

Відгук офіційного опонента

доктора медичних наук, завідувача відділенням функціональної діагностики ДУ
«Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМНУ»

Третьякової Альбіни Ігорівни

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та
медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії

Нікіфорової Олени Сергіївни

«Клініко-патогенетичні особливості процесів хронізації мігрені та шляхи
їх корекції у пацієнтів з абдомінальним ожирінням», представлену до захисту у
спеціалізовану вчену раду ДФ 44.601.014 Української медичної стоматологічної
академії, що утворена наказом МОН України від 24.12.2020 р. № 1555 для
розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня
доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222
«Медицина».

1. Актуальність обраної теми.

Мігрень – одна з найбільш поширених форм первинного головного болю (ГБ), яка за останніми даними, належить до третього за поширеністю розладу та до сьомої за величиною специфічної причини інвалідності у всьому світі. На жаль, до теперішнього часу відсутній аналіз розповсюдженості та соціально-економічної значущості мігрені в масштабах України, що приводить до недооцінки важливості проблеми ГБ в нашій країні. Вивчення різноманітних чинників і супутніх станів, що значно обтяжують перебіг мігрені, призводять до її хронізації та збільшують ступінь дезадаптації, може сприяти вдосконаленню тактики ведення хворих і підвищенню ефективності терапії. Одним з таких чинників є абдомінальне ожиріння (АО), вивчення якого набуває особливого значення в контексті того, що на нього можна результативно впливати.

Особливе значення в хронізації мігрени відіграють процеси сенситизації різних відділів центральної і периферичної нервової системи. Проте, наукові дані щодо клінічних та нейрофізіологічних характеристик процесів центральної сенситизації при мігрени у пацієнтів з АО можна визнати недостатніми і дещо суперечливими.

Тому, враховуючи невирішеність низки аспектів хронізації мігрени у пацієнтів з АО, дисертаційну роботу Нікіфорової Олени Сергіївни можна вважати актуальною та практично важливою, а визначення шляхів патогенетично обґрунтованого попередження хронізації мігрени у пацієнтів з АО є актуальною науковою, медичною та соціально-економічною проблемою.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках наукової діяльності кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії. Вона є фрагментом науково-дослідної роботи: «Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології» (номер державної реєстрації 0116U004190). Автор є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Метою дисертаційної роботи було удосконалити діагностику, визначити патогенетичні механізми хронізації мігрени та шляхи їх попередження у пацієнтів з АО на основі вивчення соціально-демографічних, клінічних та нейрофізіологічних характеристик.

Основні положення роботи є обґрунтованими і достовірними, оскільки дисертаційну роботу виконано на достатній кількості клінічного матеріалу (96 пацієнтів) з використанням сучасних методів дослідження, які є адекватними меті та завданням роботи.

Автором використані раціональний методологічний підхід до дизайну дослідження, сучасні і інформативні методики, адекватна статистична обробка результатів та ґрунтовний літературний пошук. Поряд зі стандартними клінічними та фізикальними методами застосовано сучасні нейрофізіологічні методики для вивчення дисфункції збудливості нейронів стовбура головного мозку з використанням спеціального електроду з високою щільністю струму. Дисертаційна робота побудована методично правильно, висновки і рекомендації логічно випливають з наведених результатів дослідження. Використані сучасні інформативні методи обстеження разом з адекватною ретельною статистичною обробкою та ґрунтовним аналізом дозволяють вважати усі викладені наукові положення роботи повністю обґрунтованими та достовірними.

В роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

4. Новизна наукових положень, висновків та рекомендацій

В дисертаційній роботі отримала подальший розвиток важлива наукова проблема цефалгології, яка стосується патогенетичних механізмів, удосконалення діагностики та визначення шляхів корекції хронізації мігрені у пацієнтів з АО.

Вперше серед української популяції вивчені особливості перебігу епізодичної мігрені (ЕМ) та хронічної мігрені (ХМ) у пацієнтів з АО.

Вперше вивчена розповсюдженість мігренозного продрому у пацієнтів з АО.

Автором були досліджені якісні і кількісні характеристики шкірної алодинії (ША), як клінічного маркера центральної сенситизації у пацієнтів з мігренню та АО.

Були виявлені нейрофізіологічні особливості функціонування ноцицептивного тригемінального шляху в різні фази мігренозного циклу (продром, іктальна фаза, постдром, міжіктальна фаза) та проаналізовано функціональні аномалії в обробці сенсорної інформації при мігрені.

Вперше виявлені електрофізіологічні докази того, що ноцицептивний тригемінальний шлях стовбура мозку в міжіктальні періоди змінений у пацієнтів з мігренню та супутнім АО.

