



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)
ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, 620028
Тел. (343) 214-86-52; факс 214-85-95
E-mail: usma@usma.ru
ИНН/КПП 6658017389/665801001

03.07.2023 № 08/1436/1

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научно-
исследовательской и клинической
работе федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор
медицинских наук, профессор



М.А. Уфимцева

03.07.2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Уральский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)

на основании решения заседания проблемной научной комиссии по
неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Диссертация «Головные боли при впервые возникшем ишемическом
инсульте: клинические особенности и оптимизация их диагностики» на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на
кафедре госпитальной терапии и скорой медицинской помощи в федеральном
государственном бюджетном образовательном учреждении высшего
образования «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ушенин Антон Владимирович, 1982 года рождения, гражданство
Российской Федерации, окончил Государственное образовательное

учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» в 2009 году по специальности «Лечебное дело».

В 2012 году зачислен в число соискателей кафедры скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по специальности 3.1.24. Неврология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 120 от 30 марта 2023 года выдана в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2010 года Ушенин А.В. работает в должности врача невролога федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная медико-санитарная часть №31» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУЗ ЦМСЧ№31 ФМБА России) по настоящее время.

Научный руководитель: Лебедева Елена Разумовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и скорой медицинской помощи федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научная специальность 3.1.24. Неврология.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Головные боли при впервые возникшем ишемическом инсульте: клинические особенности и оптимизация их диагностики», представленного на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация «Головные боли при впервые возникшем ишемическом инсульте: клинические особенности и оптимизация их диагностики» Ушенина Антона Владимировича соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года (с изменениями и дополнениями) и рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Инсульт занимает лидирующее место среди причин утраты трудоспособности и инвалидности (И. А. Вознюк, С. Н. Янишевский, П. В. Чечулов, 2018). Головная боль служит не только важным симптомом начала инсульта, но может возникать и до его развития, проявляясь сторожевой головной болью, предупреждающей о приближении инсульта, и нередко является единственным симптомом-предиктором ишемического инсульта или кровоизлияния (Gorelick РВ, 1986). Персистирующие головные боли отягощают состояние больных после инсульта и представляют распространённый постинсультный болевой синдром, поражающий одного из 5 пациентов с инсультом (Harriott А.М., 2020; Oliveira F.A.A., 2019; Hansen А.Р., 2015).

Ранее не проводилось крупных проспективных исследований головных болей при впервые возникшем ишемическом инсульте в сравнении с большой параллельно исследованной контрольной группой для оценки взаимосвязи вновь возникшей головной боли с инсультом. Предыдущие исследования включали как первичные, так и повторные инсульты, не анализировали головные боли в течение года до инсульта, что не позволяло определить

новый тип головной боли, возникший впервые при инсульте, а также разделить головные боли с измененными характеристиками, обусловленными инсультом, и предыдущие головные боли без изменения характеристик, точно определить вид головной боли (мигреноподобная головная боль, головная боль по типу напряжения или другой вид боли) и проанализировать факторы, связанные с развитием головных болей при впервые возникшем инсульте.

Не было проведено исследований клинических особенностей сторожевой головной боли при ишемическом инсульте, ее типа и вида, времени ее появления по отношению ко времени развития инсульта, факторов, связанных с ее развитием, в сравнении с параллельно исследованной группой контроля.

Современные диагностические критерии головной боли, связанной с ишемическим инсультом, в Международной классификации головных болей 3 пересмотра (2018) основаны на мнении экспертов, а не на опубликованных клинических исследованиях, основанных на изучении этих головных болей у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом, поэтому они могут нуждаться в пересмотре. Диагностические критерии сторожевой головной боли не были разработаны до настоящего исследования. Персистирующие головные боли (их определение и критерии) появились в Международной классификации головных болей в последнем издании классификации в 2018 году. Поэтому необходимо дальнейшее изучение их клинических особенностей, а также факторов, связанных с их развитием. В отличие от настоящего исследования, единственное проведенное ранее исследование (Hansen A.P., 2015) лишь описывало имеющиеся головные боли в течении трёх месяцев после инсульта, но не анализировалась их связь с головными болями при развитии инсульта согласно критериям их диагностики, предусматривающими наличие установленного диагноза головной боли, связанной с ишемическим инсультом. В результате точно не определена их распространенность у больных после инсульта, а также тип, вид и факторы, влияющие на их развитие, что имеет важное значение для

