

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри
неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного
медичного університету**

Гриб Вікторії Анатоліївни

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

Нікіфорової Олени Сергіївни

**«Клініко-патогенетичні особливості процесів хронічної мігрені та
шляхи їх корекції у пацієнтів з абдомінальним ожирінням»,**

представлену до захисту у разову 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».**

Актуальність обраної теми дисертаційної роботи зумовлена високими показниками захворюваності та поширеності мігрені, адже цей первинний тип головного болю визнаний 3-м за поширеністю захворювань у світі, на яке страждає 14,4% всієї популяції дорослого населення.

Абдомінальне ожиріння (АО), яке вважається одним із факторів її розвитку та прогресування (від епізодичної до хронічної мігрені), може впливати на особливості перебігу мігрені. На даний час вже відомі деякі механізми розвитку цього патологічного стану, але необхідні подальші клініко-нейрофізіологічні дослідження з метою вивчення патогенетичних механізмів, що лежать в основі більш важкого клінічного перебігу мігрені та більш вираженої шкірної алодинії як маркера центральної сенситизації у пацієнтів з АО, а також з метою визначення фенотипів хворих, які мають

специфічні електрофізіологічні та клінічні ознаки, з метою ідентифікації прогностичних нейрофізіологічних маркерів хронізації мігрени у цієї категорії пацієнтів.

Зазначена пріоритетність й окреслило перспективу дослідження.

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

Дисертаційна робота виконана на кафедрі нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії в рамках 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).

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

Метою дисертаційної роботи було удосконалення діагностики, визначення патогенетичних механізмів хронізації мігрени та шляхів їх попередження у пацієнтів з АО на основі вивчення соціально-демографічних, клінічних та нейрофізіологічних характеристик.

Основні положення роботи є обґрунтованими і достовірними, так як базуються на аналізі достатнього клінічного матеріалу (96 хворих з мігренню віком від 18 до 55 років, з яких - 47 хворих з АО) з використанням сучасних методів клінічного дослідження (опитувальники, шкали, електрофізіологічні методи), які є адекватними поставленій меті та завданням роботи.

Наукові положення дисертаційної роботи, її практичні рекомендації та висновки базуються на результатах, які отримані на підставі комплексного анамнестичного, клініко-неврологічного та антропометричного дослідження, обстеження психо-емоційного статусу та інструментального дослідження, а також статистичних методів обробки отриманих результатів, які підтверджують достовірність отриманих результатів та обґрунтованість висновків дисертаційної роботи.

В роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Новизна наукових положень, висновків та рекомендацій.

Вперше в українській популяції вивчені особливості перебігу епізодичної та хронічної мігрени при АО; проведене порівняння з категорією пацієнтів з нормальною масою тіла.

Вперше вивчена розповсюдженість продромальної фази мігрени у пацієнтів даної когорти.

Вперше досліджені якісні і кількісні характеристики шкірної алодинії, як клінічного маркера центральної сенситизації, а також вперше 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 мігрени.

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

Вищенаведені положення наукової новизни не викликають заперечень.

Практичне значення отриманих результатів

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

Виявлено ряд особливостей клінічного перебігу та хронізації мігрени, а також особливості симптоматики у продромальній фазі у пацієнтів з АО, що необхідно враховувати в лікувально-діагностичному процесі.

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 дисфункціональні зміни в обробці больових імпульсів на рівні стовбура мозку при мігрені у пацієнтів з АО, що можуть вважатися ранніми маркерами хронізації захворювання.

Визначені патогенетично обґрунтовані шляхи попередження процесів хронізації мігрені у пацієнтів з АО (науковий твір «Пам'ятка для пацієнта: мігрень та ожиріння» № 100221).

Результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну роботу лікувальних закладів КП «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», КП «3-Я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської міської ради», а також у навчальний процес кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії та кафедри нейрохірургії та неврології медичного інституту Сумського державного університету.

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. Автором особисто здійснено аналіз наукової літератури. Спільно з науковим керівником сформульовані мета та завдання дисертаційної роботи, розроблені план, дизайн дослідження.

