

## Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский Университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Шарова Михаила Николаевича на диссертационную работу Сергеева Алексея Владимировича по теме «Лекарственно-индуцированная головная боль: механизмы predispositions и развития, генетические и клиничко-психофизиологические маркеры, оптимизация терапии и профилактики» представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.24. Неврология.

### Актуальность темы выполненной работы

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ), является одна из ведущих причин хронической ежедневной головной боли. По современным оценкам, распространенность ЛИГБ достигает 2–3% в популяции. Избыточный прием анальгетиков отмечается в более чем в 50% случаев среди пациентов с хронической головной болью, и до 60% у пациентов, посещающих специализированные центры головной боли. Согласно данным российских исследований установлено, что распространённость ЛИГБ выше, чем в общемировой практике и достигает 7,1%.

Нейробиология ЛИГБ, связь с хронизацией мигрени, по-прежнему, активно обсуждаются. Каким образом развивается ЛИГБ, общие патогенетические механизмы с мигренью, генетическая predisposition к развитию данных расстройств в сочетании с психоэмоциональными коморбидными расстройствами требует дальнейшего изучения.

Лечение ЛИГБ остается сложной клинической задачей. Выраженным барьером для инициации терапии является факт развития данного расстройства на фоне избыточного использования вариантов обезболивающего лечения. До настоящего времени нет единого мнения относительно эффективности терапии ЛИГБ, различные ассоциации, страны и клиники предлагают собственные подходы с низким уровнем доказательной базы. Эффективными направлениями терапии ЛИГБ являются: обучение пациентов, включая поведенческую терапию, отказ от избыточного использования анальгетиков в сочетании с симптоматической терапией периода отмены и профилактическая терапия хронической формы первичной головной боли, чаще ХМ. Комплексное изучение факторов, влияющих на эффективность терапии, в том числе генетической predispositions, эффективность мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с ЛИГБ и хронической мигренью до настоящего времени не проводилось.

Таким образом, диссертационная работа Сергеева Алексея Владимировича, посвященная изучению генетических, клиничко-психофизиологических закономерностей предрасположенности и развития ЛИГБ с предложенным подходом к прогнозированию и дифференцированной терапии заболевания, несомненно является актуальным научно-практическим направлением в изучении болевых расстройств в неврологии.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, представленные в диссертационной работе Сергеева А.В., основаны на результатах исследования достаточной репрезентативной группы пациентов (153 пациента с ЛИГБ и различными формами мигрени). В качестве контроля для генетического исследования использована значительная, сопоставимая по характеристикам, группа здоровых испытуемых (n=363). Сравнимые группы сформированы корректно согласно представленным критериями включения, невключения и исключения из исследования. Дизайн исследования построен согласно современным требованиям к доказательной медицине и клинических исследований. При выполнении работы автором использовался комплексный подход с применением современных клинических, генетических, психометрических и нейрофизиологических методов исследования, что позволило выявить объективные сведения о состоянии пациентов с ЛИГБ и хронической мигренью. Методы статистической обработки результатов выбраны в соответствии с поставленными задачами и особенностями выборки.

Значительное число наблюдений, широкий спектр анализируемых данных, включающих клиничко-психологические, клиничко-генетические, нейрофизиологические сопоставления, с использованием современных методов статического анализа, позволили автору четко сформулировать выводы и рекомендации в соответствии с поставленными целям и задачам исследования. Положения, представленные на защиту, логично обоснованы и соответствуют полученным результатам. Практические рекомендации работы внедрены и используются в учебном процессе на базе кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета.

#### **Достоверность и новизна результатов работы**

Необходимая степень достоверности полученных результатов обусловлена достаточным размером выборки (153 пациента, из которых 44 человека – группа с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью, и 109

пациентов с различными формами мигрени, 363 человека составили группа здоровых добровольцев для генетического исследования) пациентов, включенных в исследование, а также проведением работы согласно поставленным целям и задачам с использованием актуальных стандартизированных методов диагностики и терапии, подтверждением проверкой первичной документации. Обработка результатов проведена согласно современным рекомендациям для методов медицинского статистического анализа с использованием пакета профессиональных программ статистической обработки данных. Используемые методы научного анализа полностью отвечают поставленным цели и задачам работы. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Научная новизна исследования Сергеева А.В. заключается в проведенном комплексном анализе клинических, психологических и нейрофизиологических характеристик лекарственно-индуцированной головной боли в ассоциации с генетическим полиморфизмом, что позволило установить предикторы формирования и течения заболевания. Выявлены комплексные генотипы, ассоциированные с более чем двухкратным риском ЛИГБ и хронической мигрени. Впервые установлены кластеры генетических полиморфизмов, ассоциированные с протективным феноменом и низкой вероятностью развития ЛИГБ. Впервые были получены данные, подтверждающие, что комплексный подход ведения пациентов с ЛИГБ с отказом от избыточного использования абзусного препарата, в сочетании с поведенческой терапией, курсом симптоматического лечения периода отмены и одновременным назначением профилактического лечения хронической мигрени достоверно эффективен и ассоциирован с трансформацией в эпизодическую форму заболевания.

#### **Ценность представленных результатов для науки и практики**

Автором сформирована прогностическая концепция развития и течения лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени, верифицированы факторы риска ЛИГБ с трансформацией мигрени, что позволит восполнить дефицит сведений в отношении особенностей течения и терапии данной группы пациентов. Результаты проведенного клинко-нейрофизиологического и генетического исследования позволили предложить модифицированную схему патогенеза лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени, что несет важное научное значение для усовершенствования диагностики, методов прогнозирования и профилактики данных расстройств.

