

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Свистунов

« 27 » июня 2024 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### **ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Бердникова Анна Владимировна, 1991 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени

А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2019 году по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1685/Аэ от 16 мая 2023 г. выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2023 года по настоящее время работает ассистентом кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2021 года по настоящее время работает в должности врача-невролога в обществе с ограниченной ответственностью «Цефалголог» (Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна) по настоящее время.

#### **Научный руководитель:**

Латышева Нина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

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 по специальности 3.1.24. Неврология является законченной

научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Выполненная работа направлена на решение актуальных задач современной неврологии и изучение возможностей применения новых лекарственных препаратов в лечении пациентов с мигренью.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Препараты моноклональных антител к кальцитонин-ген родственному пептиду (CGRP) или его рецептору (анти-CGRP мАТ) стали первой таргетной терапией мигрени. Применение препаратов данной группы началось с момента регистрации в США и Европейском союзе в 2018 года, в Российской Федерации два препарата – эренумаб и фреманезумаб, - были зарегистрированы в 2020 году.

CGRP, участвуя в патогенезе приступа мигрени, действует на нескольких участках тригемино-васкулярного пути – его выделение вызывает дилатацию сосудов мозговых оболочек, ведущую к развитию нейрогенного воспаления, а в тригеминальном ганглии этот пептид участвует в передаче сигналов между нейронами. Кроме этого, в мировой литературе имеются данные 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 путём связывания лиганда (фреманезумаб) или антагонизма к рецептору (эренумаб). Однако, вопрос о воздействии анти-CGRP мАТ на центральные механизмы остаётся открытым. Центральная сенситизация (ЦС), представляющая собой повышение возбудимости сенсорных нейронов в центральной нервной системе, является одним из ключевых механизмов хронизации как мигрени, так и иных болевых расстройств, а также лежит в основе развития коморбидных заболеваний. Кроме этого, интенсивность головной боли, её влияние на повседневную активность и уровень сопутствующей депрессии коррелируют с уровнем ЦС по международному валидизированному опроснику центральной сенситизации – Central Sensitization Inventory (CSI).

Одной из основных задач, стоящих перед медициной боли в настоящее время, является возможность терапевтического влияния на ЦС, как на единый

патогенетический механизм, лежащий в основе хронизации мигрени и развития коморбидных состояний. Из литературы известны данные отдельных исследований, свидетельствующих о возможности косвенного влияния препаратов анти-CGRP мАТ на ЦС. Этот вопрос требует дальнейшего изучения и проведения широкого спектра исследований.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Бердниковой А.В., получены ей самостоятельно. На этапе планирования научной работы соискателем непосредственно разработана гипотеза исследования и поставлены задачи по изучению влияния анти-CGRP мАТ на уровень ЦС у пациентов с мигренью, изучены патогенетические аспекты развития процессов ЦС, их клинические проявления и возможности влияния CGRP на периферическую и центральную сенситизацию. Автором спроектирован протокол и дизайн исследования, отобраны необходимые анкеты и опросники, а также оптимальные методы исследования. Бердниковой А.В. лично проведён сбор данных, опрос и осмотр пациентов в течение всего срока исследования, разработана и заполнена база данных исследования, проведен статистический анализ и описание результатов клинических и инструментальных исследований, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту. Таким образом, соискатель принимал непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах от планирования до статистического анализа и публикации результатов исследования.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов выполненного диссертационного исследования подтверждается методологически обоснованным планированием, проведением исследования в соответствии с разработанным планом, точной регистрацией первичной документации в формате компьютерной базы клинических и анамнестических данных и данных инструментальных методов обследования, использованием методов математической статистики. Объем материала достаточен для решения поставленных задач и формулирования выводов о влиянии анти-CGRP мАТ на процессы ЦС. Автором выполнен обзор публикаций

по рассматриваемой тематике в отечественной и зарубежной литературе с проведением сравнительной оценки данных, полученных в текущем исследовании с данными, представленными в научных публикациях (регистрационные исследования препаратов анти-CGRP мАТ, исследования в реальной клинической практике, эксперименты на лабораторных животных). Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнений. Результаты, полученные автором, свидетельствуют о решении поставленных задач и возможности использования полученных результатов в клинической практике при лечении пациентов с эпизодической и хронической мигренью. Выполнена проверка первичной документации (список обследованных пациентов, индивидуальные регистрационные карты, данные шкал и опросников, компьютерная база данных пациентов).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

На большой выборке произведена оценка применения эренумаба и фреманезумаба с определением эффективности препаратов у разных групп пациентов, проспективным наблюдением за динамикой показателей и анализом нежелательных явлений, начиная с первых месяцев применения анти-CGRP в РФ. Проведен сбор и анализ клинико-демографических и анамнестических данных пациентов с определением портрета пациента, которому назначается препарат анти-CGRP мАТ с рассмотрением возможных предикторов ответа на терапию

Произведена оценка динамики уровней ЦС согласно опроснику CSI у пациентов, получавших лечение анти-CGRP мАТ в течение 3, 6 и 9 месяцев лечения. Доказано статистически значимое снижение показателей ЦС в течение лечения, а также отсутствие влияния исходно высокого уровня ЦС на эффективность лечения, что позволяет сделать вывод о том, что анти-CGRP мАТ могут являться одним из препаратов выбора у пациентов с мигренью и клинически значимым уровнем ЦС (>40 баллов).

Показано положительное влияние анти-CGRP мАТ на уровни депрессии и влияния головной боли на качество жизни, а также высокая эффективность препаратов у пациентов с сопутствующей депрессией.