Структура та зміст дисертації

Дисертаційну роботу викладено на 177 сторінках друкованого тексту, з них основного тексту – на 152 сторінках, ілюстровано 71 таблицею, 2 фотографіями, 3 рисунками, 19 гістограмами. Наукова праця складається з анотацій (українською та англійською мовами), вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень,

розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

У ВСТУПІ відповідно вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт викладена інформація, яка цілком відповідає назві й сутності дисертації.

«РОЗДІЛ 1 Огляд літератури» викладено на 22 сторінках, об'єм якого допустимий у дисертаційних роботах. У ньому відображено поширеність мігрени у світі, відсутність аналізу соціально-економічної значущості мігрени в масштабах України, що призводить до медичної і соціальної недооцінки важливості проблеми, а також потребу в такому аналізі для реалізації ефективного менеджменту цього захворювання; роль центральної сенситизації в етіопатогенезі мігрени та в процесах її хронізації, клінічні та нейрофізіологічні характеристики центральної сенситизації при епізодичній та хронічній мігрени, роль ожиріння в хронізації мігрени, а також сучасні принципи профілактики та лікування хронічної мігрени, зокрема у хворих з абдомінальним ожирінням.

Грунтуючи свою думку на даних літератури, автором досить логічно доведено актуальність вибраної теми та її завдань. В огляді представлено відсутність ефективного менеджменту головного болю в цілому і мігрени зокрема, що призводить до хронізації та до медичної і соціальної недооцінки важливості проблеми в нашій державі. А для розробки ефективних методів прогнозування та веденню хворих з хронічною мігренню необхідно висвітлити ключові етіопатогенетичні моменти і враховувати фактори ризику хронізації захворювання, до одного з яких відносять АО.

Оскільки розвиток центральної сенситизації і її автономізація від периферичних впливів лежить в основі хронізації мігрени, автор концентрує увагу на дослідженні саме цього патогенетичного механізму, стверджуючи, що ідентифікація нейрофізіологічних маркерів хронізації мігрени може сприяти ранньому визначенню фенотипу з високим ризиком прогресування та оптимізації терапевтичних підходів до профілактики і лікування пацієнтів з АО та мігренню.

В «РОЗДІЛІ 2 подано загальну характеристику пацієнтів та дизайн роботи, який є проспективним, відкритим, нерандомізованим, порівняльним, моноцентровим, клінічним і складався з 2 етапів. 1 етап передбачав вивчення клінічних характеристик 96 пацієнтів з мігренню різних вагових категорій, з її розподілом на групи: 1) хворі з епізодичною мігренню та АО, 2) з епізодичною мігренню та нормальною вагою тіла (НВТ), 3) хворі з хронічною мігренню та АО, 4) з хронічною мігренню та НВТ. Представлені чіткі критерії включення та виключення. 2 етап дослідження включав вивчення нейрофізіологічних особливостей ноцицептивного тригемінального шляху. 5-ти пацієнтам було проведено щоденну моніторингову ноцицептивну стимуляцію трійчастого нерва протягом всього мігренозного циклу (30 днів).

Під час дослідження, яке тривало з 2015 по 2019 рр., проведено клініко-неврологічне обстеження з оцінкою соціально-демографічних даних (стать, вік, антропометричні дані, сімейний стан, місце проживання (місто/село), освіта, професійна зайнятість, шкідливі звички), даних щоденника ГБ протягом 1 міс.; тяжкість мігренозного приступу оцінювалась за допомогою ВАШ; визначали ступінь важкості продромального періоду мігрени; рівні тривоги та депресії оцінювалися за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS); оцінювали вираженість залежності від знеболюючих препаратів за Лідським опитувальником залежності (LDQ) та якість сну протягом останнього місяця за Пітсбургським індексом якості сну (PSQI). Кількісні та якісні характеристики ША (механічної, динамічної, термічної) досліджувалися за допомогою опитувальника симптомів алодинії (ASC-12). Ступінь побутової та професійної дезадаптації протягом останніх 3 місяців визначався за допомогою Шкали оцінки дезадаптації при мігрени (MIDAS).