5. Практичне значення

Виявлено низку особливостей клінічного перебігу та хронізації мігрени у пацієнтів з АО, а також особливості продромальної симптоматики у цієї категорії пацієнтів, що необхідно враховувати в лікувально-діагностичному процесі.

Розроблено та впроваджено в практику нові методи діагностики та корекції процесів хронізації мігрени у пацієнтів АО (патенти на корисну модель «Спосіб клінічної оцінки та профілактики мігрени в продромальній фазі» № 138773).

Виявлено ряд нових патогенетичних механізмів (посилення процесів центральної сенситизації, «антиноцицептивний дефіцит» порушення больової модуляції), що лежать в основі більш важкого клінічного перебігу мігрени у осіб, що страждають на АО.

Виділені специфічні нейрофізіологічні зміни в обробці больових імпульсів на рівні стовбура мозку при мігрени у пацієнтів з АО, що можуть вважатися ранніми маркерами хронізації захворювання.

Визначені патогенетично обґрунтовані шляхи попередження процесів хронізації мігрени у пацієнтів з АО.

Результати роботи впровадженні в практичну та навчальну роботу ряду лікувальних та навчальних закладів України.

6. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них – 3 у фахових журналах, рекомендованих ДАК МОН України, з них 1 - у науковому періодичному виданні, включеному до науково-метричної бази Web of Science, 1 стаття у закордонних виданнях бази даних Scopus, 3 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій, отримано 1 патент на корисну модель, 2

авторських права на науковий твір. Усі наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертації відображені в публікаціях. Публікації містять власні результати досліджень та не повторюються.

7. Структура та зміст дисертації

Дисертація викладена на 177 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу про загальну характеристику пацієнтів, методи їх обстеження та лікування, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 71 таблицею, 2 фотографіями, 3 рисунками, 19 гістограмами. Бібліографічний список викладений на 20 сторінках та включає 210 джерел.

У **вступі** визначена актуальність теми дисертації та обґрунтована доцільність проведення цього дослідження, сформульовані мета, завдання, наукова новизна і практичне значення, наведені публікації.

Розділ 1 «Огляд літератури» має 5 підрозділів, займає 22 сторінки, викладений логічно, містить сучасні літературні джерела, висвітлює нерозв'язані питання. У ньому поданий аналіз проблеми мігрени та АО та висвітлені невирішені питання взаємозв'язку, діагностики та корекції цих станів; відбір літературних джерел та виклад свідчать про зрілість здобувача як науковця.

Слід відмітити, що літературні джерела, які використовуються автором є більшою частиною за останні 5 років.

Розділ написаний грамотно і професійно.

У **розділі 2** «Загальна характеристика пацієнтів, методи їх обстеження» (обсяг 10 сторінок) дисертант подає дизайн дослідження, критерії включення та виключення, ретельно описує методи дослідження. Автором проводилось обстеження 96 пацієнтів з мігренню, що розподілені на 4 групи в залежності від типу мігрени та наявності абдомінального ожиріння. Комплексне обстеження включало: збір скарг та анамнезу; фізикальне обстеження та антропометрія; психо-емоційні, клінічні, інструментальні (електронейроміографічне) та

статистичні дослідження. Детально і зрозуміло описана експериментальна процедура та параметри оцінки ноцицептивного мигального рефлексу.

Методи, які були обрані для вирішення завдань є достатніми і сучасними.

Розділ 3 «Характеристики пацієнтів з мігренню та клінічні особливості мігрені при наявності абдомінального ожиріння» має 2 підрозділи та викладений на 23 сторінках. Автором ретельно проаналізована клінічні особливості мігрені та супутніх коморбідних станів в залежності від наявності АО. Виділені закономірності, які відображають складні, мультифакторіальні взаємозв'язки між ожирінням та мігренню. Особливої уваги приділено вивченню клінічних особливостей мігренозного продрому у пацієнтів з АО.

Розділ закінчується підсумовуючими висновками, що відображає суть власних досліджень.

Розділ 4 присвячений дослідженню особливостей шкірної алодинії (ША), як клінічного маркера центральної сенситизації при мігрені у осіб з АО.

Встановлено, що, наявність ША асоціюється як з певними характеристиками пацієнтів (збільшений ризик виявлення субклінічних тривожних і депресивних розладів, за шкалою HADS), так і з певними особливостями перебігу мігрені (зменшення тривалості захворювання, подовження та посилення мігренозного головного болю) у пацієнтів з АО.

Автором знайдені достовірні прямі кореляційні зв'язки між інтенсивністю продромальних симптомів у вигляді змін харчової поведінки та інтенсивністю ША саме у пацієнтів з АО, незалежно від типу мігрені.