Важное значение для практического здравоохранения имеет верификация клинико-психологических, нейрофизиологических и генетических маркеров хронизации мигрени с развитием лекарственно-индуцированной головной боли. Разработанный эффективный терапевтический алгоритм ведения пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью расширяет возможности помощи пациентам с данными заболеваниями.

Результаты исследования могут быть рекомендованы для внедрения в рамках образовательных программ подготовки врачей-неврологов на профильных кафедрах медицинских вузов в процессе обучения студентов, клинических ординаторов, аспирантов по специальности 3.1.24. Неврология.

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работы Сергеева А.В. соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, пунктам: 1 (Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы); 9 (Неврология вегетативных и невротических расстройств); 15 (Неврология болевых синдромов) и 20 (Лечение неврологических больных и нейрореабилитация).

#### **Полнота освещения результатов диссертации в научной печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах**

По результатам исследования автором опубликовано 39 работ, в том числе 11 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed, Springer), 2 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, 21 – иные публикации по результатам исследования, 1 монография, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 4 зарубежных конференций).

#### **Структура и оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертационная работа Сергеева А.В. изложена на 231 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 7 глав результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 309 источников, из них 64 отечественных и 245 зарубежных. Работа иллюстрирована 50 рисунками и 53 таблицами.

Во введении изложена актуальность темы исследования поставлена цель и сформулированы задачи исследования, обоснованы научная новизна и значимость диссертационного исследования.

Обзор литературы структурирован, в нем проведен анализ современных представлений о лекарственно-индуцированной головной боли и трансформации мигрени с рассмотрением эпидемиологии, клиники, генетики, нейробиологии, нейрофизиологии, текущих диагностических критериев и методов терапии. Автором уделено особое внимание патогенезу ЛИГБ, анализу роли генетических факторов, общих механизмов с мигренью и коморбидными расстройствами, возможностям и ограничениям текущих методов лечения.

Во второй главе даны характеристики методов клинико-психологического, нейрофизиологического, генетического исследований, а также описание обследованных групп пациентов, представлен дизайн работы и указаны методы статистического анализа полученных данных.

Результаты исследования представлены в 7 главах, которые содержат подробное описание результатов клинико-психологического, нейропсихологического, нейрофизиологического и генетического исследований с изложением данных проспективного изучения стратегий терапии и поиска предикторов трансформации ЛИГБ и хронической мигрени. Представлены результаты статистического анализа полученных данных. Полученные результаты наглядно отображены в таблицах и рисунках.

В десятой главе представлен подробный анализ с обсуждением полученных результатов в сопоставлении с данными российских и международных исследований. На основании установленных данных автором представлена модифицированная модель патогенеза ЛИГБ и хронической мигрени и алгоритм дифференцированной терапии заболеваний.

Выводы логично сформулированы и соответствуют поставленным задачам. На основе данных, полученных в исследовании, сформулированы практические рекомендации, которые будут способствовать повышению уровня диагностики, терапии и профилактики лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени.

Список литературы составлен в соответствии с требованиями ГОСТ, в нем отражены основные публикации, посвященные теме исследования.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы и раскрывает основные положения проведенного исследования. Материалы изложены

доступно, грамотно и последовательно, содержит достаточное количество иллюстративного материала.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Сергеева А.В. выполнена на высоком современном методологическом уровне. Дизайн исследования, объем клинико-психологических, нейрофизиологических и генетических данных, современные методы исследования и анализ полученных результатов дают полное представление о выполненном диссертационном исследовании. Данные, полученные в работе, представляют несомненную теоретическую и реальную практическую значимость.

Ценными преимуществами исследования являются высокая выборка пациентов, применение современных методов генетических, клинических и нейрофизиологических исследований. Высокую научно-практическую ценность представляют результаты клинико-генетического анализа с выявлением генетических кластеров неблагоприятного течения ЛИГБ с высоким риском рецидива заболевания. Особенно важным с практической точки зрения результатом является доказанная высокая эффективность комплексной стратегии терапии лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени.

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению не имею.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить следующие моменты:

1. В чем проявляются клинические отличия и специфичность цефалгии при лекарственно-индуцированной головной боли?
2. Уточните какие клинические, психологические и генетические факторы ассоциированы с эффективностью и неэффективностью терапии лекарственно-индуцированной головной боли?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Сергеева Алексея Владимировича на тему: «Лекарственно-индуцированная головная боль: механизмы predisпозиции и развития, генетические и клинико-психофизиологические маркеры, оптимизация терапии и профилактики» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы – выявление ключевых предикторов развития и течения лекарственно-индуцированной головной

боли с разработкой эффективных алгоритмов прогнозирования и терапии, что представляет значимую ценность для неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости и достоверности результатов диссертационная работа Сергеева Алексея Владимировича полностью соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Сергеев Алексей Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности – 3.1.24. Неврология

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук (специальность 3.1.24 Неврология),  
профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и  
скорой медицинской помощи  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Российский Университет медицины»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шаров Михаил Николаевич

Даю согласие на сбор, обработку и  
хранение персональных данных

Шаров Михаил Николаевич

Подпись д.м.н., профессора М.Н. Шарова заверяю.  
Учёный секретарь ФГБОУ ВО «Российский Университет медицины»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор

28.05.2025



Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский Университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1., тел.: +7 (495) 609-67-00, электронная почта: info@rosunimed.ru