Нейрофізіологічні дослідження виконувались 79 пацієнтам з мігренню, з них у 40 – з АО (з епізодичною мігренню – 19, з хронічною – 21 пацієнтів) з використанням електронейроміографа Нейрософт МВП-2 для вивчення дисфункції збудливості нейронів стовбура головного мозку, а 5-ти пацієнтам, які чітко відчували продромальну фазу мігрени, проводилась місячна щоденна

моніторингова ноцицептивна стимуляція трійчастого нерва для вивчення циклічних змін збудливості стовбура мозку під час різних фаз мігренозного циклу.

Для вирішення завдань дослідження використовували статистичні методи аналізу результатів: непараметричний парний U-критерій Манна-Уїтні (між двома незалежними вибірками), множинні зіставлення якісних показників в незв'язаних групах проводили за допомогою точного критерію Фішера для таблиць 2×2, кількісний аналіз частоти розвитку певної події в окремих групах проводили за допомогою показника „відношення шансів” з ДІ 95%, сила зв'язку між перемінними - за допомогою рангової кореляції Кендалла.

РОЗДІЛ 3 присвячений клінічній характеристиці пацієнтів з мігренню та клінічні особливості мігрени при наявності АО. Автором вдало проаналізовано саме ті демографічні, соціально-епідеміологічні та клінічні характеристики, що можуть потенційно впливати на перебіг мігрени і на її хронізацію. Матеріал поданий у вигляді порівняння пацієнтів з АО та нормальною масою тіла, а також вони розподілені за наявністю епізодичної або хронічної мігрени. наявність АО асоціюється з достовірно меншою тривалістю захворювання та з достовірно нижчим віком. Цей факт може опосередковано свідчити про більш швидку хронізацію мігрени в умовах АО.

Як і очікувалося, прослідковувалося чітке переважання жіночої статі у всіх групах пацієнтів з мігренню. При АО розлучення впливало на хронізацію мігрени на відміну від хворих з нормальною вагою тіла. Переважання в усіх групах пацієнтів з вищою освітою ще раз підкреслило те, що мігрень характерна для осіб розумової праці. Більша частка обстежених пацієнтів – це жителі міста, що автор пов'язала з особливостями рекрутингу пацієнтів в цьому дослідженні. Рівень фізичної активності, шкідливі звички (тютюнопаління, зловживання кофеїном), частота обтяженої спадковості по мігрени зустрічалися з однаковою частотою в досліджуваних групах.

Тривожність та депресія виявилася досить поширеною серед хворих з НВТ та епізодичною мігренню (64% та 72% відповідно) та у всіх хворих з хронічною мігренню (72-82%). Досліджено, що у хворих з ХМ та АО є вірогідно вища питома вага випадків із залежністю від анальгетиків, тому автор припускає, що АО можна вважати фактором ризику «абузусного» ГБ. Коморбідні стани в цілому не впливали на перебіг мігрени в усіх пацієнтів: при АО та з нормальною масою тіла.

Отже, АО асоціюється з певними особливостями клінічного перебігу мігрени, посилюючи її прояви.

В ході дослідження було встановлено, що рівень професійної і побутової дезадаптації за шкалою MIDAS вірогідно вищий у пацієнтів з АО, інтенсивність мігренозних приступів у хворих з ожирінням триваліша, ніж у осіб з НВТ.

Дисертанткою проведено досить оригінальне дослідження численних симптомів в продромальній фазі мігрени, які, як спостерігала авторка, мали дуже специфічну для кожного окремого пацієнта інформацію, і провела пошук зв'язків/залежності із рівнем адаптації за шкалою MIDAS. По-перше, наявність у пацієнтів з мігренню абдомінального ожиріння незалежно від типу мігрени асоціювалося зі статистично вищою кількістю продромальних симптомів на одного пацієнта. Був виявлений вірогідний зв'язок між АО та підвищеною частотою змін харчової поведінки, що асоціювалося із виразнішою інтенсивністю і більшою тривалістю ГБ за ВАШ у пацієнтів з АО. Жоден з продромальних симптомів не впливав на рівень побутової та професійної адаптації за шкалою MIDAS.