последующих исследований, направленных на совершенствование их лечения и профилактику прогрессирования.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации,** выразилось в самостоятельном составлении плана исследования, анализе отечественных и зарубежных литературных источников по изучаемой проблеме. Автор проводил интервью пациентов с головными болями при ишемическом инсульте и в контрольной группе. В дальнейшем осуществлял динамическое наблюдение за пациентами во время выполнения исследования на базе ООО Международный медицинский центр «Европа-Азия» в г. Екатеринбурге и анализ развития персистирующих головных болей после ишемического инсульта, а также выявлял факторы, связанные с развитием этих головных болей. Автором была выполнена обработка первичной медицинской документации, создана персонифицированная база данных обследованных больных с инсультом и пациентов контрольной группы, написана и оформлена в полном объеме диссертационная работа.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Обусловлена достаточным объемом выборки основной группы (550 пациентов с впервые возникшем ишемическим инсультом) и параллельно обследованной госпитальной контрольной группы (192 пациента). Применены современные методы статистической обработки данных, позволившие сформулировать выводы на основе полученных результатов работы. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены фактическими данными, наглядно представлены в приведенных таблицах и рисунках в тексте диссертации. Результаты проведенных исследований согласуются с опубликованными данными по теме диссертации.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

При выполнении диссертационного исследования автором было показано, что у 14,7% пациентов возникала сторожевая головная боль в течение недели до инсульта. Впервые на основании тщательного анализа головных болей в течение 7 дней до развития инсульта ($n=550$) и сопоставления с параллельно исследованной госпитальной группой контроля ($n=192$), были выявлены отличительные характеристики сторожевой головной боли, это позволило определить, что к сторожевой боли относится новый тип головной боли, возникший впервые за неделю до инсульта, не встречавшийся в контрольной группе, а также головная боль с измененными характеристиками, которая значительно чаще встречалась при инсульте, а у пациентов контрольной группы преобладали предыдущие головные боли без изменения характеристик в течение недели до поступления в стационар, несмотря на то, что более половины больных контроля имели острые болевые синдромы при поступлении, что могло повышать риск развития головных болей. Мигреноподобный тип сторожевой головной боли был преобладающим типом. При этом не было выявлено статистически значимых различий в распространенности мигрени в течение года в контроле и у больных до инсульта. Кроме того, женщины преобладали в группе контроля, что также могло влиять на более высокую встречаемость головных болей в группе контроля в течение недели до поступления, однако этого не произошло. Это доказывает, что, в отличие от группы контроля, больные до развития инсульта уже имели факторы, влияющие на их развитие, этиологически связанные с инсультом. Обнаружено, что единственным триггером сторожевых головных болей был приступ аритмии ($p = 0,04$), возникающий у больных в течение недели до инсульта. Все это позволило не только изучить сторожевые головные боли, но и впервые разработать их диагностические критерии. Было показано, что у 30% пациентов сторожевые головные боли сохранялись до начала инсульта.

