

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Замерграда Максима Валерьевича на диссертационную работу Головачевой Вероники Александровны по теме «Хроническая мигрень», 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 доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

Актуальность темы исследования

Актуальность темы исследования хронической мигрени (ХМ) не вызывает сомнений в связи с высокой распространённостью данного заболевания и его значительным влиянием на качество жизни пациентов. По современным данным, мигрень относится к числу наиболее распространённых неврологических расстройств, а её хроническая форма представляет собой особую медико-социальную проблему, характеризующуюся частыми (15 и более дней в месяц) приступами головной боли, нередко сопровождающимися выраженными вегетативными и неврологическими симптомами.

Хроническая мигрень приводит к существенному снижению трудоспособности, социальной активности и психологического благополучия пациентов, увеличивает риск развития коморбидных состояний, включая тревожные и депрессивные расстройства, а также болевые синдромы различной локализации. Кроме того, это заболевание связано с высокими экономическими затратами как для системы здравоохранения, так и для общества в целом, что обусловлено необходимостью длительного лечения, частыми обращениями за медицинской помощью и потерей трудовых ресурсов.

Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза мигрени, многие аспекты формирования хронической формы заболевания остаются недостаточно изученными. Сохраняются сложности в диагностике, стратификации пациентов и выборе оптимальной тактики терапии, что обуславливает необходимость дальнейших научных исследований в данной области.

Таким образом, диссертационное исследование Головачевой Вероники Александровны, целью которого является оптимизация ведения пациентов с ХМ в условиях коморбидной патологии с применением персонифицированного подхода и оценкой его долгосрочных эффектов, а в задачи исследования входит определение причин неэффективного ведения пациентов, выявление лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) и коморбидных нарушений, проведение оценки эффективности разработанного автором персонифицированного лечения с учетом коморбидных нарушений с включением и без когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), выявление предикторов эффективности лечения и разработка практических рекомендаций по ведению пациентов с ХМ, ЛИГБ и коморбидными нарушениями, является несомненно актуальным для неврологии.

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

Научные положения диссертационной работы Головачевой В.А. сформулированы на основании анализа результатов исследования. Результаты исследования получены на выборке пациентов с ХМ, обратившихся в клинику нервных болезней за медицинской помощью. Исследуемая выборка пациентов является репрезентативной, объем выборки достаточен для проведения диссертационного исследования с указанной автором целью, задачами и намеченными параметрами. Набор пациентов в исследование проводился в соответствии с разработанными критериями включения, невключения и исключения из исследования. Все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в две группы. Используемые автором методы исследования пациентов являются современными и актуальными. При установлении диагнозов ХМ, ЛИГБ и коморбидных нарушений автор использовала современные и актуальные критерии диагностики соответствующих заболеваний. Клинико-психологические характеристики пациентов оценивались с помощью современных и информативных опросников и шкал. Оценка клинической эффективности проводимого лечения осуществлялась в соответствии с общепринятыми критериями для оценки эффективности терапии ХМ, ЛИГБ, инсомнии и скелетно-мышечных болей в шее и спине. Используемые автором методы статистического анализа клинического материала соответствуют характеру выборки и поставленным задачам исследования.

Выводы, сформулированные в диссертационной работе, логично вытекают из результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленным

целям и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, сформулированы четко и по существу, являются обоснованными и соответствуют полученным результатам исследования. Практические рекомендации, сформулированные автором, базируются на анализе полученных результатов исследования, представлены четко и по существу. Практические рекомендации могут использоваться в клинической неврологической практике и в образовательном процессе.

