

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертационной работы Сергеева Алексея Владимировича на тему: «Лекарственно-индуцированная головная боль: механизмы predisпозиции и развития, генетические и клиничко-психофизиологические маркеры, оптимизация терапии и профилактики», представленной 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 работы.**

Избыточное использование обезболивающих средств часто встречается среди пациентов, страдающих первичными головными болями, особенно мигренью. Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) не только широко распространена, но и создает значительную социально-экономическую нагрузку на систему здравоохранения, являясь одним из наиболее затратных неврологических расстройств. Согласно последним международным исследованиям, среднегодовые расходы на ЛИГБ на одного пациента составляют около 3561 евро, что втрое превышает затраты на мигрень. ЛИГБ — тяжелое заболевание, приводящее к инвалидности, снижению качества жизни и сопровождающееся серьезными коморбидными расстройствами. Пациенты с ЛИГБ сталкиваются с выраженными нарушениями повседневной активности и часто обращаются за медицинской помощью. ЛИГБ рассматривается как биопсихоповеденческое расстройство с разнообразными механизмами развития и возможной генетической предрасположенностью, которые пока недостаточно изучены. Лечение ЛИГБ сопряжено с большими сложностями, а вероятность возвращения частых головных болей и чрезмерного употребления анальгетиков остается высокой. Современные исследования указывают, что даже после лечения в специализированных центрах частота рецидива ЛИГБ достигает 48%.

Таким образом, тема диссертационного исследования Сергеева А.В. актуальна и значима, как с теоретической, так и с практической точек зрения, так как посвящена выявлению предикторов развития и течения лекарственно-индуцированной головной боли с разработкой алгоритмов прогнозирования течения и дифференцированной терапии.

Цель и задачи исследования сформулированы автором корректно и соответствуют теме исследования. Работа методологически обоснована и выполнена с применением современных адекватных методов исследования и статистического анализа. Автором проведено исследование на репрезентативной выборке пациентов (153 пациента основной группы, 363 - составили группу здоровых для генетического анализа). При оценке пациентов проводился анализ клинических данных, нейропсихологическое исследование, генетический анализ и нейрофизиологическое исследование. Во второй части исследования выполнен проспективный анализ эффективности различных стратегий терапии.

#### **Научная новизна.**

Научная новизна диссертационного исследования Сергеева А.В. не вызывает сомнений. Впервые проведен комплексный анализ клинических, психологических и нейрофизиологических характеристик ЛИГБ в зависимости от генетического полиморфизма. Впервые выполнен анализ роли при ЛИГБ 28 однонуклеотидных полиморфизмов 23 генов, участвующих в регуляции тригеминальной ноцицепции, трансформации мигрени, а также развитии коморбидной патологии. Установлена роль генов нейротрофического фактора роста (BDNF), дофаминергической (DBH) и холецистокининовой систем (ССКРА и ССКРВ) при лекарственно-индуцированной головной боли и их взаимосвязь с коморбидными заболеваниями и профилем личности пациентов. Выделены ассоциации общей амплитуды зрительных вызванных потенциалов и феномена дисгабитуации с ключевыми генетическими полиморфизмами. Выявлены кластеры генов высокого и низкого риска развития лекарственно-индуцированной головной боли.

#### **Практическая значимость.**

Полученные результаты вносят вклад в совершенствование диагностики и терапии ЛИГБ в клинической практике. Автором предложена модифицированная схема патогенеза лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени, что имеет значительную научно-практическую ценность для совершенствования диагностики, прогнозирования и профилактики данных расстройств. Установлено, что применение курса детоксикационной, симптоматической терапии периода отмены при тяжелом течении лекарственно-индуцированной головной боли и хронической мигрени достоверно улучшает прогноз и ассоциировано с трансформацией в эпизодическую форму заболевания. Разработан терапевтический алгоритм ведения пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью и хронической мигренью с комплексным применением поведенческой терапии, отменой анальгетиков,

симптоматической терапией периода отмены, обратной связью с пациентом с одновременным назначением профилактического лечения хронической мигрени.

#### **Степень достоверности и апробация результатов.**

Достоверность полученных результатов обеспечена обследованием репрезентативного массива пациентов. Положения, выносимые на защиту и сформулированные выводы, соответствуют поставленным цели и задачам диссертационного исследования. Практические рекомендации обоснованы. Степень достоверности результатов подтверждается объемом выборки, соблюдением принципов доказательной медицины, использованием адекватных методов статистической обработки полученных результатов. Автореферат диссертационного исследования оформлен традиционно, в нем отражены все этапы научной работы соискателя. Основные положения, выносимые на защиту обоснованы, выводы логичны, закономерно вытекают из содержания работы. Замечаний к материалу, изложенному в автореферате, нет.

Основные положения представленного на отзыв автореферата отражены в 39 печатных работах, 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 зарубежных конференций. Материалы работы докладывались на Международных и Всероссийских научно-практических конференциях.

Выводы изложены доступно и последовательно, соответствуют результатам. Проведенное исследование свидетельствует о том, что все задачи решены, цель работы достигнута. По степени актуальности исследования, его методологическому уровню, объему материала, а также по степени новизны, практической и теоретической значимости полученных результатов работа соответствует статусу докторской диссертации. Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология.

Результаты исследования могут быть рекомендованы для внедрения в рамках образовательных программ подготовки на профильных кафедрах медицинских университетов в процессе обучения студентов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов в системе послевузовского профессионального образования.

#### **Заключение.**

Диссертация Сергеева Алексея Владимировича на тему «Лекарственно-индуцированная головная боль: механизмы predisпозиции и развития, генетические и

клинико-психофизиологические маркеры, оптимизация терапии и профилактики», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, представляет собой законченное, самостоятельное и оригинальное исследование, содержащее решение актуальной крупной научной проблемы – разработки модели прогнозирования развития и течения лекарственно-индуцированной головной боли с верификацией клинико-психофизиологических и генетических предикторов и разработки алгоритма дифференцированной терапии и профилактики, что представляет значимую ценность для неврологии.

Диссертационная работа Сергеева Алексея Владимировича 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 искомой ученой степени по специальности 3.1.24. Неврология.

Доктор медицинских наук (3.1.24. Неврология)  
профессор кафедры неврологии Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения высшего образования  
"Казанский государственный медицинский университет"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации


  
Менделевич Елена Геннадьевна

Согласен на сбор, хранение и  
обработку персональных данных

  
Менделевич Елена Геннадьевна

Подпись доктора медицинских наук,  
профессора Менделевич Е.Г. заверяю:

*03.06.2025г.*

  
*М.Т.Трапезникова Т.С., с.м.а.с.с.т. по кафедре*  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России) 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49. Телефон. 8 (843) 236-06-52 Адрес электронной почты: rector@kazangmu.ru; https://kazangmu.ru/