В РОЗДІЛІ 4 дисертантка вивчає особливості шкірної алодинії, відомого маркера центральної сенситизації, яка, за даними науковців, виникає у 60-80% хворих на мігрень. В дослідженні ША була широко представлена в усіх групах пацієнтів (74-86%), з тенденцією до збільшення її частоти при хронічній мігрени. Далі автор провела аналіз основних демографічних, соціально-епідеміологічних та клінічних характеристик пацієнтів залежно від

наявності/відсутності ША, що дозволило виділити тільки одну відмінність в 2-х групах: ША асоціювалася з достовірно меншою тривалістю мігрени. Достовірне збільшення частоти субклінічних тривожних і депресивних розладів, збільшення як тривалості, так і інтенсивності мігренозного пароксизму характерне для групи пацієнтів з ША. Особи з ожирінням характеризувалися вірогідно підвищеною частотою динамічної та термічної ША, а крім того, у осіб з епізодичною мігренню та АО інтенсивність ША є статистично вищою, ніж при такій же формі мігрени, але з НВТ, про що автор робить висновок, що рівень сенситизації при епізодичній мігрени у хворих з ожирінням наближається до такого рівня, як при хронічній мігрени, тобто АО – фактор ризику хронізації мігрени внаслідок посилення центральної сенситизації.

РОЗДІЛ 5 присвячений оцінці нейрофізіологічних особливостей ноцицептивного тригемінального шляху в різні фази епізодичної мігрени шляхом моніторингу циклічних змін показників компоненту R2 ноцицептивного мигального рефлексу (нМР), які співпадали з клінічними проявами в різні періоди мігренозного циклу. Досліджування здійснювалося впродовж одномісячного періоду у 5-ти досліджуваних пацієнтів - у тих, хто чітко відчують продром, у яких було зафіксовано від 1-го до 5-ти нападів мігрени (3 в середньому) з типовими для мігрени супутніми симптомами. Детально представлено всі п'ять випадків з презентацією клініки та гістограм часового ряду відхилень латентності, амплітуди та тривалості R2 компоненту нМР (першого та п'ятого квантилей) відносно місячної медіани її значень. Практично у всіх досліджуваних осіб спостерігався дефіцит габітуації R2 нМР протягом усієї міжіктальної фази, що вказує на ненормальна обробку інформації, що надходить до мозку в міжнападний період мігрени, але в нормується під час нападу. Знання про таку патологічну обробку інформації в перспективі сприятиме розумінню патофізіологічної природи динаміки фаз мігрени і пошуку адекватної корекції цих порушень.

В 6 РОЗДІЛІ презентовані електрофізіологічні докази того, що ноцицептивний тригемінальний шлях стовбура мозку є зміненим у пацієнтів з мігренню та супутнім АО. Цікаво було би прослідкувати відмінність даних у осіб з НВТ при мігрени та без неї, хоча основою дисертаційної роботи є вивчення проблеми при АО. Таке дослідження проведено вперше. Автору вдалося глибоко вникнути у нейрофізіологічні особливості фаз мігрени за характеристиками параметру nMP, провівши порівняння компоненту R2 залежно від типу мігрени (ЕМ та ХМ) у пацієнтів з АО та з НВТ, відмітивши відсутність різниці при хронізації процесу, при якому не спостерігалось дефіциту габітуації. Цікавим кроком у дослідженні, проведеним автором, було з'ясування нейрофізіологічних особливостей центральної сенситизації залежно від певного продромального симптому: саме «підвищення апетиту» та «зміна смакових уподобань» в продромальну фазу мігрени при АО асоціювалося з достовірним змінами компоненту R2 nMP. У розділі представлені результати вивчення залежності нейрофізіологічних характеристик від інших продромальних явищ: різниці показників компоненту R2 в групах знайдено не було. Знайдено зв'язків між інтенсивністю ША та параметром компоненту R2 nMP при ЕМ та АО, що може слугувати нейрофізіологічним маркером хронізації мігрени саме у осіб з АО, але автор звертає увагу на те, що для такого висновку потрібне залучення більшої когорти пацієнтів.

