

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Филатовой Елены Глебовны на диссертационное исследование Лисиной Оксаны Алексеевны на тему «Оптимизация подходов к диагностике первичных цефалгий у женщин с предменструальным синдромом», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.24. Неврология

Первичные головные боли - мигрень и головная боль напряжения широко распространены у женщин репродуктивного возраста, особенно мигрень, которая занимает первое место по количеству лет прожитых с инвалидностью. ПМС в виде повторяющихся соматических, эмоционально-аффективных, когнитивных и поведенческих нарушений, которые возникают в лютеиновой фазе менструального цикла, отмечается по данным систематических обзоров почти у половины женщин, при чём у 11% он носит тяжёлый характер и сопровождается нарушением трудоспособности. Первичные головные боли и ПМС нередко сопутствуют друг другу и это возникает не только в силу высокой распространённости заболеваний. Их взаимоотношения можно определить как коморбидные, т.е. оказывающие влияние друг на друга и имеющие общие звенья патогенеза.

Диссертация Лисиной Оксаны Алексеевны посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии и медицины в целом — диагностике первичных цефалгий у женщин репродуктивного возраста, страдающих предменструальным синдромом (ПМС). Определение типа ГБ у пациенток с ПМС является непростой задачей, особенно для врача не невролога, чаще гинеколога, к которому в первую очередь обращаются женщины с ПМС. Автором создан и валидизирован оригинальный опросник «Головная боль у женщин», позволяющий с высокой степенью достоверности определить степень выраженности ПМС, тип ГБ, а также оценить степень их взаимосвязи, что повышает качество медицинской помощи и позволяет проводить эффективную терапию.

Особое внимание в исследовании уделено механизмам коморбидности первичных ГБ и ПМС, таким как нейровоспаление, изменение сосудистого тонуса и психоэмоциональное напряжение. Автором обоснована гипотеза,

согласно которой ПМС усиливает выраженность мигрени, модулируя её через повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), вегетативную дестабилизацию (по данным анализа вариабельности сердечного ритма) и усугубление психоэмоционального напряжения.

Важным разделом диссертационного исследования является определение клинико-лабораторных предикторов хронификации мигрени.

Диссертантом проведено проспективное клинико-инструментальное исследование, включающее женщин с мигренью и головной болью напряжения, стратифицированных по наличию ПМС. В работе использован комплексный подход, включающий клинические, психометрические, инструментальные и лабораторные методы, что позволило уточнить фенотипические особенности болевого синдрома, выявить патогенетические взаимосвязи головной боли и ПМС и одновременно выявить клинико-патогенетические маркеры, ассоциированные с тяжёлым течением цефалгий.

Диссертация имеет традиционную структуру

- **Во введении** автор формулирует цель исследования — оптимизация диагностики первичных цефалгий при ПМС, задачи и рабочую гипотезу, подчёркивает актуальность проблемы и обосновывает новизну.

- **В первой главе** дан развернутый анализ отечественных и зарубежных публикаций, где подробно рассмотрены механизмы нейровоспаления, эндотелиальной дисфункции, влияния психоэмоциональных факторов при мигрени и ПМС. Автор показал, что несмотря на наличие данных о связи гормональных колебаний с мигренью, комплексных исследований с учётом ПМС крайне мало.

- **Во второй главе** представлены материалы и методы. В исследование включено 320 пациенток согласно критериям включения/исключения, которые для решения поставленных задач были разделены на 5 групп: мигрень + ПМС, мигрень без ПМС, ГБН + ПМС, ГБН без ПМС, ПМС ; проведена их клиническая характеристика. Детально представлены психометрические шкалы, авторский опросник, методы анализа вариабельности сердечного ритма и определения концентрации в крови сосудистого эндотелиального фактора

роста. Особое место занимает статистическая обработка материала, включающая не только определение достоверности различий в исследуемых группах, но и корреляционный анализ, ROC-анализ и логистическую регрессию.

• **В третьей главе** подробно изложены результаты исследования, посвящённые анализу клинических и патогенетических различий у женщин с мигренью и головной болью напряжения, страдающих предменструальным синдромом и без него. Показаны более тесные взаимоотношения мигрени и ПМС по сравнению с ГБН. Установлено, что у пациенток с мигренью в сочетании с ПМС отмечается более высокая частота приступов, большая продолжительность болевого синдрома и склонность к хронизации.