Розділ проілюстрований 14 таблицями. Матеріал розділу викладений чітко та грамотно.

У **Розділі 5** автор представляє дані нейрофізіологічних особливостей ноцицептивного тригемінального шляху в різні фази епізодичної мігрені. Викладено дані моніторингового (30-денного) електроміографічного дослідження 5-ти пацієнтам з мігренню з застосуванням спеціального обладнання та методики. Встановлені циклічні зміни показників компоненту R2

ноцицептивного мигального рефлексу, які співпадали з клінічними проявами в різні періоди мігренозного циклу.

Саме в цьому розділі, автором виявлені функціональні аномалії (дисфункції) в обробці сенсорної інформації при мігрени на рівні інтернейронів стовбура мозку, що сприяє кращому розумінню патофізіологічної природи первинного головного болю і тим самим прокладає шлях до нових терапевтичних підходів.

Розділ написаний ретельно, грамотно, ілюстрований 5 таблицями та 19 гістограмами.

Розділ 6 присвячений вивченню нейрофізіологічних маркерів центральної сенситизації у пацієнтів з АО в міжіктальні періоди мігрени. Виявлені електрофізіологічні докази того, що ноцицептивний тригемінальний шлях стовбура мозку в міжіктальні періоди по особливому змінений у пацієнтів з мігреною та супутнім АО, сприяючи процесам сенситизації та швидкої хронізації мігрени.

Автором виявлені зміни (зниження) больових порогів при дослідженні ноцицептивного мигального рефлексу (нМР) в міжіктальні періоди епізодичної мігрени у осіб із АО в порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла, що може свідчити про порушення больової модуляції внаслідок антиноцецептивного дефіциту.

Розділ ілюстровано 21 таблицею із чітким аналізом статистичного матеріалу, написано ретельно і грамотно.

У **розділі 7** стисло викладена суть роботи, проаналізовані узагальнені результати дослідження з порівнянням отриманих даних з існуючими положеннями, викладеними в літературних наукових джерелах останніх років. Ця частина дисертаційної роботи написана професійно, конкретно, свідчить про високий теоретичний та практичний рівень роботи, демонструє хорошу наукову кваліфікацію автора.

Висновки дисертаційної роботи – всього 5, відображають основні результати дослідження, сформульовані конкретно, чітко та коректно, повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження в клінічній практиці логічно завершують викладений матеріал.

Список літератури (210 джерело) відповідає вимогам ДАК.

8. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту і оформлення.

Дисертаційна робота за змістом та обсягом відповідає заявленій спеціальності та існуючим вимогам до подібних робіт. Щодо змісту дисертації зауважень не маю. Під час рецензування роботи виникли деякі зауваження, які стосуються оформлення роботи:

Позитивно оцінюючи в цілому роботу, хочу висловити деякі зауваження, які не є принциповими і не зменшують її якість, а саме:

1. У тексті дисертації зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки, русизми.
2. Дизайн дослідження доцільно було б подати у вигляді графологічної структури, що збільшило б наглядність інформації.
3. На розгляд автора, можна представити запис ноцицептивного мигального рефлексу у вигляді рисунка чи знімка екрана для більшої візуалізації підходів до оцінки параметрів рефлексу (наприклад, у додатках).

Тобто, є незначні зауваження, проте, вони не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У плані дискусії прошу висвітлити наступні запитання:

1. У Вашому дослідженні не було контрольної групи. Які межі коливань показників ноцицептивного мигального рефлексу в нормі, у здорових людей? Чи існують взагалі норми?
2. Чи можливий нейромодуляторний вплив під час дослідження ноцицептивного мигального рефлексу? Чи могло це вплинути на чистоту експерименту?

3. Які основні чинники, за результатами Вашого дослідження, впливають на хронізацію мігрені?

9. Висновок

Дисертаційна робота Нікіфорової Олени Сергіївни на тему «Клініко-патогенетичні особливості процесів хронізації мігрені та шляхи їх корекції у пацієнтів з абдомінальним ожирінням» є закінченим науковим дослідженням, в якому представлено нове вирішення актуальної проблеми сучасної цефалгології: вдосконалення діагностики, визначення патогенетичних механізмів хронізації мігрені та шляхів їх попередження у пацієнтів з АО на основі вивчення соціально-демографічних, клінічних та нейрофізіологічних характеристик.

За своєю актуальністю, науковою новизною і практичним значенням дисертаційна робота Нікіфорової Олени Сергіївни повністю відповідає вимогам, передбаченим, пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України» № 167 від 6 березня 2019 року відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Завідувач відділенням
функціональної діагностики
ДУ «Інститут нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова НАМНУ»
доктор медичних наук



А. І. Третьякова

19.01.2021

