

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук

Камчатнова Павла Рудольфовича

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

Моноклональные антитела к кальцитонин-ген родственному пептиду (CGRP) или его рецептору (анти-CGRP мАТ) являются первой таргетной терапией мигрени. В Российской Федерации два препарата этой группы – эренумаб и фреманезумаб – были зарегистрированы в 2020 году, в США и Европейском союзе – в 2018 году.

CGRP является одним из ключевых белков, участвующих в патогенезе приступа мигрени, действуя на нескольких участках тригемино-вазкулярного пути. Выделение CGRP вызывает дилатацию сосудов мозговых оболочек и ведёт к развитию нейрогенного воспаления, а в тригеминальном ганглии этот пептид участвует в передаче сигналов между нейронами. Кроме этого, имеются данные литературы, свидетельствующие о том, что высвобождение CGRP в спинальном ганглии тройничного нерва может способствовать увеличению выброса нейротрансмиттеров из первичных афферентных окончаний.

Механизм действия анти-CGRP мАТ основан на периферической блокаде эффектов CGRP либо путём связывания лиганда (фреманезумаб), либо путём антагонизма к рецептору (эренумаб). Вопрос о воздействии анти-CGRP мАТ на центральные механизмы остаётся открытым. Механизмы центральной сенситизации (ЦС), которая представляет собой повышение возбудимости сенсорных нейронов в центральной нервной системе, являются

одними из ключевых механизмов хронизации как мигрени, так и иных болевых расстройств, и, кроме этого, также лежат в основе развития коморбидных заболеваний.

Одной из основных задач, которые стоят перед медициной боли в частности и перед неврологией в целом, является потенциальная возможность влияния на ЦС, как на единый патогенетический механизм, лежащий в основе хронизации мигрени и развития коморбидных расстройств. Таким образом, диссертационное исследование Бердниковой Анны Владимировны, посвящённое изучению влияния анти-CGRP мАТ на ЦС, является актуальным

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

Научные положения диссертационной работы Бердниковой А.В. основаны на достаточном объёме клинического материала, методологически верном дизайне исследования, использовании адекватных современных диагностических инструментов и методов статистического анализа с применением пакета профессиональных программ.

Выводы диссертации сформулированы корректно и полностью соответствуют цели и задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, обоснованы, аргументированы и соответствуют полученным результатам. Практические рекомендации могут использоваться в клинической практике и образовательном процессе.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

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

Автором исследования подтверждена высокая эффективность препаратов анти-CGRP мАТ в лечении хронической и эпизодической мигрени, при этом исследовано и установлено процентное соотношение ответа на

терапию в зависимости от формы мигрени и длительности лечения. Установлена эффективность препаратов анти-CGRP мАТ при лечении особых групп пациентов: избыточным употреблением анальгетиков без отмены препарата избыточного употребления, пациенток с менструально-ассоциированной мигренью, пожилых пациентов и пациентов с мигренью и депрессией. Впервые определено снижение выраженности ЦС на фоне лечения препаратами анти-CGRP мАТ и сопоставимость эффективности терапии у пациентов с высоким уровнем ЦС и пациентов без клинически выраженной ЦС. На фоне лечения анти-CGRP мАТ выявлено снижение на фоне распространённости коморбидных мигрени болевых синдромов, таких как болевая форма дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, хронической боли в нижней части спины и альгодисменореи.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Продемонстрирована высокая эффективность анти-CGRP мАТ в клинической практике у пациентов с мигренью, в том числе у особых групп пациентов. Показано, что применение данных препаратов сопровождается снижением уровня ЦС согласно шкале CSI и уменьшением распространённости коморбидных болевых синдромов, что позволяет сделать вывод о целесообразности использования данных препаратов для лечения пациентов с мигренью и коморбидными заболеваниями, в патогенезе развития ЦС играет ключевую роль. Определено отсутствие значимых изменений показателей болевой чувствительности в течение курса лечения, что можно соотнести с данными о необходимости более длительного лечения препаратами анти-CGRP мАТ. 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, пунктам 15 и 20 направлений исследований.

Полнота освещения результатов диссертации в печати.

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

По результатам исследования 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 построена 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 (25 отечественных, 141 зарубежный), списка сокращений и условных обозначений и приложений. Работа иллюстрирована 40 рисунками и включает 43 таблицы.

Во введении отображены актуальность и степень разработанности темы исследования, указаны цель и задачи, научная новизна, теоретическая и

практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен литературный обзор отечественных и зарубежных источников, в котором приведены актуальные данные по патофизиологии мигрени и роли CGRP в патогенезе приступа, представлено описание анти-CGRP мАТ, результаты исследований препаратов и использования в реальной клинической практике. Освещены современные аспекты центральной сенситизации и ее роли в хронизации мигрени и развитии коморбидных заболеваний.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, приведены критерии включения, невключения и исключения, критерии диагностики мигрени и коморбидных болевых синдромов, описана методика клинического обследования, диагностические тесты и инструментальные методы оценки болевой чувствительности, а также перечислены методы статистической обработки материала и приведён дизайн исследования.

В третьей главе, посвящённой результатам исследования, приведены клиничко-демографические характеристики пациентов, структура коморбидных расстройств и данные анкетирования. Приведены результаты определения эффективности и безопасности анти-CGRP мАТ на протяжении 12 месяцев лечения, результаты использования препаратов у пациентов с избыточным употреблением анальгетиков, пациентов с депрессией, пациентов пожилого возраста, пациенток с менструально-ассоциированной мигренью, оценены предикторы ответа на терапию. Показана динамика уровня центральной сенситизации и распространённости коморбидных болевых синдромов, указаны результаты оценки болевой чувствительности в течение курс лечения анти-CGRP мАТ.

В четвертой главе, посвящённой обсуждению результатов исследования, проведён анализ полученных данных, сопоставление с данными мировой литературы, оценка результатов с точки зрения теоретического и практического значения.

Заключение отражает основные результаты исследования.

Выводы логично вытекают из результатов исследования, отражают суть поставленной цели и задач, четко сформулированы и обоснованы.

Практические рекомендации направлены на совершенствование ведения пациентов с мигренью и представлены в доступной форме.

Список литературы составлен в соответствии с требованиями ГОСТ, в нём отражены основные публикации, посвященные теме исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертационной работы оформлен полностью отражает содержание диссертационной работы и раскрывает основные положения проведенного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа выполнена на достаточно высоком методическом уровне. Дизайн исследования, объём клинических данных, современные методы исследования и анализ полученных данных, дают полное представление о выполненном диссертационном исследовании. Представленная научная работа оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, предъявляемым ВАК РФ к оформлению кандидатских диссертаций.

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

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

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, Бердникова Анна Владимировна, заслуживает присуждения искомой ученой степени 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 Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации


Камчатнов Павел Рудольфович

Согласен на обработку
персональных данных


Камчатнов Павел Рудольфович

Подпись д.м.н. Камчатнова П.Р. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России

(Пироговский Университет);

кандидат медицинских наук, доцент

09.01.2025г.


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, д.1, +7(495)434-14-22, rsmu@rsmu.ru, <https://rsmu.ru>