

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедры нервных болезней Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России) Екушевой Евгении Викторовны на диссертацию Шевченко Владлены Сергеевны «Профилактическое лечение больных хронической мигренью ботулиническим токсином типа А с оценкой влияния на возбудимость корковых нейронов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполненная по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа посвящена важной проблеме диагностики и лечения хронической мигрени (ХМ) - одной из наиболее тяжелых форм первичной головной боли с распространенностью 2-6,8% во взрослой популяции разных стран мира. При ХМ пациенты страдают от почти ежедневной, часто непрекращающейся головной боли, что приводит к нарушению трудоспособности и значительному снижению качества жизни этих больных.

ХМ - труднокурабельное заболевание, что в немалой степени связано с недостаточно высокой эффективностью и плохой переносимостью традиционно применяемых пероральных препаратов для профилактического лечения мигрени, а также низкой приверженностью больных к соблюдению необходимого режима ежедневного приема рекомендованных лекарств в течении длительного времени. Диссертационная работа представляет особый интерес, поскольку посвящена изучению созданного с использованием современных технологий первого биологического препарата для лечения хронической мигрени – ботулинического токсина типа А (БТА), применение которого значительно расширило возможности эффективной помощи, а также значительно улучшило приверженность к лечению таких тяжелых пациентов.

На сегодняшний день клиническая эффективность в виде уменьшения частоты и тяжести приступов мигрени при профилактическом лечении хронической мигрени БТА доказана многочисленными научными исследованиями, а методика внедрена в клиническую практику. Однако механизм такого высокоэффективного антиноцицептивного действия остается до конца не ясным, что определяет интерес исследователей во всем мире к изучению как периферических, так и предполагаемых центральных влияний БТА. В диссертационной работе впервые показано, что при лечении БТА изменяется кортикальная возбудимость – один из базовых патофизиологических механизмов ХМ. Применение метода транскраниальной магнитной стимуляции позволило автору выявить предполагаемые ранее центральные эффекты препарата и показать специфичность данных изменений, которые отличались от группы сравнения. Таким образом, исследование представляется крайне актуальным в связи с тем, что уточнение механизмов действия лечебных подходов и предикторов их эффективности позволит улучшить понимание патофизиологии мигрени и способствует персонифицированному подходу к обследованию и терапии пациентов с ХМ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В основу работы положены результаты обследования и лечения репрезентативной группы пациентов (85 пациентов с хронической мигренью), формирование которой осуществлялось в соответствии с разработанными критериями включения и невключения в исследование; а также группы из 33 здоровых испытуемых. Используются современные методы диагностики, валидные шкалы и опросники, позволяющие провести объективную оценку состояния больных. Автором проведен детальный анализ и интерпретация полученных результатов диссертационной работы. Выводы и практические рекомендации корректно сформулированы и соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Достоверность и новизна научных результатов

Достоверность результатов диссертационной работы обусловлена достаточным объемом проанализированных клинических и нейрофизиологических данных, репрезентативностью выборки, использованием групп сравнения, современных методов исследования, корректным применением оптимальных медико-

статистических методов обработки полученных данных, что позволило сформулировать логичные выводы, имеющие научно-практическую значимость.

Новизна диссертационной работы отражена в дизайне исследования, в котором клинические особенности, коморбидные нарушения, а также нейрофизиологические данные проанализированы в зависимости от препарата, который применялся для профилактической терапии больных ХМ. Впервые работе было показано, что нейрофизиологические параметры, отражающие процессы возбуждения и торможения в коре головного мозга у пациентов с ХМ меняются на лечении БТА. В исследовании при детальном сравнительном анализе установлено, что при сходной клинической эффективности БТА и Топирамата в превентивном лечении ХМ паттерн изменений нейрофизиологических показателей у препаратов отличается. В работе также выявлено, что уменьшение частоты и тяжести головной боли происходило параллельно со снижением гипервозбудимости коры головного мозга на фоне профилактической терапии заболевания препаратами с доказанной эффективностью при ХМ – БТА и топирамата, но для каждого препарата был характерен свой паттерн изменений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексное клинико-нейрофизиологическое исследование, проведенное в диссертационной работе, имеет большую ценность, поскольку позволит улучшить понимание некоторых патофизиологических механизмов мигрени и особенностей обезболивающего действия препаратов профилактического лечения, а также улучшить результаты лечения пациентов с ХМ.

