

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Замерграда Максима Валерьевича на диссертационную работу Сергеева Алексея Владимировича по теме «Лекарственно-индуцированная головная боль: механизмы predisпозиции и развития, генетические и клинко-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

Хроническими ежедневными головными болями страдают около 4–5% населения. В России этот показатель значительно выше — 16,9%, что в четыре раза превышает среднемировые значения. Среди хронических головных болей, по степени дезадаптации, нарушения качества жизни, трудностям терапии выделяют две основные формы: хроническая мигрень (ХМ) и лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ), которая чаще всего возникает на фоне хронической мигрени.

Высокая частота этих расстройств среди людей трудоспособного возраста приводит к серьезным социально-экономическим последствиям. Согласно отчету ВОЗ, мигрень входит в число основных причин утраты трудоспособности, сравнимых по влиянию с такими заболеваниями, как диабет, цереброваскулярная патология и ВИЧ. ЛИГБ, в свою очередь, является одной из самых распространенных вторичных форм хронических головных болей. Распространенность ЛИГБ варьируется от 0,6% до 7,1% в зависимости от региона и подходов к оценке. В России этот показатель достигает 7,1% и является одним из самых высоких в мире.

Нейробиологические механизмы трансформации мигрени в хроническую форму, развитие цефалгии при чрезмерном использовании обезболивающих остаются малоизученными. Терапия ЛИГБ, по-прежнему, представляет собой сложную клиническую проблему. На сегодняшний день в медицинском сообществе отсутствует консенсус относительно оптимальных методов лечения ЛИГБ, различные клиники, страны и профессиональные ассоциации используют собственные подходы, часто с недостаточной доказательной базой. До сих пор не проводились всесторонние исследования, которые бы анализировали различные факторы, влияющие на развитие, течение и лечение ЛИГБ, включая генетическую предрасположенность, а также эффективность мультидисциплинарного подхода для терапии пациентов с ЛИГБ.

Учитывая современное состояние проблемы, диссертационное исследование Сергеева Алексея Владимировича, посвященное выявлению клинко-психофизиологических и генетических закономерностей развития и течения лекарственно-индуцированной головной боли с разработкой подходов к дифференцированной терапии необходимо и в высшей степени актуально.

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

Научные выводы и положения, изложенные в диссертации А.В. Сергеева, опираются на результаты анализа значительной выборки пациентов (153 человека с ЛИГБ и различными формами мигрени). Для генетического исследования в качестве контрольной группы была привлечена сопоставимая по параметрам выборка здоровых респондентов (n=363). Все группы анализа были сформированы с учетом строгих критериев включения, невключения и исключения, что обеспечивает корректность сравнения. Структура исследования соответствует актуальным стандартам доказательной медицины и требованиям к клиническим исследованиям.

В работе применялся многосторонний подход к исследованию проблемы, включающий современные методы клинической диагностики, генетического анализа, психометрических тестов и нейрофизиологических исследований, что позволило получить достоверные данные о состоянии пациентов с ЛИГБ и хронической мигренью. Для обработки результатов использовались статистические методы, подобранные с учетом специфики выборки и целей исследования.

Автором разработан оптимальный алгоритм дифференцированной терапии и междисциплинарного ведения пациентов с ЛИГБ, направленный на снижение частоты

приема анальгетиков, регресс частоты приступов мигрени и трансформацию в эпизодическую форму заболевания, который успешно применяется в амбулаторной и стационарной практике.

Большой объем данных, включающий результаты клинико-психологического, генетического и нейрофизиологического анализа, а также применение современных методов статистической обработки, обеспечил возможность сформулировать обоснованные выводы и рекомендации, соответствующие задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, логически выстроены и базируются на полученных данных. Практические рекомендации, предложенные автором, применяются в образовательном процессе на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета.

