенситизации у пациентов с хронической мигренью использовался специализированный опросник центральной сенситизации. Параллельно выполнялась инструментальная нейрофизиологическая оценка состояния антиноцицептивных систем. Впервые было показано, что у пациентов с частой эпизодической мигренью (частота головной боли более 10 дней в месяц) эти характеристики не отличаются от таковых у пациентов с хронической мигренью, что позволяет обосновать необходимость одинаковых терапевтических подходов.

Впервые проведен детальный клинический неврологический анализ частоты и структуры дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и цервикалгии при эпизодической и хронической мигрени. Показано, что распространенность данных заболеваний при хронической мигрени существенно превышает таковую у пациентов с эпизодической мигренью и в общей популяции. Также впервые показано отсутствие существенной роли травм, бруксизма и скелетно-мышечных нарушений в генезе этих заболеваний. Впервые продемонстрировано, что у многих пациентов с хронической мигренью цервикалгия является частью приступа мигрени.

Впервые в мире проведен анализ нарушений памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью в период минимальной или отсутствующей боли и проанализирована роль различных факторов, играющих роль в их развитии. В группе хронической мигрени с помощью

нейропсихологического тестирования выявлены объективные когнитивные нарушения. Следует отметить оптимальный выбор тестов, сделанный автором из богатого арсенала существующих нейропсихологических инструментов. Это позволило не только изучить различные аспекты когнитивных функций, но и выполнить исследование, которое позволит сопоставить полученные данные с публикациями зарубежных авторов, изучающими когнитивные нарушения при депрессии и эпизодической мигрени.

Значимость для науки и практики

Научный и практический интерес представляют данные о том, что цервикалгия возникает преимущественно непосредственно перед или во время приступа мигрени и является неотъемлемой частью приступа. Такое понимание генеза боли в шее позволило сформулировать рекомендации о том, что возникновение цервикалгии является показанием к своевременному приему анальгетика или триптана.

Автором показано, что наличие жалоб на когнитивные функции отражает наличие тревожно-депрессивных нарушений, и диагностику когнитивных нарушений необходимо проводить у всех пациентов с хронической мигренью, вне зависимости от факта предъявления ими соответствующих жалоб. Теоретическую значимость имеет выявленная роль хронической головной боли, которая вносит значительный вклад, наряду с депрессией, в развитие когнитивных нарушений у данной группы пациентов. Кроме того, автором было продемонстрировано негативное прогностическое значение когнитивных нарушений в отношении эффективности профилактического лечения мигрени.

Практическая значимость также определяется разработанными алгоритмами диагностики, включающими клиническое обследование на предмет наличия дисфункции височно-нижнечелюстного сустава при хронической мигрени в соответствии с новыми современными критериями

диагноза. Показано, что орофациальная боль у пациентов с мигренью в большинстве случаев является болевой формой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, а в основе этой боли лежит феномен центральной сенситизации.

Кроме того, на основе полученных клинических и нейрофизиологических данных продемонстрировано, что крайне важно проводить профилактическое лечение пациентов с эпизодической мигренью, особенно с частотой головной боли более 9 дней в месяц, с целью предотвращения перехода в хроническую мигрень и повышения распространенности коморбидных заболеваний.

Результаты научной работы имеют большое значение для развития медицины головной боли и могут быть использованы для дальнейшего изучения данной актуальной области неврологии.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертационной работы

Диссертационная работа Латышевой Н.В. представлена в традиционной форме, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, глав, посвященных результатам собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 373 источника (50 отечественных и 323 зарубежных). В приложениях приведены все использованные в работе шкалы и опросники. Диссертация представляет собой рукопись, изложенную на 260 страницах машинописного текста, и содержит 27 рисунков и 30 таблиц.

Общая оценка содержания диссертации положительная. Работа написана хорошим научным языком, свидетельствует о профессиональном знании автором анализируемой проблемы, владении методологией научного исследования.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулирована его цель и задачи. В первой главе представлен обзор литературы, подробно отражающий современные научные данные по эпидемиологии и патогенезу мигрени и хронической мигрени, влиянии этого заболевания на трудоспособность пациентов. Также приведено подробное описание коморбидных расстройств и новых исследований, касающихся их распространенности и патогенеза.