У ПІДСУМКУ дисертації подано стислий аналіз одержаних результатів, їх порівняння з аналогічними результатами іноземних праць.

Проведені дослідження дозволили на підставі детального вивчення соціальних, демографічних, психо-емоційних, нейропсихологічних, клінічних характеристик пацієнтів з мігренню та АО вивчити патогенетичні механізми, що лежать в основі мігрени, визначити, що АО є фактором прогресування, тобто хронізації мігрени, а також електрофізіологічні докази того, що ноцицептивний тригемінальний шлях стовбура мозку в міжіктальні періоди

змінений у пацієнтів з мігренню та супутнім АО що допомагатимуть покращити діагностику захворювання та сприятиме вибору коректної терапії.

ВИСНОВКИ. Зазначено, що в дисертаційній роботі представлено нове вирішення науково-практичної проблеми щодо оптимізації діагностики та обґрунтування шляхів попередження хронізації мігрені у пацієнтів з АО на основі вивчення соціально-демографічних, клінічних та нейрофізіологічних характеристик.

У 5 висновках дисертаційної роботи повністю відображені отримані автором результати.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ витікають з отриманих наукових результатів, вони змістовні і досить ґрунтовні; та вже пройшли достатню клінічну апробацію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ містить 210 найменувань. Переважна частина джерел - за останні 5 років.

В опублікованих наукових працях усі наукові результати, положення, висновки і рекомендації автора відображені повністю. Кількість наукових друкованих праць за темою дисертації і фахові видання, в яких вони опубліковані, відповідають чинним вимогам.

Оцінюючи позитивно представлену дисертаційну роботу, слід зазначити про відсутність принципових зауважень.

Хотілося би почути у дискусії відповіді дисертантки на декілька запитань. Дисертація Нікіфорової О.С. в цілому містить відповіді на них, проте нам здається доцільним підвести певний підсумок.

1. У 5 пацієнтів з епізодичною мігренню та АО, яким проводили моніторинг ноцицептивного мигального рефлексу впродовж місяця, тривалість описаних Вами приступів була досить довгою – до 16 год. Хворі не приймали антимиґренозні препарати чи препарати, які приймали, були не ефективні? Якщо не ефективна специфічна терапія, можливо, саме з цим і пов'язаний дефіцит габітуації R2 нМР протягом усієї міжіктальної фази?

2. Враховуючи високий рівень тривожності при АО, чи був частим головний біль напруги у цих пацієнтів у порівнянні з особами з НВГ? Чи міг би чинити вплив цей тип головного болю на показники нейрофізіологічних досліджень?

Висновок. Дисертація Нікіфорової Олени Сергіївни «Клініко-патогенетичні особливості процесів хронічної мігрені та шляхи їх корекції у пацієнтів з абдомінальним ожирінням» є закінченим науковим дослідженням, в якому представлено нове вирішення актуальної проблеми оптимізації діагностики та уточнення патогенетичних механізмів хронізації мігрені у пацієнтів з абдомінальним ожирінням (АО) шляхом вивчення соціальних, демографічних, психо-емоційних, нейропсихологічних, клінічних характеристик пацієнтів, а також нейрофізіологічних особливостей функціонування ноцицептивного тригемінального шляху в різні фази мігренозного циклу (продром, іктальна фаза, постдром) та міжіктальні періоди мігрені.

За своєю актуальністю, науковою новизною і практичним значенням дисертаційна робота Нікіфорової Олени Сергіївни «Клініко-патогенетичні особливості процесів хронічної мігрені та шляхи їх корекції у пацієнтів з абдомінальним ожирінням» відповідає всім вимогам пп.10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року щодо дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Завідувачка кафедри неврології та нейрохірургії

Івано-Франківського національного

медичного університету,

д.мед.наук, професор

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЄ

Заступник ректора (начальник відділу)

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ

МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

21» 9 / 2021 р.

Підпис _____

Прізвище *Гриб*



В.А. Гриб