

## ОТЗЫВ

официального оппонента Стариковой Натальи Леонидовны, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры интегративной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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 избранной темы

Среди четырех основных вариантов мигрени, представленных в Международной классификации головных болей третьего пересмотра, хроническая мигрень (ХМ) является наименее изученным и наиболее проблемным как в плане ограниченности выбора вариантов лечебной тактики, так и в связи с низкой эффективностью терапии. Хроническая мигрень составляет до 65% в структуре хронических головных болей, по международной статистике показатель распространенности ее в популяции от 0,5% до 5%, а в России показатель еще выше – до 6,8%. Высокая распространенность ХМ в российской популяции может быть обусловлена ошибочной диагностикой в первичном звене, назначением терапии, не соответствующей клиническим рекомендациям, а также низкой комплаентностью пациентов. Кроме того, коморбидные хронической мигрени патологические состояния (тревога, депрессия, нарушения сна, болевые синдромы других локализаций, лекарственно-индуцированная головная боль) затрудняют назначение эффективной терапии и негативно влияют на прогноз заболевания в краткосрочной и отдаленной перспективе, а психологические особенности пациентов осложняют коммуникации врач-пациент. Для разработки эффективной тактики ведения пациентов с коморбидной патологией необходимо понимание реальной представленности этих патологических состояний, в частности, психических расстройств, диагностированных психиатром, а также хронической инсомнии в соответствии с актуальными диагностическими критериями, в российской выборке пациентов с ХМ. Ранее подобных исследований российскими авторами не проводилось. Разработка эффективных подходов к лечению пациентов с ХМ с учетом коморбидных нарушений и ЛИГБ является актуальным направлением исследований на сегодняшний день.

Следует отметить низкую представленность немедикаментозных методов лечения ХМ в российской клинической практике. В клинических рекомендациях по мигрени эксперты рекомендуют сочетать фармакотерапию с нефармакологическими методами, но на сегодняшний день не разработано фундаментальных подходов к нелекарственному лечению ХМ, остаются вопросы о том, как и какие нефармакологические методы целесообразно комбинировать с профилактической фармакотерапией мигрени. При этом препараты с доказанной эффективностью в отношении хронической мигрени немногочисленны, а доказательная база немедикаментозных методов лечения недостаточна. Доказательная база когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), перспективного немедикаментозного метода, до сих пор ограничена публикациями по мигрени; ее эффективность именно при ХМ освещена в отдельных рандомизированных и нерандомизированных исследованиях. В связи с этим тема диссертационного исследования представляется актуальной.

Недостаточно изученными остаются и вопросы патогенеза хронической мигрени. Тот факт, что хроническая мигрень развивается лишь у части пациентов с эпизодической мигренью, подчеркивает необходимость изучения факторов риска этой хронизации. Коррекция факторов, ассоциированных с ХМ, могла бы способствовать повышению эффективности как профилактических мероприятий, так и терапии собственно ХМ. В связи с вышеуказанным актуальность темы исследования, выбранной В.А.Головачевой, не вызывает сомнения, а представленная диссертационная работа является научным исследованием, не только важным в теоретическом плане, но также имеющим применение в клинической практике.

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

Диссертационная работа имеет грамотный дизайн, четко поставленные цель и задачи. Критерии включения, невключения и исключения из исследования, а также методы исследования соответствуют поставленным цели и задачам. Выводы диссертации и практические рекомендации логически вытекают из результатов обследования 200 пациентов с хронической мигренью, рандомизированных на две группы в соответствии с дизайном. Таким образом, количество обследованных достаточно, и разделение на собственно группу исследования и группу сравнения корректно. Диагнозы установлены в соответствии с действующей Международной классификацией головных болей 3го пересмотра; в отношении коморбидных состояний также применены актуальные классификации и диагностические критерии. Методы обследования, включавшие клиническое интервью на этапе установления диагноза, дополнительные методы при

возникновении диагностических сомнений, а также широкий спектр диагностических шкал и опросников, позволили диссертанту сделать выводы, соответствующие поставленной цели и задачам диссертационной работы. Современные методы статистической обработки полученных данных позволяют считать выводы работы обоснованными.

В диссертационном исследовании подробно и структурированно представлен персонафицированный подход к ведению пациентов с ХМ с учетом коморбидной патологии. Описаны клиничко-психологические характеристики пациентов с ХМ до и после изучаемого лечения. Проведено сравнение персонафицированного лечения пациентов с ХМ, с учетом коморбидных нарушений, с включением и без включения КПТ. На основании этого автор показала, что персонафицированный подход к лечению пациентов с ХМ в условиях коморбидной патологии и с включением КПТ снижает частоту эпизодов головной боли и применения обезболивающих препаратов, а также улучшает эмоциональное состояние пациентов. В процессе такого лечения меняются представления пациентов о заболевании, повышается уровень адаптивных копинг-стратегий, улучшаются показатели по коморбидным нарушениям, повышается приверженность пациентов к лечению. Длительный период наблюдения за пациентами (18 месяцев) позволил автору показать устойчивость достигнутых изменений. С использованием корректных методов статического анализа были выявлены предикторы эффективности изучаемого лечения. Предложенный автором персонафицированный подход и алгоритм по ведению пациентов с ХМ с учетом коморбидных нарушений внедрен в лечебную практику и в образовательный процесс на кафедрах нервных болезней медицинских ВУЗов.

#### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность исследования подтверждается достаточным объемом наблюдений (200 пациентов с ХМ), четким определением критериев включения и невключения в исследование, применением современных и адекватных методов статистической обработки. Шкалы и опросники, использованные в процессе выполнения работы, валидизированы в русскоязычной среде, информативны, адекватны цели и задачам исследования.

Научная новизна исследования В.А.Головачевой заключается в том, что автором диссертационной работы впервые выполнен комплексный анализ демографических, клинических, коморбидных факторов, ассоциированных с развитием хронической

мигрени. Впервые на обширном клиническом материале с применением современных статистических методов автором научно обоснованно доказано, что ошибочная диагностика ХМ, низкий уровень диагностики ЛИГБ и коморбидных неврологических и психических нарушений, назначение чрезмерного количества дополнительных исследований и использование неэффективных методов лечения мигрени приводят к формированию у пациентов неправильных, негативных представлений о заболевании, катастрофизации боли, к использованию дисфункциональных стратегий преодоления боли, ухудшению эмоционального состояния – факторам, которые детерминируют хроническое течение мигрени.

Автором выявлены демографические, клинические факторы и коморбидные заболевания, ассоциированные с развитием хронической мигрени и с эффективностью последующего лечения, а также определена значимость этих факторов с вычислением показателя «отношение шансов» (ОШ). Подробно проанализированы причины неэффективного ведения пациентов на предшествующем этапе (диагностические ошибки в отношении ХМ, недооценка наличия лекарственно-индуцированной головной боли и коморбидных состояний, недостаточное внимание к проведению клинической образовательной беседы с пациентом, несоответствие назначенного лечения клиническим рекомендациям).

Автором сделан важный вывод о том, что предикторами эффективности персонифицированного лечения ХМ с включением когнитивно-поведенческой терапии являются исходная продолжительность заболевания ХМ до 24 месяцев и исходная приверженность пациентов к лечению от 56% по опроснику КОП-25.

На основании полученных результатов разработан алгоритм ведения пациентов с ХМ с учетом выявленных значимых ассоциированных с ХМ факторов.

Доказано, что введение немедикаментозного метода когнитивно-поведенческой терапии в алгоритм лечения пациента с ХМ значительно повышает эффективность терапии как в краткосрочной (3 месяца), так и в долгосрочной (до 18 месяцев) перспективе. Важным представляется результат исследования, подчеркивающий повышение приверженности пациентов к лечению благодаря повторным поддерживающим клиническим беседам и добавлению когнитивно-поведенческой терапии в схему ведения ХМ. Особого внимания заслуживает раздел исследования, посвященный анализу представлений пациентов о своем заболевании и трансформации этой внутренней картины болезни в процессе проведенного персонифицированного лечения с включением неоднократных клинических бесед и когнитивно-поведенческой терапии.

## **Значимость результатов исследования для науки и практики**

Комплексный подход к изучению хронической мигрени внес как теоретический, так и практический вклад в изучение и совершенствование различных аспектов ведения пациентов с этим распространенным заболеванием. Теоретическая значимость заключается в формировании метода оценки риска хронизации мигрени на основании выявления предикторов – ятрогенных факторов и факторов, детерминирующих хроническое течение мигрени (ЛИГБ, коморбидные нарушения), что имеет значимость для науки, так как углубляет понимание механизмов трансформации мигрени и формирования симптомокомплекса ХМ.

Практическая значимость проведенного исследования заключается в обосновании применения оптимизированного автором алгоритма персонализированного лечения хронической мигрени с учетом коморбидных состояний и включением когнитивно-поведенческой терапии. При этом автором показано, что добавление КПТ к персонализированному лечению пациентов с ХМ и коморбидными нарушениями позволяет эффективно воздействовать на факторы, детерминирующие хроническое течение мигрени (катастрофизацию боли, ошибочные и негативные представления пациентов о заболевании, неадаптивные стратегии преодоления боли, повышенную тревогу и сниженное настроение). Практически значимо, что благодаря персонализированному лечению пациентов с ХМ с учетом коморбидных нарушений и включением КПТ удалось эффективно и устойчиво повысить приверженность пациентов к терапии. Предложенный автором алгоритм по персонализированному ведению пациентов с ХМ с учетом коморбидных нарушений, с определением предикторов эффективности лечения ХМ и с включением КПТ, послужил основой для разработанных автором практических рекомендаций по ведению пациентов с ХМ и коморбидными нарушениями.

## **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 опубликованы 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 монография, получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

## Структура диссертации и оценка ее содержания

Диссертация построена традиционно, изложена на 257 машинописных страницах, включает 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, иллюстрирована клиническим примером.

