

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 Гузий Елены Александровны «Факторы риска формирования и рецидивирования лекарственно-индуцированной головной боли», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), выполненную по специальности 3.1.24. Неврология.

Актуальность темы диссертации

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) – вторичная цефалгия, возникающая на фоне избыточного приема обезболивающих препаратов (10-15 дней в месяц в зависимости от типа препарата) для купирования приступов исходной головной боли. Распространенность в популяции составляет 1-2%, а в специализированных центрах на ее долю приходится до 70% случаев хронической головной боли, 80% из которых составляет хроническая мигрень (ХМ).

ЛИГБ характеризуется значительным бременем болезни, приводя к росту затрат здравоохранения, снижению качества жизни пациентов и потере продуктивности.

Пациенты с ЛИГБ часто имеют коморбидные эмоциональные расстройства, другие болевые синдромы, исходно тяжелое течение цефалгии и низкий уровень дохода. Заболевание связано со стойкими функциональными изменениями в определенных зонах головного мозга (например, орбитофронтальной коре), что указывает на наличие предрасположительных факторов.

Лечение включает комплекс немедикаментозных (образование, модификация образа жизни, психотерапия) и медикаментозных методов (детоксикация, профилактическая терапия). Для профилактики используют моноклональные антитела к CGRP, гепанты, ботулинотерапию, топирамат и другие стандартные препараты.

Краткосрочный прогноз благоприятный (у 60-83% пациентов ремиссия через год), однако рецидивы в течение 5 лет возникают у 10-40% пациентов. Факторы риска рецидива включают злоупотребление опиоидами и комбинированными анальгетиками, длительный стаж злоупотребления, коморбидность мигрени и головной боли напряжения.

Остаются дискуссионными причинно-следственные связи между злоупотреблением анальгетиками и хронизацией боли, необходимость детоксикации при использовании современных методов лечения, а также недостаточно изучены протективные факторы и предикторы рецидивов, что подчеркивает актуальность дальнейших исследований.

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

Научные выводы, представленные в диссертации Гузий Е.А., базируются на репрезентативной выборке (101 пациент с мигренью и 117 пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью на фоне хронической мигрени), сформированной в строгом соответствии с разработанными критериями включения и исключения. Методологическая основа исследования отличается корректностью построения дизайна и применением современных оценочных шкал для анализа состояния пациентов. Статистическая обработка данных выполнена с использованием адекватных и современных методов. Сформулированные выводы и практические рекомендации логично соответствуют поставленным цели и задачам работы. Положения, выносимые на защиту, полностью отражают полученные результаты исследования и имеют под собой убедительное научное обоснование.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Оригинальность представленных в работе результатов подтверждена экспертной оценкой первичных материалов и проверкой в системе «Антиплагиат».

Достоверность выводов диссертационного исследования обеспечивается репрезентативным объемом проанализированных данных, адекватным размером выборки и корректным применением методов статистического анализа, что в совокупности позволило сделать научно и практически значимые заключения.

Научная новизна работы состоит в идентификации специфических клинико-психологических характеристик пациентов, страдающих хронической мигренью в сочетании с лекарственно-индуцированной головной болью. В частности, установлено, что данная категория больных статистически значимо чаще характеризуется изначально высокой импульсивностью и алекситимией.

Продемонстрировано, что в ситуациях, когда невозможно назначить инъекционные формы терапии (моноклональные антитела к CGRP или ботулинический

токсин типа А), наиболее оптимальный прогноз ассоциирован с применением комбинированной схемы традиционной пероральной профилактической терапии. Кроме того, подтверждена целесообразность комплексного подхода, сочетающего фармакологические и нефармакологические методы лечения.

В рамках исследования разработана прогностическая модель на основе бинарной логистической регрессии для оценки вероятности рецидива ЛИГБ. По результатам анализа определены предикторы повторного развития ЛИГБ после успешного курса терапии: высокий уровень алекситимии, катастрофизация боли, изначально большее количество дней приема комбинированных анальгетиков, высокая суточная частота приема обезболивающих препаратов, а также большая продолжительность злоупотребления симптоматическими средствами в анамнезе.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Проведенное в диссертационном исследовании изучение клинико-психологического портрета пациентов, страдающих ЛИГБ на фоне ХМ, дало автору возможность определить круг значимых факторов, связанных с развитием абзуса симптоматических лекарств и самой ЛИГБ. Среди этих факторов: запоздалая диагностика как мигрени, так и ЛИГБ; изначально высокая интенсивность головной боли; предшествующие неудачные попытки профилактического лечения и детоксикации; низкая приверженность пациентов терапии; а также такие социально-демографические характеристики, как средний уровень образования и наличие вредных привычек.

В работе на убедительных примерах продемонстрировано, что для пациентов с ХМ типичны коморбидные психоэмоциональные расстройства и ослабление когнитивных функций. Причем выраженность этих нарушений усиливается по мере усугубления головной боли и развития ЛИГБ. Автор отмечает, что в процессе лечения наблюдается положительная динамика как в состоянии цефалгии, так и сопутствующих расстройств, однако эта эффективность оказывается ниже у тех пациентов, у которых ЛИГБ уже полностью сформировалась.