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

Исследование репрезентативной выборки пациентов с ЛИГБ, обоснованные критерии включения, невключения и исключения пациентов, проведение подробных клинико-психологических, нейрофизиологических и генетических исследований, использование корректных методов статистического анализа позволили получить в диссертационной работе корректные достоверные результаты. Методы исследования соответствуют поставленным задачам. Научная новизна полученных в диссертации результатов определяется рядом сформулированных положений. Основные из них: автором впервые установлено, что развитие ЛИГБ при хронической мигрени ассоциировано с полиморфизмами генов нейротрофического фактора мозга, гена, кодирующего кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP), генов дофаминергической системы и системы холецистокинина; выявлена достоверная связь течения ЛИГБ в сочетании с коморбидными психоэмоциональными расстройствами с генетическими полиморфизмами системы нейротрофического фактора мозга, дофаминергической и холецистокининовой систем. Впервые проведен комплексный анализ клинических, нейропсихологических, электрофизиологических и генетических характеристик. Автором выявлено снижение уровня внимания и зрительного восприятия, феномен дисгабитуации на значимый стимул по данным P300 и повышение общей амплитуды и дисгабитуация по данным зрительных вызванных потенциалов у пациентов с ЛИГБ. При этом нейрофизиологические изменения имели достоверные ассоциации с генетическими полиморфизмами BDNF, DRD2 и iNOS2.

Важным научным достижением работы является обнаружение сочетанных генотипов, связанных с увеличением риска ЛИГБ и хронической мигрени. Впервые выделены группы генетических полиморфизмов, которые коррелируют с защитным эффектом и сниженной вероятностью развития ЛИГБ. Также впервые были получены данные, свидетельствующие о том, что комплексный подход к лечению пациентов с ЛИГБ, включающий отказ от чрезмерного применения анальгетиков, сочетание поведенческой терапии, симптоматического лечения в период отмены и одновременное назначение профилактической терапии хронической мигрени, продемонстрировал высокую эффективность и способствовал переходу заболевания в эпизодическую форму.

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

Полученные в ходе диссертационного исследования Сергеева А.В. данные позволят практическим врачам – неврологам усовершенствовать диагностику ЛИГБ, оптимизировать ведение данной группы пациентов с профилактикой развития и рецидива избыточного приема анальгетиков. Совершенствование представлений о генетической предрасположенности, прогнозе течения заболевания, факторах риска и предикторах различного ответа на лечение способствует лучшему пониманию нейробиологии ЛИГБ и хронической мигрени и определяет подходы к ведению терапии этих расстройств. Автором разработана концепция прогнозирования развития и течения лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени, а также подтверждены факторы риска трансформации мигрени в ЛИГБ. Это способствует устранению пробелов в понимании особенностей течения заболевания и лечения данной категории пациентов. На основе клинко-нейрофизиологических и генетических исследований предложена обновленная модель патогенеза ЛИГБ и хронической мигрени, что имеет значительную научную ценность для совершенствования диагностики, прогнозирования и профилактики этих состояний. Созданный терапевтический алгоритм для ведения пациентов с ЛИГБ и хронической мигренью расширяет возможности оказания помощи таким больным.

Полученные результаты исследования могут быть рекомендованы к включению в образовательные программы подготовки неврологов на профильных кафедрах медицинских университетов для обучения студентов, клинических ординаторов и аспирантов по специальности 3.1.24. Неврология.

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

Научные положения диссертации 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. выполнена по традиционному плану, занимает 231 страницу печатного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, семь глав с результатами, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографию из 309 источников (64 отечественных и 245 зарубежных). Работа дополнена 50 иллюстрациями и 53 таблицами.

Во введении автор детально обосновывает актуальность темы, определяет цель исследования, формулирует задачи, подчеркивает научную новизну и практическую значимость работы.