Произведена оценка показателей болевой чувствительности на фоне лечения анти-CGRP мАТ, таких, как пороги боли от давления (альгометрия) и временная суммация боли (феномен wind-up) в динамике в течение курса лечения, определено отсутствие значимой корреляции между данными показателями и уровнем ЦС, продемонстрировано отсутствие значимых изменений показателей в течение курса лечения, что позволяет прийти к заключению об отсутствии клинической значимости порогов боли от давления и wind-up как показателей уровня ЦС для применения в сроки, аналогичные изученному времени лечения (от 3 до 9 месяцев).

Показано значимое уменьшение распространённости коморбидных болевых синдромов, таких как хроническая боль в нижней части спины (ХБНЧС), болевая форма дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) и альгодисменорея, что может считаться свидетельством влияния анти-CGRP мАТ на ЦС как единое звено патогенеза данных болевых синдромов и мигрени.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Показано, что применение эренумаба и фреманезумаба сопровождается снижением уровня ЦС по шкале CSI и уменьшением частоты коморбидных болевых синдромов, вследствие чего можно сделать вывод о выборе в пользу данных препаратов для лечения пациентов с клинически значимым уровнем ЦС.

Продемонстрирована высокая эффективность анти-CGRP мАТ у пациентов с мигренью, в том числе осложнённой развитием лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ), а также при наличии коморбидных психических и болевых расстройств.

Определено отсутствие значимых изменений показателей болевой чувствительности в течение курса лечения (от 3 до 9 месяцев), что согласуется с данными о необходимости более длительного лечения препаратами анти-CGRP моноклональных антител и свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научной работы заключается в том, что в ней поставлен и решён вопрос влияния анти-CGRP мАТ на уровень ЦС у пациентов с мигренью. Данная научная работа развивает и дополняет имеющиеся данные о возможности влияния на патогенетические механизмы ЦС, лежащей в основе хронизации мигрени и развития иных болевых синдромов, оценивая лечение препаратами анти-CGRP мАТ, которые являются новым классом противомигренозной терапии. Предложенные автором практические рекомендации показывают целесообразность использования данных препаратов для лечения пациентов с клинически значимым уровнем ЦС, коморбидными психическими и болевыми расстройствами. Основные положения диссертационного исследования и авторские разработки служат изучению научных основ, методологии и практических навыков в повседневной практике врача, оказывающую помощь населению с мигренью (невролога, терапевта, врача общей практики). Ценность полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что в научной работе разработаны практические рекомендации по применению анти-CGRP мАТ у пациентов с мигренью и коморбидными расстройствами.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Бердниковой Анны Владимировны на тему «Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью» внедрены в лечебный процесс неврологического отделения Общества с ограниченной ответственностью «Цефалголог» (Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна). Акт б/н от 18.06.2023 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью» (исполнитель - Бердникова Анна

Владимировна). Выписка из протокола №03-23 от 16.02.2023 г. очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация «Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью» соответствует паспорту специальности 3.1.24. Неврология, пунктам 15 (Неврология болевых синдромов) и 20 (Лечение неврологических больных и нейрореабилитация).

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 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; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus), 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежных конференций).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

- 1) Влияние анти-CGRP – моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью / А.В. Бердникова, Н.Б. Кадымова, Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова // Медицинский алфавит. – 2023. – Т.33. – С. 8-12.
- 2) Эффективность анти-CGRP-моноклональных антител у пациентов с депрессией и мигренью / А.В. Бердникова, Н.Б. Кадымова, Н.В. Латышева, М.В. Наприенко, Е.Г. Филатова // Нервные болезни. – 2023. – Т.4. – С. 52-57.
- 3) Применение анти-CGRP-моноклональных антител у женщин: влияние на менструально-ассоциированную мигрень и альгодисменорею / А.В. Бердникова, Н.Б. Кадымова, Н.В. Латышева, М.В. Наприенко, Е.Г. Филатова / Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т.4. – № 10. – С. 90-94.



Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных (Scopus, Web of Science):

- 1) Эффективность и безопасность эренумаба в реальной практике: проспективное исследование 80 пациентов в специализированном центре лечения головной боли / А.В. Бердникова, Н.Б. Кадымова, Н.В. Латышева, М.В. Наприенко, Е.Г. Филатова // Российский неврологический журнал. – 2022. – Т.27. – № 1. – С. 43-50.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

- 1) Влияние эренумаба на уровень центральной сенситизации при мигрени: проспективное исследование / А.В. Бердникова, Н.В. Латышева // Российский журнал боли. Тезисы XXVIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» (26 – 28 мая 2022г., г. Санкт-Петербург). Специальный выпуск. – 2022. – №20. – С.24.
- 2) Effect of erenumab on central sensitization in migraine: a pilot study / A. Berdnikova, N. Latysheva, E. Filatova, M. Naprienko, N. Kadymova. // Cephalalgia. IHC 2021 Late breaking abstracts. – 2021. – Vol.41 – Suppl.1 – p.263.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

- 1) 19-й Конгресс Международного Общества Головной боли и 15-й Конгресс Европейской Федерации Головной боли (онлайн, сентябрь 2021 г.)
- 2) XXVIII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» (Санкт-Петербург, 28 мая 2022 г.)
- 3) XIII Конгресс «Manage Pain» ( Москва, 6 ноября 2022 г.)

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом

от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Бердниковой Анны Владимировны «Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Заключение принято на заседании кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 7 чел.

Результаты голосования: «за» – 7 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол №04 от «29» апреля 2024 года.

#### **Председательствующий на заседании**

Доктор медицинских наук,  
заведующий кафедрой нервных болезней  
Института профессионального образования  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)



А.Б. Данилов