В главе 2 представлены методы исследования и обоснование их выбора, описаны методы статистического анализа. Использованные в работе методы исследования и статистической обработки данных современны, соответствуют цели и задачам исследования. В главах, посвященных результатам собственного исследования, полученные данные последовательно изложены, представлены подробно и отличаются научной новизной.

В главе 3 приводится анализ клинических характеристик пациентов, их психоэмоционального статуса и уровня трудоспособности. Автором показано, что у большой доли (60-70%) пациентов выявляются клинические, инструментальные и нейрофизиологические признаки феномена центральной сенситизации. При этом продемонстрирована распространенная симметричная гипералгезия, которая, как правило, обусловлена вовлечением нейронов третьего порядка в центральной нервной системе. У пациентов с признаками центральной сенситизации выявлено более высокое бремя заболевания.

В главе 4 проанализирована высокая распространенность дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и цервикалгии, а также клиническая структура этих заболеваний у пациентов с мигренью. В работе продемонстрировано, что у пациентов с двумя коморбидными болевыми синдромами отмечен более высокий уровень центральной сенситизации по сравнению с пациентами, страдающими только хронической мигренью или

имеющими одно болевое коморбидное заболевание (дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава или цервикалгию).

В пятой главе приведен анализ распространенности и клинических особенностей когнитивных нарушений и показана более широкая представленность этих расстройств у пациентов с хронической по сравнению с пациентами с эпизодической мигренью.

В обсуждении представлен анализ обобщенных результатов проведенного диссертационного исследования в сопоставлении с данными отечественных и зарубежных авторов.

Выводы и практические рекомендации полностью обоснованы, грамотно сформулированы и соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации могут быть использованы в повседневной клинической практике, а именно для комплексного обследования и лечения пациентов с эпизодической и хронической мигренью, а также в образовательном процессе.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертационной работы, в нем отражены актуальность исследования, научная новизна и практическая значимость работы, изложены основные результаты, заключение, выводы и практические рекомендации. Замечаний по оформлению автореферата нет.

По материалам исследования опубликовано 33 печатные работы, среди которых 21 статья в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, включая 13 статей в журналах, индексируемых в базе данных Scopus.

К безусловным достоинствам работы можно отнести: приоритетность ряда полученных результатов, использование одобренных международной научной общественностью методов исследования, убедительный по объему и репрезентативности статистический материал, возможность использования результатов диссертационного исследования в учебных целях. Можно порекомендовать автору подготовить монографию по данной теме.

Хотелось бы отметить, что, несмотря на максимально четкий отбор участников исследования и исключения пациентов с тяжелой депрессией, уровни депрессии и тревоги у пациентов с хронической мигренью были выше по сравнению с группой эпизодической мигрени. Это связано с высокой коморбидностью хронической мигрени и депрессии. Авторы провели большую работу по созданию гомогенной выборки пациентов с целью минимизации влияния депрессии на исследуемые показатели для возможности изучать воздействие других факторов на когнитивные функции и другие исследуемые показатели. Также необходимо отметить, что в абсолютных значениях в анализированной выборке уровень депрессии по шкале HADS соответствовал отсутствию депрессии, уровень тревоги – субклинической тревоге. Данное замечание носит дискуссионный характер и не снижает ценности проведенной работы.

Замечания

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационное исследование Латышевой Нины Владимировны на тему: «Коморбидные заболевания у пациентов с хронической мигренью», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы – изучение коморбидных заболеваний у пациентов с хронической мигренью и их патогенетической связи с основным заболеванием, где предложены новые научно-обоснованные решения и алгоритмы, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие неврологии.

Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук,

установленным в п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 01.10.2018 г. № 1168), а её автор, Латышева Нина Владимировна, заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.11 – Нервные болезни.

Официальный оппонент:
Доктор медицинских наук (14.01.11. – Нервные болезни), профессор
профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический
университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Руководитель Центра лечения боли
и специализированного неврологического отделения
Городской клинической больницы имени
С.И. Спасокукоцкого (ГКБ №50)
127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 21

6112286@mail.ru

Шаров Михаил Николаевич

21.05.2020

Подпись д.м.н, профессора М.Н. Шарова «заверяю»
Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Московский государственный медико-стоматологический
университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор Васюк Юрий Александрович