

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Карповой Марины Ильиничны 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

Диссертация Лисиной Оксаны Алексеевны посвящена изучению особенностей клинического течения, патогенеза и диагностики первичных цефалгий (мигрени и головной боли напряжения) у женщин репродуктивного возраста, страдающих предменструальным синдромом (ПМС).

Первичные цефалгии относятся к числу ведущих причин временной утраты трудоспособности и инвалидизации во всём мире. Особую актуальность представляет изучение мигрени у женщин, так как её течение существенно модифицируется фазами менструального цикла. В условиях высокой распространённости предменструального синдрома и недостаточной эффективности стандартных терапевтических подходов работа Лисиной О.А. приобретает особое значение.

Исследование отличается междисциплинарным подходом, объединяющим неврологию, эндокринологию, гинекологию, психологию и другие разделы клинической медицины. Работа направлена на решение важной научно-практической задачи — повышение качества диагностики первичных цефалгий у женщин с предменструальным синдромом.

Известно, что значительная часть женщин с головными болями и ПМС не получает адекватной медицинской помощи, что связано с трудностями диагностики и отсутствием специализированных инструментов. Разработка авторского опросника, предложенного в диссертации, восполняет данный пробел.

Методологической основой данного исследования послужил комплексный научно обоснованный подход к изучению клинических характеристик и оценке патогенетических механизмов первичных цефалгий у женщин, страдающих предменструальным синдромом. В работу был включён анализ клинико-неврологических, вегетативных и лабораторных параметров, что позволило обосновать и предложить усовершенствованные диагностические стратегии. Они ориентированы на выявление особенностей течения первичных головных болей у женщин с ПМС, их разграничение и определение факторов, способствующих хронизации. Методика статистической обработки изложена последовательно и в достаточном объёме. Такой комплексный подход

обеспечил высокую степень валидности результатов и позволил выявить системные патогенетические механизмы, лежащие в основе сочетания цефалгий и ПМС.

Диссертация имеет традиционную структуру. Во введении обоснована актуальность темы, обозначены цель и задачи, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен подробный анализ отечественных и зарубежных научных публикаций. Проведён сравнительный обзор эпидемиологии мигрени и головной боли напряжения, показано, что половина женщин репродуктивного возраста отмечают связь приступов с фазами менструального цикла. Рассмотрены современные данные о роли нейровоспаления, эндотелиальной дисфункции, гормональных флуктуаций, вегетативных нарушений и психоэмоционального состояния в формировании цефалгического синдрома.

Во второй главе подробно изложены материалы и методы исследования. В выборку включено 320 женщин, страдающих мигренью и головной болью напряжения, что обеспечило достаточную статистическую мощность и репрезентативность полученных данных. Ключевым инструментом стал разработанный автором опросник «Головные боли у женщин», направленный на выявление особенностей взаимосвязи первичных цефалгий с предменструальным синдромом.

Для объективной оценки вегетативных нарушений применялись методы регистрации вариабельности сердечного ритма, что позволило количественно охарактеризовать состояние автономной регуляции у пациенток с цефалгиями. В лабораторной части исследования проведено определение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), обладающего нейроваскулярными эффектами и непосредственно участвующего в механизмах воспаления, вазодилатации и активации тригеминальной системы при мигрени.

В третьей главе изложены результаты клинического обследования. Показано, что у женщин с ПМС мигрень характеризуется большей частотой и длительностью приступов. Выявлено усиление тревожности и депрессии у пациенток с мигренью.

В четвёртой главе представлен развернутый анализ клинико-лабораторных показателей, имеющих значение для хронизации мигрени. Особое внимание уделено сочетанию биохимических и физиологических маркеров. Установлено, что уровень фактора ангиогенеза (VEGF) у женщин с хронической мигренью и ПМС значительно выше, чем в других группах. Наряду с этим выявлены выраженные изменения вегетативной регуляции: снижение общей вариабельности сердечного ритма и усиление

симпатического влияния. Дополнительно показано, что психоэмоциональные нарушения, прежде всего депрессивные проявления, усиливают риск хронизации головной боли. Совокупный анализ клинических данных позволил выделить ключевые предикторы — повышение сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF, дисбаланс вегетативной нервной системы и наличие депрессии. Их комплексное использование в клинической практике может способствовать более раннему выявлению пациенток с высоким риском хронизации мигрени и выбору оптимальной тактики их ведения. Особый интерес представляет предложенная автором гипотеза о совпадении патогенетических механизмов мигрени и ПМС: воспалительные процессы, эндотелиальная дисфункция и гормонально обусловленные колебания усиливают сосудистую реактивность и вегетативный дисбаланс. Показано, что при сочетании мигрени и ПМС шансы хронизации головной боли значительно выше, чем у пациенток без ПМС.

Таким образом, проведённое исследование позволило выявить клинические и патогенетические различия между пациентами с разными формами головной боли, выделить значимые клинико-лабораторные предикторы хронизации мигрени, подтвердить роль ПМС как фактора, утяжеляющего течение мигрени, обосновать концепцию нейровоспаления, как общего патогенетического механизма мигрени и ПМС.

В заключении суммированы выводы, сформулированы практические рекомендации, в том числе: необходимость учитывать фазу менструального цикла при диагностике и лечении цефалгий, целесообразность контроля VEGF и параметров variability сердечного ритма для оценки тяжести мигрени и риска её хронизации.

Научная новизна исследования убедительно продемонстрирована тем, что впервые установлена прогностическая роль VEGF, участвующего в механизмах воспаления и активации тригеминоваскулярной системы при мигрени; доказано изменение параметров variability сердечного ритма при хронизации мигрени, выявлены характерные психоэмоциональные особенности (депрессия и тревога) у женщин с хронической мигренью и ПМС, разработан и валидизирован оригинальный опросник «Цефалгический синдром», обеспечивающий новый уровень практической диагностики, а также создана интегративная прогностическая модель для стратификации риска хронизации мигрени.

Практическая значимость исследования заключается в предложенных автором методиках, которые могут быть использованы в клинической неврологии и смежных дисциплинах для диагностики и прогнозирования хронизации мигрени у женщин с ПМС.

Автором самостоятельно выполнены все этапы исследования — от разработки дизайна и опросника до обследования пациенток, анализа и интерпретации результатов.

Имеется ряд замечаний:

1. В иллюстративном материале (графики ROC-анализа) подписи осей и легенды выполнены достаточно мелким шрифтом, что осложняет визуальное восприятие. Рекомендуется при публикации увеличить контраст и детализацию диаграмм.

2. В тексте встречаются отдельные стилистические неточности, требующие редакторской доработки.

3. При изложении результатов лабораторных исследований (уровня сосудистого эндотелиального фактора роста) автор сосредоточился на межгрупповых различиях, но в тексте недостаточно подробно обсуждается возможная клиническая интерпретация выявленных уровней. Было бы полезно сопоставить полученные данные с международными референсными значениями, чтобы подчеркнуть практическую значимость маркера.

Эти замечания не снижают научной и практической ценности диссертации.

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 обоснованию и разработке подходов к повышению качества 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

