

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Камчатнова Павла Рудольфовича на диссертационную работу Сергеева Алексея Владимировича по теме «Лекарственно-индуцированная головная боль: механизмы predispositions 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

По данным международных исследований, хронические ежедневные головные боли затрагивают около 4–5% населения. В России этот показатель значительно выше — 16,9%, что в четыре раза превышает мировой уровень. Среди хронических головных болей выделяют два основных типа: хроническую мигрень и лекарственно-индуцированную головную боль (ЛИГБ), которая чаще всего развивается на фоне хронической мигрени.

Высокая распространенность ЛИГБ и хронической мигрени среди трудоспособного населения (возраст 20–59 лет) влечет серьезные социально-экономические последствия и создает значительную нагрузку на систему здравоохранения. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения за 2016 год, мигрень входит в число ведущих причин утраты трудоспособности, сопоставимых по влиянию с такими заболеваниями, как диабет, цереброваскулярные расстройства и ВИЧ. ЛИГБ, в свою очередь, является одной из самых частых форм вторичных хронических цефалгий. Распространенность ЛИГБ варьируется от 0,6% до 7,1% в зависимости от региона и методик оценки, при этом в России отмечается один из самых высоких показателей в мире — 7,1%.

Механизмы развития головной боли и трансформации мигрени в хроническую форму на фоне чрезмерного использования анальгетиков остаются малоизученными, а методы терапии недостаточно эффективны с высокой частотой рецидива ЛИГБ.

Таким образом, диссертационное исследование Сергеева Алексея Владимировича, направленное на выявление нейробиологических процессов трансформации мигрени и развития ЛИГБ, анализ клинико-психофизиологических и генетических предикторов и разработку методов терапии является важным и в высшей степени актуальным.

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

Научные положения, представленные в диссертационной работе Сергеева А.В., базируются на результатах исследования репрезентативной группы пациентов. Формирование выборки осуществлялось в соответствии с разработанными критериями включения, невключения и исключения из исследования. Используются современные клинические, а также инструментальные методы исследования, позволяющие получить объективные сведения о состоянии больных. Методы статистического анализа материала соответствуют характеру выборки и поставленным задачам.

Выводы органично вытекают из результатов проведенного исследования, четко сформулированы и соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, обоснованы, аргументированы, и соответствуют полученным результатам. Практические рекомендации могут использоваться в клинической практике и образовательном процессе.

В исследовании был реализован комплексный подход, объединяющий передовые методы генетического анализа, психометрических тестов и нейрофизиологических исследований. Это позволило получить достоверные данные о состоянии пациентов с ЛИГБ и хронической мигренью. Автором предложен эффективный алгоритм дифференцированного лечения и междисциплинарного сопровождения пациентов с ЛИГБ, направленный на сокращение потребления анальгетиков, уменьшение частоты мигренозных приступов и снижение риска рецидива заболевания. Алгоритм успешно внедрен в амбулаторную и стационарную практику.

Обширный массив данных, включающий результаты клинико-психологического, генетического и нейрофизиологического обследования, а также использование современных методов статистической обработки, обеспечил формулировку обоснованных выводов и рекомендаций, соответствующих цели и задачам

исследования. Практические рекомендации, разработанные автором, активно применяются в образовательном процессе на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета.

Достоверность и новизна результатов работы

Достоверность представленных результатов обусловлена достаточным размером выборки (153 пациента вошли в основную группу анализа и 363 человека составили группа здоровых добровольцев для генетического исследования), включенных в исследование. Результаты диссертационного исследования получены с применением стандартизированных и валидизированных методик. Полученные данные клинического, генетического, нейропсихологического и нейрофизиологического обследований статистически обрабатывались с использованием программ статистического анализа.

Методы исследования полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Научная новизна диссертационной работы обусловлена рядом вынесенных положений. В частности, автор впервые показал, что развитие ЛИГБ на фоне хронической мигрени связано с полиморфизмами генов нейротрофического фактора мозга (BDNF), кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), дофаминергической системы и системы холецистокинина. Установлена значимая корреляция между течением ЛИГБ в сочетании с психоэмоциональными расстройствами, и полиморфизмами генов BDNF, дофаминергической и холецистокининовой систем. Впервые выполнен многосторонний анализ, включающий клинические, нейропсихологические, электрофизиологические и генетические параметры.

Одним из ведущих научных достижений работы стало выявление комбинаций генотипов и клинико-психологических факторов, повышающих риск развития ЛИГБ и хронической мигрени, а также выделение предикторов, связанных с протективным эффектом и сниженной вероятностью ЛИГБ. Ключевым результатом исследования является разработка комплексного дифференцированного подхода к терапии ЛИГБ с высоким уровнем эффективности.

Ценность представленных результатов для науки и практики

В рамках диссертационного исследования Сергеева Алексея Владимировича решена научная задача разработки предикторов формирования ЛИГБ при

трансформации мигрени. Выявлены клиничко-психологические маркеры, способствующие хронизации мигрени и развитию ЛИГБ. Проведенный многосторонний анализ клинических, психологических, нейрофизиологических и генетических характеристик позволил установить ассоциации ряда генетических полиморфизмов с клиническими проявлениями ЛИГБ и хронической мигрени, сопутствующими психоэмоциональными расстройствами (тревога, депрессия), особенностями личности и нейрофизиологическими паттернами. В частности, полиморфизмы генов нейротрофического фактора мозга (BDNF rs11030107 TC, AA rs2049046), дофаминергической системы (DBH rs2097629 AA) и холецистокининовой системы (GT rs1800908 CCKAR, TT rs1800857 CCKAR) связаны с развитием ЛИГБ, ее устойчивостью к лечению и коморбидными психоэмоциональными нарушениями. Впервые показана корреляция полиморфизмов генов BDNF (rs11030107 TC), дофаминовых рецепторов (DRD2 rs6275 CC) и оксида азота (iNOS2 rs2779249 GG) с нейрофизиологическими признаками таламокортикальной дизритмии при ЛИГБ.