Особый интерес представляет выявленная взаимосвязь между психоэмоциональными характеристиками и маркерами сосудистого, а также вегетативного дисбаланса: концентрацией VEGF и изменениями variability сердечного ритма. Уровень депрессии у женщин с хронической мигренью при наличии ПМС был достоверно выше, чем в других группах, и ассоциировался со значительным повышением концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который рассматривался автором как интегральный маркер, отражающий сосудистую гиперреактивность и нейровоспалительные процессы.

• **В четвёртой главе** представлен анализ факторов, влияющих на хронизацию мигрени, в результате которого выделены независимые предикторы её неблагоприятного течения — повышенный уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), депрессия и дисбаланс вегетативной регуляции (повышение активности симпатической и снижение парасимпатической НС). Установлено, что каждый из этих факторов вносит самостоятельный вклад в формирование хронической мигрени и определяет более тяжёлое течение заболевания. Разработанная интегративная прогностическая модель позволила количественно оценить вероятность хронизации мигрени у конкретной пациентки и продемонстрировала высокую информативность при статистической проверке. ROC-анализ подтвердил её

высокую диагностическую ценность: площадь под кривой (AUC) свидетельствует о достаточной чувствительности и специфичности модели при стратификации риска.

• **В заключении** сформулированы выводы и практические рекомендации, вытекающие из исследования.

Научная новизна исследования заключается в том, что разработан оригинальный опросник, который позволяет учитывать влияние предменструального синдрома на течение головной боли и оптимизировать диагностический процесс.

Впервые показаны нейровоспалительные, вегетативные и психоэмоциональные механизмы коморбидности мигрени и ПМС.

Продемонстрирована взаимосвязь ПМС с тяжестью клинических проявлений болевого синдрома при мигрени, что позволяет рассматривать ПМС как независимый предиктор хронизации мигрени.

Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в возможности использования авторского опросника «Головная боль у женщин» при диагностике и ведении женщин репродуктивного возраста с первичными цефалгиями и предменструальным синдромом, что позволяет совершенствовать подходы к их обследованию, прогнозированию течения заболевания и выбору профилактических мероприятий. Опросник может быть рекомендована для использования в практике гинекологов и неврологов, а также в эпидемиологических исследованиях.

Исследование уточнило патогенетические механизмы взаимосвязи первичных головных болей с ПМС, раскрыло сложные межсистемные взаимодействия между вегетативной регуляцией, воспалительными, сосудистыми механизмами и аффективными нарушениями.

Обоснован объективный интегральный показатель, включающий уровень VEGF, индекс LF/HF и депрессию, который может быть использован в оценке риска хронификации мигрени.

Имеется замечание:

В диссертации мало освещён вопрос применения опросника в динамике наблюдения за пациентками. Представленные данные убедительно демонстрируют его диагностическую ценность, но было бы полезно дополнить исследование анализом изменения баллов анкеты при повторных обследованиях и на фоне лечения. Это позволило бы оценить его роль не только как диагностического, но и как мониторингового инструмента.

Вопросы к диссертанту:

1. Были ли у пациенток с мигренью менструальные приступы и отличалось ли их количество при наличии /отсутствии ПМС?
2. По данным литературы имеются ли у пациенток с ПМС гормональные нарушения? Какова их роль половых гормонов в патогенезе ПМС и мигрени?

Итоговое заключение:

Диссертационная работа Лисиной Оксаны Алексеевны на тему «Оптимизация подходов к диагностике первичных цефалгий у женщин с предменструальным синдромом», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 — неврология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой осуществлено решение научно-практической задачи по формированию подходов к оптимизации диагностики первичных цефалгий у женщин с предменструальным синдромом.

По важности поставленной цели и решённых задач исследования, по своей актуальности, теоретической и практической значимости полученных результатов, а также по внедрению результатов в практику, диссертационная работа, выполненная Лисиной Оксаной Алексеевной, соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства России от

21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426; от 11.09.2021 №1539), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Лисина О.А. заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
(14.00.13 Нервные болезни)

Филатова Елена Глебовна

« 02 » 03 20 26



Подпись Филатовой Е.Г. ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

«Заслуженный врач Российской Федерации»,

доктор медицинских наук,

профессор

Воскресенская Ольга Николаевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес организации	119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Контактный телефон	+7(499)248-53-83
Адрес электронной почты	rectorat@staff.sechenov.ru
Веб-сайт	https://www.sechenov.ru/