Существенным результатом исследования является заключение о том, что у больных с ЛИГБ сохраняются устойчиво высокие показатели импульсивности и алекситимии. Это указывает на существование определенных личностных

особенностей, способных служить предрасполагающим фоном для возникновения ЛИГБ.

В итоговой части работы сформулированы два ключевых вывода, имеющих практическую ценность. Первый: подтверждено, что проведение детоксикации у таких пациентов повышает эффективность лечения. Второй: установлено, что комплексная терапия ЛИГБ статистически достоверно не только улучшает исходы лечения, но и снижает вероятность рецидива.

Наконец, автором были выявлены предикторы возобновления злоупотребления анальгетиками и повторного развития ЛИГБ после успешного курса терапии. К ним отнесены: высокий уровень алекситимии, катастрофизация болевых ощущений, большее количество дней в месяц с приемом комбинированных анальгетиков, высокая суточная частота приема обезболивающих, а также изначально большая длительность злоупотребления симптоматическими препаратами.

Результаты и выводы работы внедрены в лечебный процесс Клиники нервных болезней имени А. Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в учебный процесс аспирантов на кафедре неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту специальности.

Диссертационная работа Гузий Е.А. соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, пунктам 15 (Неврология болевых синдромов) и 20 (Лечение неврологических больных и нейрореабилитация).

Полнота освещения результатов диссертации в печати.

Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных.

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 3 иные публикации по результатам исследования, 1 публикация в сборнике

материалов всероссийской научной конференции с международным участием «ВолгаМед», (Нижний Новгород, 15–17 марта 2023 г.).

Структура и оценка содержания диссертационной работы.

Диссертационное исследование структурно соответствует стандартным требованиям и изложено на 162 страницах. Оно включает введение, три основные главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы из 250 наименований (31 отечественный и 219 зарубежных источников), а также 13 приложений. Наглядное представление данных обеспечено 28 таблицами и 7 рисунками, которые иллюстрируют ключевые результаты работы.

Во введении обоснована актуальность проблемы лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) и проанализирована степень ее изученности. Четко сформулированы цель и задачи работы, раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Также в этом разделе представлены все основные положения, выносимые на защиту.

В главе, содержащей обзор литературы, систематизированы современные данные по проблеме ведения пациентов с ЛИГБ, основанные на опыте как российских, так и зарубежных клиницистов. Освещены последние концепции патогенеза и клинических проявлений мигрени и ЛИГБ, вопросы их коморбидности, а также приведен обзор подходов к профилактической терапии с опорой на данные многоцентровых международных исследований.

Раздел «Материалы и методы исследования» содержит подробное описание методологии работы: применяемые методы обследования пациентов, критерии включения и исключения из исследования. Дано обоснование использования оценочных шкал и методов статистического анализа данных.

В главе «Результаты собственного исследования» представлены полученные данные, включая демографические и клинико-психологические характеристики пациентов, анализ предшествующей профилактической терапии. Детально охарактеризованы результаты изучения группы пациентов с рецидивом ЛИГБ и представлена разработанная с помощью метода бинарной логистической регрессии прогностическая модель для оценки вероятности рецидива в зависимости от различных исходных факторов.

В заключении подведены итоги работы и проведено обсуждение полученных результатов.

Сформулированные выводы адекватно отражают цель исследования, соответствуют поставленным задачам и логически вытекают из полученных данных. Практические рекомендации содержат положения, значимые для клинической практики, и нацелены на оптимизацию тактики ведения пациентов с ЛИГБ в Российской Федерации.

Объём структура диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.

Автореферат диссертационной работы в полной мере соответствует основным положениям и выводам, изложенным в диссертации, и является точным отражением её содержания.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне и обладает научной новизной и практической ценностью. Автором проведён глубокий анализ и интерпретация полученных данных. Работа оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, предъявляемыми ВАК РФ для кандидатских диссертаций. Проведенное исследование актуализирует проблемы ведения больных с мигренью, осложненной ЛИГБ, и намечает перспективные направления для дальнейших научных изысканий в этой области. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению работы не имеется.

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа Гузий Елены Александровны на тему: «Факторы риска формирования и рецидивирования лекарственно-индуцированной головной боли» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение проблемы возникновения и рецидивирования лекарственно-индуцированной головной боли, имеющей существенное значение для специальности 3.1.24. Неврология, что соответствует требованиям п. 16 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 кандидатским диссертациям, а ее автор, Гузий Елена Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук (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



Михаил Николаевич Шаров

Даю согласие на сбор, обработку и хранение
персональных данных



Михаил Николаевич Шаров

Подпись д.м.н., профессора М.Н. Шарова заверяю.
Учёный секретарь ФГБОУ ВО
«Российский Университет медицины»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
20.01.20262



Павел Ильич Раснер

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