Обзор литературы логично выстроен и охватывает современные данные о ЛИГБ и трансформации мигрени. Рассматриваются вопросы эпидемиологии, клинических предикторов, генетики, нейробиологии, нейрофизиологии, а также диагностические критерии и подходы к лечению. Особое внимание уделено патогенезу ЛИГБ, роли генетических факторов, анализу возможных общих механизмов с мигренью и коморбидными психоэмоциональными расстройствами, а также сильным и слабым сторонам современных методов терапии.

Вторая глава содержит описание методов клинико-психологического, нейрофизиологического, генетического и статистического анализа, характеристики групп пациентов и дизайн исследования.

Результаты исследования изложены в 7 главах, где подробно представлены данные клинико-психологических, нейропсихологических, нейрофизиологических и генетических исследований. Описаны итоги проспективного анализа

дифференцированных стратегий лечения и поиска предикторов трансформации ЛИГБ и хронической мигрени. Данные подкреплены статистическим анализом и наглядно представлены в таблицах и рисунках.

В десятой главе проводится обсуждение полученных результатов с их сопоставлением с современными данными. На основе полученных результатов автор предлагает обновленную модель патогенеза ЛИГБ и хронической мигрени, а также алгоритм комплексной дифференцированной терапии.

Выводы четко соответствуют задачам исследования. Практические рекомендации, основаны на результатах работы, направлены на улучшение диагностики, лечения и профилактики ЛИГБ и хронической мигрени.

Список литературы оформлен по стандартам ГОСТ и включает ключевые публикации по 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 выполнена на высоком методологическом уровне. Дизайн исследования, объем клинических данных, современные методы исследования и анализ полученных результатов дают полное представление о выполненном диссертационном исследовании. Данные, полученные в работе, представляют теоретическую и практическую ценность.

Несомненным достоинством работы является впервые полученные данные о взаимосвязи развития и течения ЛИГБ, коморбидной патологии с активностью полиморфизмов генов нейротрофического фактора мозга, гена, кодирующего кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP), генов дофаминергической системы и системы холецистокинина. Преимуществом исследования является обнаружение сочетанных генотипов, связанных с увеличением риска ЛИГБ и хронической мигрени и выделение группы генетических полиморфизмов, которые коррелируют с защитным эффектом и сниженной вероятностью развития ЛИГБ. Особенно важным практическим результатом является предложенная концепция прогнозирования развития и течения

лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) с алгоритмом дифференцированной терапии.

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению не имею.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить следующие моменты:

1. В работе не проводилось ретроспективной оценки уровня тревоги у пациентов, принимающих участие в исследовании. В связи с этим, насколько обоснованным можно считать утверждение о более высоком уровне тревоги у пациентов с ЛИГБ? Ведь тревога может быть не только причиной, но и следствием хронической боли.
2. Поскольку в работе в качестве группы сравнения отсутствовали пациенты с хроническими болевыми синдромами другой локализации, не ясно насколько выявленные генетические полиморфизмы специфичны именно для хронических головных болей.
3. Насколько обоснованна рекомендация использовать топирамат в качестве средства для профилактики ЛИГБ учитывая выявление среди этой группы пациентов подгруппы с генетической предрасположенностью к низкой чувствительности к топирамату?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Сергеева Алексея Владимировича на тему: «Лекарственно-индуцированная головная боль: механизмы predisпозиции и развития, генетические и клиничко-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 – разработки модели прогнозирования развития и течения лекарственно-индуцированной головной боли с верификацией клиничко-психофизиологических и генетических предикторов и разработки алгоритма дифференцированной терапии и профилактики, 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 неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии  
Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Даю согласие на сбор, обработку и  
хранение персональных данных

Замерград Максим Валерьевич

Замерград Максим Валерьевич

Подпись д.м.н., профессора М.В. Замерграда заверяю  
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
доктор медицинский наук, профессор

*24.05.2025*

Чебогарева Татьяна Александровна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации; Адрес: 123242 г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, стр. 1.;  
Телефон: +7 495 6800599; Электронная почта: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)