В проспективном исследовании по типу случай-контроль (550 больных с инсультом и 192 пациента контроля) у пациентов при впервые возникшем ишемическом инсульте было показано, что у 14,9% возникают головные боли, связанные с инсультом. При этом было установлено, что к головным болям, связанным с инсультом, относится не только новый тип головной боли, не встречавшийся в контроле, но и головная боль с измененными характеристиками, преимущественно по типу головной боли напряжения, которая возникала значительно чаще у больных с инсультом, чем в контроле, несмотря на то, что в течение года распространенность головных болей напряжения была выше в контроле, а не у больных до инсульта. При этом в контрольной группе при поступлении преобладали предыдущие головные боли без изменения характеристик. Показано, что преобладающим типом болей при новом виде головных болей, возникших впервые при инсульте, является мигреноподобная головная боль. Статистически значимых различий в распространённости мигрени в течение года не выявлено между группой контроля и больными с инсультом. Возраст больных обеих групп не имел статистически значимых отличий. Обнаружена связь головных болей при развитии инсульта с кардиоэмболическим типом инсульта ($p = 0,002$), что может объяснять механизм их развития, связанный с эмболией. Наиболее часто эти боли возникали у пациентов с неврологическим статусом при поступлении меньше 8 баллов по шкале NIHSS ($p = 0,01$), что может свидетельствовать о сохранности проводящих путей, участвующих в восприятии боли и ясном сознании больных, так как больные в сопоре не жаловались на головную боль. Другими факторами, ассоциированными с их развитием, был размер инфаркта не менее 15 мм ($p = 0,03$), локализация инфаркта в мозжечке ($p = 0,02$) и вертебрально-базиллярном бассейне ($p = 0,002$), т.е. в тех областях мозга, значение которых в развитии головных болей было уже показано в ранее проведенных исследованиях.

В связи недостаточной чувствительностью (всего 60%) диагностических критериев головной боли, связанной с инсультом,

существующие критерии головной боли Международной классификации головной боли были изменены и разработаны новые диагностические критерии. В модифицированные критерии, помимо головной боли нового вида, включены головные боли с измененными характеристиками, а также определено время развития головной боли при инсульте.

В проведенном проспективном наблюдательном исследовании за больными (529 человек) после впервые перенесенного ишемического инсульта было установлено, что у 10,4% пациентов головные боли сохранялись не менее трех месяцев после начала инсульта и представляли стойкие персистирующие головные боли, отягощающие состояние больных. Они характеризовались преобладанием головных болей нового типа и среди них мигреноподобных головных болей, имеющих выраженную интенсивность и частоту приступов. Проведенное исследование впервые продемонстрировало, что персистирующая головная боль приводит к развитию лекарственно-индуцированной головной боли, связанной с избыточным использованием анальгетиков у трети пациентов, триптаны были не эффективны для купирования боли. Факторы, связанные с персистирующей головной болью, включали: неврологический статус меньше 8 баллов по шкале NIHSS при поступлении ($p = 0,007$), локализацию инфаркта в мозжечке ($p = 0,003$), инсульт неустановленной этиологии ($p = 0,003$) и недостаточный сон ($p = 0,009$).

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Полученные результаты исследования позволили разработать диагностические критерии сторожевых головных болей, которые будут способствовать дальнейшему изучению, совершенствованию их диагностики и определению возможности использования в качестве одного из предикторов. Новые диагностические критерии головных болей, связанных с развитием ишемического инсульта, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью, позволят улучшить их диагностику, что имеет важное

значение для предотвращения развития персистирующих головных болей. Выявленные клинические характеристики персистирующих головных болей после инсульта, а также факторы, связанные с их развитием, повысят качество их диагностики и помогут предотвратить развитие лекарственно-индуцированных головных болей после инсульта.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Проведенное исследование позволило изучить клинические характеристики головных болей до инсульта, при инсульте, после инсульта, а также факторы, связанных с их развитием, наряду с совершенствованием диагностических критериев этих головных болей, что способствует улучшению их диагностики и лечению.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в практику неврологических отделений и отделений приёмного покоя ООО МО «Новая больница» г. Екатеринбург, в муниципальное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №40», в работу врачей «Центральной медико-санитарной части №31» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУЗ ЦМСЧ №31 ФМБА России), работу врачей неврологов ООО Международного медицинского центра «Европа-Азия». Собственные данные внедрены в образовательные программы вузовской подготовки, до- и последипломного обучения врачей на кафедре госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией и было одобрено медицинским этическим комитетом Уральского

государственного медицинского университета (протокол № 2 от 21 февраля 2014 года). Все респонденты были информированы о цели исследования и подписали письменное информированное согласие.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Область исследования, предмет исследования и научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, а именно 3, 15, 20 пунктам.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По теме работы опубликовано 7 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций результатов диссертационных исследований, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Ушенин, А. В. Головные боли при впервые возникшем ишемическом инсульте / А. В. Ушенин // Медицинский алфавит. – 2022. – № 1. – С. 76–77. – doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-71-77.