Головачева В.А. в диссертационной работе изучила современную научную литературу по теме исследования, определила клинико-психологические характеристики пациентов с ХМ, ЛИГБ, коморбидные нарушения, что позволило автору обоснованно разработать персонифицированный подход к ведению пациентов с ХМ с учетом коморбидной патологии. Автор детально описала и клинически реализовала данный подход к лечению с краткосрочной и долгосрочной оценкой результатов терапии. Продемонстрирована эффективность персонифицированного подхода к лечению пациентов с ХМ в условиях коморбидной патологии, показала преимущества добавления КПТ к персонифицированному подходу на основании анализа динамики клинико-психологических характеристик пациентов на фоне лечения. Автором выявлены предикторы эффективности изучаемого подхода к лечению. Разработанный персонифицированный подход к ведению пациентов с ХМ эффективно внедрен в лечебную практику.

Наличие большого количества клинических данных, применение современных и правильно подобранных методов статистической обработки, позволили автору обоснованно сформулировать выводы, научные положения и практические рекомендации. Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования применяются в учебном процессе кафедры нервных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета, внедрены в лечебный процесс Университетской клинической больницы № 3 Клинического Центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, что подтверждено документально.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность исследования и полученных автором результатов обоснована достаточным объемом выборки пациентов, наличием четких критериев включения, невключения и исключения из исследования, наличием рандомизации, качественным дизайном исследования, использованием стандартизированных и валидизированных

методик тестирования, применением актуальных методов диагностики ХМ, ЛИГБ и коморбидных нарушений, статистической обработкой полученных данных с помощью пакета современных профессиональных программ статистического анализа, использованием адекватных статистических методик. Достоверность исследования и полученных результатов подтверждена экспертизой первичной документации.

Научная новизна диссертационной работы Головачевой В.А. заключается в разработке автором концепции о механизмах хронизации мигрени под влиянием таких факторов, как неправильное представление о заболевании, катастрофизация боли и ухудшение эмоционального состояния. Впервые изучена и показана высокая представленность психических нарушений, установленных психиатром, и высокая представленность диагноза хронической инсомнии среди пациентов с ХМ в российской популяции.

В рамках диссертационной работы Головачевой В.А. провела первое российское исследование по оценке эффективности персонифицированного подхода к лечению пациентов с ХМ с учетом коморбидных нарушений с включением и без КПТ с длительным периодом наблюдения. Впервые автор показала, что сочетание фармакотерапии мигрени, образовательных бесед, рекомендаций по образу жизни, КПТ, дезинтоксикационной терапии ЛИГБ (при ее наличии) и наряду с этим индивидуальный подбор нелекарственных методов для лечения коморбидных нарушений (при их наличии) позволяют достигнуть клинического эффекта не только по ХМ, но и по хронической инсомнии, скелетно-мышечным болям других локализаций, ЛИГБ, значимо улучшить эмоциональное состояние у большинства пациентов уже к 3 месяцу лечения. В результате длительного наблюдения за пациентами, включенными в исследование, автор показала устойчивость достигнутых клинических эффектов и улучшений на фоне персонифицированного лечения пациентов с ХМ с учетом коморбидных нарушений и включением КПТ. Благодаря наличию рандомизации и сравнению двух групп пациентов (с включением и без КПТ) автор обоснованно продемонстрировала значимость КПТ при лечении ХМ. Автор разработала научную концепцию эффективности КПТ при хронической мигрени, показав, что этот метод лечения способствует устойчивому формированию правильных представлений о заболевании, снижению катастрофизации боли, применению адаптивных стратегий преодоления болезни.

Научная новизна диссертационного исследования также заключается в том, что автор впервые изучила механизмы формирования приверженности к лечению у

