

на один из наиболее высоких уровней встречаемости ЛИГБ в России (7,6%), что указывает на высокую частоту бесконтрольного использования анальгетиков и распространённость хронических головных болей. Примерно у 80% пациентов ЛИГБ развивается на фоне трансформации мигрени, что указывает на ведущую роль дисфункции тригемино-васкулярной системы в развитии данного болевого расстройства. Точный патогенез трансформации мигрени на фоне избыточного приема обезболивающих средств и развития ЛИГБ остается неизвестным. Имеющиеся в настоящее время средства фармакотерапии мигрени не обеспечивают высокого уровня контроля приступов и снижения их частоты. Установлена значимая роль коморбидной психиатрической патологии в хронизации мигрени и сохранении высокой частоты приступов с избыточным приемом анальгетиков. Предполагаются общие генетические и нейробиологические механизмы хронической мигрени, ЛИГБ и психоэмоциональных расстройств (тревоги, депрессии), однако, имеющиеся данные малочисленные и противоречивы.

Одной из наиболее трудных задач является терапия ЛИГБ. Около трети пациентов в течение года возвращаются к избыточному использованию анальгетиков с рецидивом хронических форм головных болей после первоначального успешного курса терапии. Результаты современного системного анализа 22 исследований указывают, что частота рецидива ЛИГБ может достигать 45 %.

Диссертационная работа Сергеева А.В. посвящена исследованию ключевых механизмов формирования ЛИГБ, выявлению клинко-психофизиологического и индивидуального генетического профиля пациентов, ключевых предикторов трансформации данных заболеваний, что в свою очередь будет способствовать повышению эффективности терапевтических стратегий в отношении данной группы пациентов.

Таким образом, докторская диссертация Сергеева Алексея Владимировича, посвященная изучению клинко-психофизиологических и генетических закономерностей формирования и предикции ЛИГБ с

разработкой подходов к прогнозированию течения и дифференцированной терапии заболевания, является актуальным научно-практическим направлением в изучении болевых расстройств в неврологии.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Сергеева Алексея Владимировича на тему «Лекарственно-индуцированная головная боль: механизмы predisпозиции и развития, генетические и клиничко-психофизиологические маркеры, оптимизация терапии и профилактики» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Личный вклад автора просматривается на всех этапах исследовательской работы: от постановки цели и задач исследования, разработки дизайна диссертационной работы, до аналитического обзора научной литературы, на основании которого была сформулирована научная актуальность темы диссертации. Автором была отобрана и создана база данных пациентов, собраны данные анамнеза заболевания и анамнеза жизни, выполнены, неврологическое и нейрофизиологические обследования, тестирования пациентов по шкалам и опросникам, проведение комбинированного лечения, проспективное наблюдение пациентов, а также произведена статистическая обработка полученных результатов, их анализ и обобщение, формулировка выводов и основных положений, выносимых на защиту. По результатам проводимого исследования подготовлены доклады на научно-практических конференциях, опубликованы печатные работы в научных журналах, разработаны практические рекомендации.

Новизна исследования и полученных результатов

В ходе проведенного исследования автором впервые проведен комплексный анализ клинических, психологических и нейрофизиологических характеристик лекарственно-индуцированной головной боли в ассоциации с генетическим полиморфизмом, что позволило установить предикторы формирования и течения заболевания. В представленной работе проведено исследование значения 28 однонуклеотидных полиморфизмов 23 генов, участвующих в регуляции ноцицептивной модуляции, хронизации мигрени, а также развитии коморбидной психиатрической патологии у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью. Проведенный анализ позволил выявить роль генов нейротрофического фактора роста (BDNF), дофаминергической (DBH) и холецистокининовой систем (ССКРА и ССКРВ) при лекарственно-индуцированной головной боли и их взаимосвязь с коморбидными расстройствами (тревога, депрессия) и профилем личности пациентов. В ходе выполненного нейрофизиологического исследования внимания у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью в различных функциональных состояниях с оценкой когнитивного вызванного потенциала P300, установлено достоверное снижение уровня зрительного восприятия и внимания, а также феномен дисгабитуации P300, что может быть индикатором дисфункции активирующих и синхронизирующих структур головного мозга и роль таламокортикальной дизритмии в повышении нейрональной возбудимости при избыточном приеме анальгетиков и хронической мигрени.

В ходе выполненной работы впервые проведен анализ генетических полиморфизмов высокого и низкого риска развития лекарственно-индуцированной головной боли при хронической мигрени. Установлено, что комплексные генотипы 1) BDNF rs11030107 TC, DBH rs141116007 DD, MTDH rs1835740 CC, 2) ССКАР rs1800857 CT, ССКАР rs1800908 GT, DBH rs2097629 AA и 3) BDNF rs11030107 TC, MTDH rs1835740 CC, MTRR rs1801394 AA, MTHFR rs1801133 TT ассоциированы с более чем двухкратным риском

ЛИГБ. Кластеры генетических полиморфизмов: BDNF rs2049046 AT, G аллеля DBH 2097629 и CCKAR rs1800908, а также CCK rs11571842 GG, COMT rs4680 AG/AA и CALCA rs1553005 GG ассоциированы с низкой вероятностью развития лекарственно-индуцированной головной боли.