2) Лебедева Е.Р. Избыточное использование анальгетиков пациентами с персистирующей головной болью после впервые возникшего ишемического инсульта / Е.Р. Лебедева Е.Р., А.В. Ушенин, Я.А. Князева, Е. Олесен // Эффективная фармакотерапия. – 2022. - № 18 (33). – С. 8–12.- DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-33-8-12.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1) Sentinel headache as a warning symptom of ischemic stroke / E. R. Lebedeva, A. V. Ushenin, N. M. Gurary [et al.] // J Headache Pain. – 2020. – Vol. 21 (1). – P. 70. – Doi: 10.1186/s10194-020-01140-3.

2) Headache at onset of first-ever ischemic stroke: Clinical characteristics and predictors / E. R. Lebedeva, A. V. Ushenin, N. M. Gurary [et al.] // Eur J Neurol. – 2021. – Vol. 28 (3). – P. 852-860. – Doi: 10.1111/ene.14684.

3) Diagnostic criteria for acute headache attributed to ischemic stroke and for sentinel headache before ischemic stroke / E. R. Lebedeva, A. V. Ushenin, N. M. Gurary [et al.] // J Headache Pain. – 2022. – Vol. 23 (1). – P. 11. – Doi: 10.1186/s10194-021-01372-x.

4) Persistent headache after first-ever ischemic stroke: clinical characteristics and factors associated with its development / E. R. Lebedeva, A. V. Ushenin, N. M. Gurary [et al.] // J Headache Pain. – 2022. – Vol. 23 (1). – P. 103. – Doi: 10.1186/s10194-022-01479-9.

5) Лебедева Е.Р. Клинические характеристики персистирующих головных болей после впервые возникшего ишемического инсульта (наблюдение 529 больных) / Е.Р. Лебедева, А.В. Ушенин, Д.В. Гилев, Е. Олесен // Consilium Medicum. – 2022. - №24(11). – С. 823–827. - DOI: 10.26442/20751753.2022.11.201974.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- XVI Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» (г. Москва, 27-29 февраля 2020).
- 6 конгрессе Европейской академии неврологии (онлайн, 23.05-26.05.2020).
- 14 конгрессе Европейской федерации головных болей (онлайн, 29 июня – 02 июля 2020).

- Международном симпозиуме по мигрени (онлайн, 3-9 октября 2020).
- 7 Европейской конференции по инсульту (онлайн, 1-3 сентября 2021).
- Международном конгрессе по головным болям (онлайн, 8-12 сентября 2021).
- 7 конгрессе Европейской академии неврологии (онлайн, 19-22 июня 2021).
- XXV Всемирном конгрессе по неврологии (онлайн, 4-7 октября, 2021).
- 13 Всемирном конгрессе по инсульту (онлайн, 28-29 октября 2021).
- конкурсе молодых учёных в рамках XVIII Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» — 1 место (г. Москва, 10-12 февраля 2022).
- 8 Конгрессе Европейской академии неврологии (г. Вена, Австрия, 25-28 июня 2022).
- конференции «Неврологические чтения в Перми 2022» — 3 место (г. Пермь, 27-29 октября 2022).
- 16 Европейском конгрессе по головным болям (г. Вена, Австрия, 7-10 декабря 2022).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа А.В. Ушенина «Головные боли при впервые возникшем ишемическом инсульте: клинические особенности и оптимизация их диагностики» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Заключение принято на заседании проблемной научной комиссии по неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Присутствовало на заседании 11 чел.

Результаты голосования: «за» – 11 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 3 от 26 июня 2023 г.

Председательствующий на заседании

Заведующий кафедрой нервных болезней,
нейрохирургии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Волкова Л.И.

Подпись *Волковой*
Ведущий специалист
политики и правового
ФГБОУ ВО УГМУ Ми
Кокшарова