На основе полученных клиничко-нейрофизиологических и генетических данных предложена обновленная модель патогенеза ЛИГБ и хронической мигрени. Установлено, что использование детоксикационной терапии в период отмены анальгетиков при тяжелых формах ЛИГБ значительно улучшает прогноз и течение заболевания.

Разработан алгоритм лечения пациентов с ЛИГБ и хронической мигренью, включающий поведенческую терапию, отмену анальгетиков, симптоматическую терапию периода отмены, а также профилактическое лечение с обратной связью доктор - пациент.

Автором показано, что выбор персонализированной стратегии лечения базируется на оценке клиничко-психологических характеристик, классификации ЛИГБ по степени тяжести (простая или комплексная) и применении комбинированных нелекарственных и фармакологических методов. Такой мультимодальный подход, реализуемый в условиях длительного наблюдения, позволяет эффективно помогать данной тяжелой категории пациентов.

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 представлена на 231 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 6 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.

В работе корректно поставлена цель и сформулированы задачи исследования, обоснованы научная новизна и значимость диссертационного исследования.

Глава «Материалы и методы» содержит подробное описание методов клинко-психологического, нейрофизиологического, генетического исследований, дана подробная характеристика обследованных групп пациентов, представлен дизайн работы и указаны методы статистического анализа полученных данных.

Глава «Результаты исследования» состоит из 6 разделов и содержит подробное описание результатов клинко-психологического, нейропсихологического, нейрофизиологического и генетического исследований с изложением данных проспективного изучения стратегий терапии и поиска предикторов трансформации ЛИГБ при ХМ. Представлены результаты статистического анализа полученных данных. Полученные результаты хорошо отображены в таблицах и рисунках.

В главе «Заключение» проведен подробный структурированный анализ и обсуждение полученных в исследовании данных в сопоставлении с результатами современных российских и международных исследований ЛИГБ и ХМ. На основании

полученных данных автором предложена модифицированная модель патогенеза развития и трансформации ЛИГБ и ХМ и разработан алгоритм дифференцированной терапии заболевания.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из изложенного материала. На основании данных, полученных в исследовании, сформированы практические рекомендации, которые будут способствовать повышению уровня диагностики, терапии и профилактики ЛИГБ при ХМ. Научные положения, выдвигаемые на защиту, обоснованы, убедительно представлена достоверность результатов и выводов, практические рекомендации соответствуют цели и задачам проведенной работы. Результаты диссертационной работы, выводы и практические рекомендации могут быть рекомендованы для работы практикующих врачей-неврологов и в качестве материалов образовательной деятельности учреждений высшего и дополнительного профессионального образования.

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 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.

Особенно ценным выводом является то, что комплексная стратегия использования поведенческой терапии, отмены/ограничения «абюзного» препарата, детоксикации и симптоматической терапии, обратной связи с пациентами в сочетании с одновременным назначением профилактического лечения мигрени показала высокий уровень эффективности при лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени с трансформацией в течение года в эпизодическую форму заболевания в 84 % случаев.

Также высокую научно-практическую ценность представляют результаты клинико-генетического анализа с выявлением генетических кластеров неблагоприятного течения ЛИГБ с высоким риском рецидива заболевания. Полиморфизмы 2049046 AA гена BDNF, rs141116007 DD и rs1611115 TT гена DBH, rs1835740 CC гена MTDH, rs1799723 AG и rs1800908 GT CCKAR, а также rs1805087 AA MTR и rs1801394 AA MTRR ассоциированы с рефрактерным течением ХМ и ЛИГБ. Кроме того, автором выделен протективный «защитный» генетический профиль, который является предиктором трансформации ХМ с ЛИГБ. Т и АТ SNP rs2049046 BDNF, II rs141116007 гена DBH, GG rs1553005 гена, кодирующего кальцитонин-ген-родственной пептид (CGRP), тип альфа (CALCA) и CC rs1801133 гена MTHFR ассоциированы с благоприятным прогнозом ХМ с ЛИГБ

В работе встречаются единичные орфографические и пунктуационные ошибки, которые не искажают суть работы и не умаляют, в целом, хорошего впечатления о ней.

В процессе знакомства с работой возникло одно замечание, которое не является принципиальным и не влияет на положительную оценку диссертационного исследования: представляет интерес отследить в динамике изменения когнитивные функции пациентов с использованием специализированных опросников и нейрофизиологических методов.

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению не имею.

Вопросы к соискателю:

1. В группе комплексной терапии использовались нелекарственные методы. Имелась ли положительная динамика в отношении абюзусной головной боли и хронической мигрени у пациентов, получающих исключительно нелекарственную терапию?

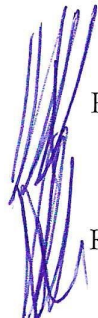
Заключение

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 – разработки интегративной модели развития и оптимального дифференцированного алгоритма

диагностики, терапии и профилактики лекарственно-индуцированной головной боли, что имеет важное значение 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 её 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, нейрохирургии и
медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий
ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)


Камчатнов Павел Рудольфович


Согласен на обработку персональных данных

Камчатнов Павел Рудольфович

Подпись д.м.н. Камчатнова П.Р. заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)
Кандидат медицинских наук, доцент

29.05.2025г.




Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, тел.: +7 495 4341422, электронная почта: rsmu@rsmu.ru