Обзор литературы носит аналитический характер, написан хорошим литературным языком. Автором подробно изложены вопросы эпидемиологии, патогенеза, клинико-диагностических особенностей изучаемого заболевания. Уделено внимание личностным особенностям пациентов и коморбидной патологии, ассоциированной с развитием хронической мигрени, а также биологическим, нейрофизиологическим и возможным генетическим механизмам развития заболевания. Анализ литературных данных отражает актуальность выбранного направления исследования.

В главе «Пациенты и методы исследования» представлено подробное описание дизайна исследования, общеклинических и, при необходимости, визуализационных методов, а также примененных в процессе выполнения исследования шкал и опросников. Детально описана примененная в исследовании процедура когнитивно-поведенческой терапии. Выбранные автором методы статистической обработки полученных результатов позволили решить поставленные задачи. Объем клинического материала достаточен, представлен 200 пациентами с хронической мигренью, рандомизированными на две группы для дальнейшего анализа эффективности примененного лечения.

Результаты собственных исследований детально описаны в третьей главе, иллюстрированы 42 таблицами, 63 рисунками и клиническим примером. Приведены

клинические и психологические характеристики пациентов двух исследуемых групп до начала терапии, а также динамика состояния пациентов в процессе лечения и дальнейшего наблюдения на протяжении 18 месяцев. Проведено сравнение результатов персонифицированной терапии ХМ с включением КПТ и без такового. Доказано, что включение КПТ в лечебный комплекс значительно повышает клиническую эффективность лечения.

Диссертационная работа закономерно завершается обсуждением (глава 4), в котором проанализированы и систематизированы полученные результаты в сравнении с данными отечественной и зарубежной литературы. Приведен разработанный автором алгоритм ведения пациентов с ХМ.

Выводы и практические рекомендации логически вытекают из анализа представленного материала, обоснованы и соответствуют поставленным цели и задачам. Это позволяет считать диссертацию завершенной.

Список литературы составлен в соответствии с требованиями ГОСТ, в нем отражены основные публикации 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. Четко сформулированный и наглядно представленный дизайн исследования, большой объем клинического материала, современные методы исследования, подробно и наглядно представленные методы лечения пациентов, длительный период наблюдения за пациентами, качественная статистическая обработка клинического материала, структурированно и четко представленные результаты исследования, детально и глубоко проведенный анализ полученных результатов, наглядно и четко представленные алгоритм и практические рекомендации по ведению пациентов с ХМ и коморбидными нарушениями дают полное представление о выполненном диссертационном исследовании.

Полученные результаты и выводы диссертационного исследования имеют высокую научную и практическую ценность и могут быть использованы в практической работе врачей-неврологов, цефалгологов, а также в деятельности врачей первичного звена (терапевтов, врачей общей практики), участвующих в ведении пациентов с мигренью. Рекомендуется использовать полученные данные в образовательном процессе медицинских ВУЗов, в том числе в последипломном образовании.

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

1. В чем, с Вашей точки зрения, состоят патогенетические механизмы влияния когнитивно-поведенческой терапии на клиническое течение хронической мигрени?
2. В перечне выявленных Вами предикторов эффективности лечения хронической мигрени отсутствуют копинг-стратегии пациентов. Проводился ли анализ влияния копинг-стратегий на эффективность лечения?
3. Учитывая ассоциацию хронической мигрени и семейного статуса пациентов, а также позитивные изменения семейного и социального статуса в результате лечения, предусматривала ли КПТ элементы семейного консультирования?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не уменьшают значимость проведенного исследования.

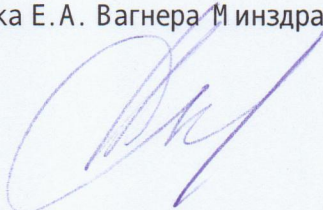
### Заключение

Диссертационное исследование Головачевой Вероники Александровны на тему «Хроническая мигрень», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24 - Неврология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение крупной научной проблемы – оптимизации ведения пациентов с хронической мигренью в условиях коморбидной патологии с применением персонифицированного 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 изменениями,

утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024г.),  
предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Головачева Вероника  
Александровна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по  
специальности – 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент

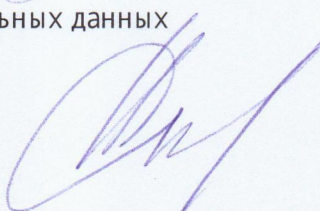
доктор медицинских наук (специальность 3.1.24. Неврология),  
профессор, профессор кафедры интегративной медицины  
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России



Старикова Наталья Леонидовна

30.04.26.

Согласна на обработку персональных данных



Старикова Наталья Леонидовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Стариковой Н.Л. заверяю.

Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера



Болотова Ирина Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика  
Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Адрес: 614990,  
Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, дом 26; Телефон: +7 (342) 217-21-20.  
Электронная почта: [psmu@psma.ru](mailto:psmu@psma.ru)