

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук

Осиповой Веры Валентиновны

на диссертационную работу Бердниковой Анны Владимировны
«Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной
сенситизации у пациентов с мигренью», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.24. Неврология.

Актуальность темы выполненной работы

Препараты моноклональных антител к кальцитонин-ген родственному пептиду (CGRP) или его рецептору (анти-CGRP мАТ) применяются в мировой практике с 2018 года и являются первой таргетной терапией мигрени. В Российской Федерации два препарата этой группы (эренумаб и фреманезумаб) зарегистрированы в 2020 году.

CGRP – один из ключевых белков, участвующих в патогенезе приступа мигрени. Его выделение способствует развитию нейрогенного воспаления и усиливает передачу сигналов между нейронами в тригеминальном ганглии. Механизм действия анти-CGRP мАТ основан на периферической блокаде эффектов CGRP либо путём связывания лиганда (фреманезумаб), либо путём антагонизма к рецептору (эренумаб), и вопрос о воздействии анти-CGRP мАТ на центральные механизмы, включая центральную сенситизацию (ЦС) остаётся открытым.

Возможность терапевтического воздействия на ЦС, как на единый механизм, лежащий в основе хронизации мигрени и развитии коморбидных расстройств, остается в настоящее время одной из ключевых задач неврологии. Таким образом, диссертационное исследование Бердниковой Анны Владимировны, которое посвящено изучению влияния анти-CGRP мАТ на ЦС, является актуальным.

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

Научные положения, представленные в диссертационной работе Бердниковой А.В. основаны на достаточном объёме выборки, осуществлявшейся в соответствии с критериями включения и невключения, методологически верно выстроенном дизайне исследования и использовании современных методов диагностики. Статистический анализ выполнен с применением современных методов.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют цели и поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, соответствуют результатам исследования и полностью обоснованы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность и оригинальность полученных результатов подтверждена экспертизой первичной документации и данными проверки системой «Антиплагиат».

В результате исследования автором подтверждена высокая эффективность препаратов анти-CGRP мАТ в лечении хронической и эпизодической мигрени в клинической практике и установлена эффективность препаратов этой группы при применении у отдельных групп пациентов – при мигрени, осложненной избыточным применением анальгетических средств, при менструально-ассоциированной мигрени, у пациентов с коморбидной мигрени депрессии и у пациентов старшей возрастной группы. Бердниковой А.В. впервые определено снижение выраженности ЦС в течение курса лечения препаратами анти-CGRP мАТ и выявлено отсутствие снижения эффективности лечения у пациентов с исходно высоким уровнем ЦС. Кроме этого, отмечено снижение распространённости коморбидных болевых синдромов на фоне лечения анти-CGRP мАТ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационного исследования показывают эффективность препаратов анти-CGRP у разных групп пациентов и свидетельствуют о снижении уровня ЦС (шкала CSI) в течение курса лечения, а также уменьшении распространенности коморбидных болевых расстройств, что позволяет рекомендовать использование данных препаратов для лечения пациентов с мигренью и коморбидными заболеваниями. Результаты исследования используются в практической деятельности Общества с ограниченной ответственностью «Цефалголог» (Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна), являющегося клинической базой ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология (пункты 15 и 20).

Полнота освещения результатов диссертации в печати.

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

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе: 3 научных статьи в журналах, включенных в перечень Университета/ВАК при Минобрнауки; 1 статья в изданиях, индексируемом в международных базах данных (Scopus, Web of Science); 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа выполнена по стандартному плану, изложена на 165 страницах текста, состоит из введения, 4 глав – обзора литературы,

эмпирической части (материалы и методы), результатов исследования, их обсуждения; заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 166 источников литературы (из них 25 отечественных, 141 зарубежный), списка сокращений и условных обозначений и приложений. Работа иллюстрирована 40 рисунками и содержит 43 таблицы.

Раздел «Введение» отражает актуальность работы, степень разработанности темы исследования, формулировку цели и задач, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» представлены современные данные отечественных и зарубежных источников о патогенезе мигрени и роли CGRP, описан механизм действия анти-CGRP мАТ и приведены данные исследований препаратов и результатов их использования в клинической практике, освещены современные аспекты центральной сенситизации и ее роли в хронизации мигрени и развитии коморбидных заболеваний.

Во главе «Материалы и методы исследования» описана методология исследования, методы обследования пациентов, критерии набора и распределения по группам, а также критерии диагностики эпизодической и хронической мигрени и других заболеваний, рассматриваемых в диссертационном исследовании. Обосновано применение диагностических тестов и инструментальных методов, грамотно подобраны методы анализа и статистической обработки полученных данных.

Глава «Результаты исследования» содержит данные о результатах проведенной диссертационной работы. В ней представлен полный обзор характеристик пациентов, структура коморбидных расстройств, проведен подробный анализ полученных показателей частоты головной боли, данных опросников, выраженности коморбидных болевых синдромов, произведена оценка снижения уровня ЦС на фоне лечения препаратами анти-CGRP мАТ.

Раздел «Обсуждение» подведены итоги проведенного исследования, проведён анализ полученных данных и их сравнение с данными литературы, а также оценка результатов с точки зрения теоретического и практического значения.

Заключение диссертации отражает основные результаты исследования.

Выводы отражают суть поставленной цели исследования, сформулированы в соответствии с поставленными задачами логично вытекают из результатов исследования.

Практические рекомендации содержат важные для практической деятельности положения и направлены на совершенствование ведения пациентов с мигренью в клинической практике.

Объём и 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 соответствует основным положениям и выводам, представленным в диссертации, и полностью отражает содержание диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне и имеет научную новизну и практическую значимость. Автором выполнен детальный анализ и интерпретация полученных данных. Представленная научная работа оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, предъявляемым ВАК РФ к оформлению кандидатских диссертаций.

Принципиальных замечаний к содержанию работы и её оформлению нет. Отмечаются единичные орфографические ошибки, которые не искажают суть работы и не умаляют её значимости.

Вместе с тем, при анализе диссертационного исследования возникли следующие вопросы:

1. Не было ли среди пациентов, включенных в исследование, лиц, которые наряду с мигренью имели головную боль напряжения (ГБН) (наличие ГБН не входило в критерии исключения)? Этот вопрос важен, поскольку наличие сопутствующей ГБН может оказывать влияние на степень ЦС.

2. Отвечали ли пациенты с избыточным применением обезболивающих препаратов (лекарственным абюзом) критериям лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) в соответствии с Международной классификацией головной боли третьего пересмотра (МКГБ-3)? Этот вопрос также имеет большое практическое значение, поскольку есть наблюдения, что нелеченная тяжелая ЛИГБ может снижать эффективность таргетной терапии. Для дальнейшего изучения эффективности таргетной терапии мигрени представляют интерес следующие вопросы: оценка эффективности анти-CGRP мАТ в зависимости от степени выраженности ведущих факторов хронизации мигрени: лекарственного абюза, коморбидных психических нарушений и актуального стресса, в котором живет пациент с мигренью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Бердниковой Анны Владимировны на тему: «Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи определения влияния анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью, 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