пациентов с ХМ. По результатам опросника, учитывающего не только фармакотерапию, но и нелекарственную терапию, соблюдение врачебных рекомендаций, Головачева В.А. впервые показала, что с помощью персонифицированного лечения с учетом коморбидных нарушений и включением КПТ удастся устойчиво повысить приверженность пациентов к лечению. Впервые автор определила предикторы клинической эффективности персонифицированного лечения с учетом коморбидных нарушений и включением КПТ у пациентов с ХМ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость полученных автором результатов для науки и практики не вызывает сомнений. Научно значимо, что Головачева В.А. изучила клинико-психологический фенотип пациентов с ХМ из российской выборки, что способствовало более углубленному и структурированному пониманию того, как и под воздействием каких факторов происходит трансформация клинической картины болезни при переходе из эпизодической в хроническую форму. Научно и практически значимо, что Головачева В.А. показала, как устойчивое формирование правильных представлений о заболевании, снижение катастрофизации боли, применение адаптивных стратегий преодоления болезни, повышение приверженности к лечению сочетается с устойчивостью достигнутых клинических эффектов по ХМ, ЛИГБ и коморбидным нарушениям. Это обосновывает значимость выявления и коррекции факторов, детерминирующих хроническое течение мигрени – неправильных представлений о заболевании, катастрофизации боли, неадаптивных стратегий преодоления болезни и боли, низкой приверженности к лечению – у пациентов с ХМ.

Практическая значимость диссертационного исследования Головачевой В.А. также заключается в выявлении высокой представленности тревожно-депрессивных симптомов, психических нарушений, установленных психиатром, и хронической инсомнии среди пациентов с ХМ. Это обосновывает проведение оценки эмоционального состояния, качества сна у всех пациентов с ХМ, обращающихся за медицинской помощью. Установленный автором недостаточный уровень диагностики и лечения ХМ, ЛИГБ и коморбидных нарушений обосновывает необходимость проведения образовательных программ для практикующих врачей-неврологов по ведению пациентов с ХМ. Практически значимо, что Головачева В.А. разработала эффективный персонифицированный подход к лечению пациентов с ХМ с учетом коморбидных нарушений, включающий профилактическую фармакотерапию мигрени,

фармакотерапию для купирования мигрени, информирование о ХМ, рекомендации по образу жизни, терапию ЛИГБ (при ее наличии), нелекарственную терапию скелетно-мышечных болей в шее и спине (при наличии), нелекарственную терапию инсомнии (при наличии). Практически значимо, что у большинства пациентов с ХМ разработанный терапевтический подход с включением КПТ приводит к длительному, устойчивому, значимому улучшению не только по ХМ и ЛИГБ, но и по коморбидным нарушениям.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, пунктам: 15 (Неврология болевых синдромов) и 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 автором опубликовано 29 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 11 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, PubMed, 14 иных публикаций по результатам исследования (в т.ч. глава в Практическом руководстве), 1 монографии, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Структура и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 257 странице машинописного текста, содержит введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы (381 источник, в том числе отечественных – 139, иностранных – 242), 42 таблицы и 63 рисунка.

В разделе «Введение» автор аргументированно изложила актуальность темы исследования, четко определила цель и задачи исследования, сформулировала научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» автор представила актуальные и современные данные научной литературы по эпидемиологии, терминологии, социально-экономическому бремени мигрени и ХМ, по трансформации мигрени, классификации, диагностике мигрени, ХМ, методах лечения ХМ. Автор представила современные данные о ЛИГБ и коморбидных нарушениях при ХМ, провела анализ индивидуально-психологических характеристик пациентов с ХМ. Приведены данные клинических исследований по КПТ при мигрени, ХМ. Описана практика ведения пациентов с мигренью и ХМ в России и других странах. Все данные научной литературы представлены четко, логично и структурированно.

Глава «Пациенты и методы исследования» написана логично, структурированно и по существу. Четко описаны критерии включения, невключения и исключения пациентов; применяемые клинико-психологические методы исследования; рандомизация пациентов на исследуемые группы; методы лечения. Наглядно и по существу представлена программа КПТ для лечения пациентов с ХМ. Подробно описаны методы оценки результатов лечения, наглядно и четко представлен дизайн исследования, указаны методы статистического анализа данных.