Применение метода транскраниальной магнитной стимуляции с изучением параметров, отражающих процессы кортикальной возбудимости и интракортикального торможения, показало не только наличие исходной гипервозбудимости коры головного мозга у пациентов с ХМ, но и позволило выявить центральные влияния БТА. Особый интерес представляет тот факт, что на фоне лечения БТА увеличивался показатель, который отражает процессы торможения в коре головного мозга - длительность кортикального периода молчания, чего не отмечалось в группе сравнения на лечении Топираматом. Это указывает на наличие уникального паттерна нейрофизиологических изменений, свойственного БТА, а также свидетельствует о том, что реализация кортикальных

эффектов БГА при ХМ отличается от Топирамата. Результаты, полученные в работе, позволяют обсуждать при ХМ роль центральных влияний БГА - препарата с изначально доказанным периферическим механизмом действия.

В диссертационной работе выявлены предикторы эффективности БГА и топирамата, что позволит оптимизировать персонализированный подход к подбору профилактического лечения для пациентов с ХМ.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертационной работы

Работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК, изложена на 173 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и 15 рисунков, построена по классическому принципу и включает в себя: оглавление, введение, четыре главы, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список использованной литературы, который включает 349 источников, из них отечественных 73 и 276 зарубежных, а также приложение.

Во введении обоснована актуальность выполненной работы, сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе приводится обзор литературы по исследуемой теме: отражены эпидемиологические аспекты хронической мигрени, клинические особенности пациентов, страдающих ХМ. В обзоре подробно отображены современные данные о патогенезе заболевания, механизмах действия лекарственных препаратов для профилактической терапии, а также о методах диагностики и лечения хронической мигрени.

Во второй главе представлена информация о методах исследования, критериях включения/невключения, дизайне работе. Автором использовались общепринятые валидные шкалы и тесты. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета статистических программ «STATISTICA 10.0» и Microsoft Excel (2016). Третья глава посвящена результатам проведенного исследования. Проведен сравнительный анализ клинических, анкетных, нейрофизиологических данных до и после лечения. В четвертой главе полученные результаты сопоставляются с данными ранее проведенных отечественных и зарубежных исследований,

обсуждаются механизмы, через которые реализуется антиноцицептивные эффекты препаратов для превентивного лечения ХМ.

Выводы полностью обоснованы, грамотно сформулированы и соответствуют цели и задачам исследования. Изложенные в научной работе положения полностью отражают содержание работы, основываются на статистически обработанном материале. Практические рекомендации могут использоваться в клинической практике и образовательном процессе. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК. Замечаний по оформлению автореферата нет.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты и разработанные рекомендации используются в клинической практике врачей-неврологов - сотрудников ФГАУ Лечебно-реабилитационного центра Минздрава РФ при диагностике и назначении терапии пациентам с ХМ, а также включены в материалы лекционных образовательных мероприятий.

Замечания

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Диссертация Шевченко Владлены Сергеевны на тему «Профилактическое лечение больных хронической мигренью ботулиническим токсином типа А с оценкой влияния на возбудимость корковых нейронов», выполненная под руководством д.м.н., ведущего научного сотрудника Научно-исследовательского отдела неврологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Артеменко Ады Равильевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема – детальный анализ механизмов обезболивающего действия препаратов с доказанной эффективностью для превентивной терапии ХМ, изучение их влияния на звенья патогенеза ХМ,

разработка персонифицированного подхода к лечению пациентов с хронической мигренью. Работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Шевченко Владлена Сергеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.11 – Нервные болезни.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук
(14.01.11 – Нервные болезни),
доцент, заведующая кафедрой
нервных болезней Академии
постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Екушева Евгения Викторовна

Даю согласие на сбор, обработку и хранение
персональных данных

Екушева Евгения Викторовна

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России
125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 91
Тел./Факс: 8(495)491-90-20
e-mail: info@medprofedu.ru
Официальный интернет-сайт: www.medprofedu.ru

Подпись, ученую степень, ученое звание Екушевой Евгении Викторовны
ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь Ученого совета

Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России
125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 91

кандидат медицинских наук, доцент

18.09.2020



О.О. Курзанцева