На основании полученных научных результатов автором предложена современная схема патогенеза лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени с алгоритмом дифференцированной терапии данных заболеваний. На основании результатов исследования показано, что использование предложенного терапевтического алгоритма, включая поведенческую терапию, отмену/ограничение «абузусного» препарата, детоксикацию в сочетании с одновременным назначением профилактического лечения мигрени достоверно повысило эффективность терапии лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени с трансформацией в течение года в эпизодическую форму заболевания в 84 % случаев.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные А.В. Сергеевым результаты вносят существенный вклад в решение социально и клинически значимой проблемы диагностики, прогнозирования течения и терапии лекарственно-индуцированной головной боли, как одной из наиболее распространённых форм хронической головной боли. Полученные результаты представляют значительный научный и практический интерес в отношении понимания нейробиологии ЛИГБ и ведении пациентов с головными болями с профилактикой избыточного приема обезболивающих средств.

В ходе проведенной работы автором установлены клинко-психологические маркеры хронизации мигрени с развитием лекарственно-индуцированной головной боли: быстрое нарастание интенсивности головной боли, рецидив приступа, кожная аллодиния, фоновая цефалгия и изменения паттерна головной боли (распирающая, жгучая и давящая боль), особенности профиля личности пациентов (ипохондрия, истерия) в сочетании с

расстройствами тревожного и депрессивного спектра и поведенческие особенности приема анальгетиков. Проведённый комплексный анализ клинических, психологических, нейрофизиологических и генетических характеристик выявил несколько уровней ассоциаций ряда генетических полиморфизмов с клиническими проявлениями лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени, коморбидной патологией и профилем личности, а также с установленными нейрофизиологическими паттернами. Автором установлено, что применение курса детоксикационной, симптоматической терапии периода отмены при тяжелом течении лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени достоверно улучшает прогноз приводит к переходу в эпизодическую форму заболевания.

Ценность научных работ соискателя позволяет восполнить существенный пробел в понимании патогенеза хронизации мигрени и развития лекарственно-индуцированной головной боли с предложением алгоритма эффективной терапии данных расстройств. Основные положения диссертационного исследования и авторские разработки служат развитию научных основ и методологии ведения пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью.

Материалы и выводы диссертационной работы используются в учебном процессе при проведении лекционных курсов, семинарских и практических занятий со студентами, ординаторами, клиническими аспирантами и врачами, проходящими повышение квалификации на базе кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в лечебном процессе лечебно-диагностического отделения №1 Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. Основные положения научной работы использованы при разработке Российских практических

рекомендаций по лекарственно-индуцированной головной боли: «Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов».

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности неврологов амбулаторного и стационарного звена. Материалы диссертационной работы могут быть использованы для обучения и подготовки ординаторов, аспирантов, специалистов неврологического профиля в системе профессионального и дополнительного образования.

Печатные работы по теме диссертации, полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По результатам исследования автором опубликовано 39 работ, из них - 11 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed, Springer), 2 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 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, и 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 ведении автором отражена актуальность проблемы, цель соответствует теме работы, в соответствии с целью исследования корректно сформулированы задачи, которые согласуются с объемом проведенных исследований, полученными результатами и выводами. В обзоре литературы анализируются современные диагностические критерии ЛИГБ, подробно рассматривается вопрос нейробиологии и генетической предрасположенности к развитию ЛИГБ, хронической мигрени в сочетании с коморбидными психическими расстройствами, раскрывается проблема выявления факторов прогноза течения и эффективности терапии. Представленный обзор имеет достаточный объем, написан хорошим литературным языком, структурирован и информативен. Демонстрирует глубокое знание автором проблемы, аналитическое мышление и способность к научному обобщению. В главе материалы и методы содержится 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 анализа эффективности 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.

Автореферат соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний к выполнению работы нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Сергеева Алексея Владимировича на тему «Лекарственно-индуцированная головная боль: механизмы predisпозиции и развития, генетические и клинко-психофизиологические маркеры, оптимизация терапии и профилактики» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение крупной научной проблемы - выявление ключевых механизмов формирования лекарственно-индуцированной головной боли с определением клинко-психофизиологического и индивидуального генетического профиля пациентов, ключевых предикторов трансформации заболевания и разработкой эффективных терапевтических стратегий, что имеет существенное значение для неврологии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно 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