В главе «Результаты собственного исследования» автор последовательно и логично представила результаты проведенного исследования: клинико-психологические и социально-демографические характеристики пациентов, виды ЛИГБ, коморбидные нарушения, представления пациентов о головной боли, проводимая до включения в исследование диагностики и лечения пациентов с ХМ. Представлена эффективность персонифицированного лечения с учетом коморбидных нарушений и включением КПТ (по данным пациентов из группы 1) и эффективность персонифицированного лечения с учетом коморбидных нарушений без КПТ (по данным пациентов из группы 2). Выполнено детальное и структурированное сравнение эффективности лечения между группой 1 и группой 2. Проведен поиск предикторов эффективности лечения ХМ в группе 1 и группе 2. Представлено клиническое наблюдение, в котором детально описана клиническая картина заболевания, путь трансформации мигрени из эпизодической в хроническую форму, обоснованность проводимого лечения, основные терапевтические «мишени». Результаты диссертационного исследования наглядно отображены в таблицах и рисунках.

В главе «Заключение» проведен основательный, детальный, структурированный анализ и обсуждение полученных собственных данных, их сопоставление с результатами предшествующих российских и зарубежных исследований по ХМ. Наглядно в виде

рисунка представлен алгоритм ведения пациентов с ХМ в условиях коморбидных нарушений с применением дифференцированного подхода.

Выводы диссертационной работы сформулированы в соответствии с поставленными целью и задачами исследования, изложены ясно и логично. Практические рекомендации написаны на основании результатов собственного исследования, с учетом клинических рекомендаций по мигрени, изложены ясно и по существу. Полученные результаты диссертационной работы, выводы и практические рекомендации могут быть рекомендованы для работы практикующих врачей-неврологов и в качестве материалов для образовательной деятельности учреждений высшего и дополнительного профессионального образования.

Список литературы составлен в соответствии с требованиями ГОСТ, в нем отражены основные российские и зарубежные публикации по теме исследования. Список литературы отражает, что автор провела глубокий и структурированный анализ научной литературы по 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. Автореферат содержит достаточное количество иллюстративного материала.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Головачевой В.А. выполнена на высоком современном методологическом уровне. К достоинствам в содержании и оформлении диссертации следует отнести наличие репрезентативной, достаточной по объему и однородной по основной нозологии выборки пациентов; рандомизацию пациентов в две группы; структурированность и последовательность представления клинического материала; качественную статистическую обработку данных; определение предикторов эффективности лечения; определение точного количества пациентов с клиническими эффектами от лечения. В заключении автор провела обсуждение детально, структурированно с глубоким анализом собственных данных и данных других авторов по изучаемой проблематике. Несомненно, к достоинствам диссертации также относится получение автором обоснованных и детализированных подтверждений эффективности

персонализированного подхода к лечению пациентов с ХМ с учетом коморбидных нарушений и включением КПТ. Автор сформулировала четкий и наглядный алгоритм в виде рисунка по ведению пациентов с ХМ в условиях коморбидной патологии.

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет. В рамках дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. В соответствии с результатами лечения пациентов с ХМ получается, что ключевую роль сыграла именно КПТ, поскольку в группе пациентов, где КПТ не использовалась, количество дней с ГБ лишь на 3-м месяце лечения опустилось менее 15, а дальше снова увеличилось. Между тем современные подходы к фармакотерапии в большинстве случаев все же позволяют достичь результата, тем более что автором использовались высокоэффективные современные препараты. В чем причина низкой эффективности классической общепринятой фармакотерапии?
2. Учитывая продемонстрированную высокую эффективность КПТ при ХМ, каким представляется механизм ее действия? То есть на какие звенья патогенеза ХМ может повлиять КПТ?
3. Даже в той группе, где лечение включало КПТ и, тем самым, было максимально эффективным, клинического эффекта не удалось достичь у каждого пятого. Что, помимо давности ХМ, могло сказаться на резистентности к лечению этих пациентов и каковы подходы к дальнейшему их ведению?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Головачевой Вероники Александровны на тему: «Хроническая мигрень» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение крупной научной проблемы – оптимизация ведения пациентов с хронической мигренью в условиях коморбидной патологии с применением персонализированного подхода и оценкой его долгосрочных эффектов, имеющей важное значение для специальности 3.1.24. Неврология, что 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с

