



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

Волоколамское шоссе, д. 80, Москва, 125367, тел.: (495) 374-77-76, факс: (495) 490-22-10
Электронная почта: center@neurology.ru, интернет-сайт: http://www.neurology.ru
ОКПО 01897653, ОГРН 1027739766812, ИНН/КПП 7733012151/773301001

«УТВЕРЖДАЮ»

директор ФГБНУ НЦН,
академик РАН
М.А. ПИРАДОВ
2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Диссертационная работа «Частая эпизодическая и хроническая мигрень: клинические особенности и предикторы неэффективного лечения» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»; клиническая часть – на базе 3-го неврологического отделения; лабораторные исследования – отделе лабораторной диагностики.

В период подготовки диссертации Афанасьев Максим Александрович работал в ФГБНУ «Научном центре неврологии» в должности врача-невролога отдела трансляционных нейронаук, научно-консультативного отделения, группы круглосуточного медицинского наблюдения, а также третьего неврологического отделения.

В 2019 году окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело». С 2019 по 2021 годы обучался в клинической ординатуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» по специальности неврология. С 2021 по 2024 годы обучался в очной аспирантуре в ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2024 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научные руководители:

Добрынина Лариса Анатольевна, заведующая 3-го неврологического отделения, главный научный сотрудник, доктор медицинских наук.

Шабалина Алла Анатольевна, заведующая отделом лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы диссертации обусловлена высокой частотой встречаемости, высокой степенью инвалидизации мигрени, низкой эффективностью профилактической терапии и развитием тяжелых форм – резистентная, рефрактерная мигрень, лекарственно-индуцированная головная боль.

Наибольший интерес представляют потенциально модифицируемые факторы, к которым относятся пищевое поведение, стресс, алекситимия, наличие психоэмоциональной дисфункции и другие. В исследованиях, в основном, оцениваются психоэмоциональная дисфункция и расстройства пищевого поведения в рамках продуктов-провокаторов мигрени. В тоже время, предложенная L. Del Moro и коллегами (2022 г) «нейроэнергетическая гипотеза» мигрени, в соответствии с которой приступ является следствием несоответствия энергетических резервов мозга и рабочей нагрузки, обосновывает оценку влияния на мигрень энергосодержащих компонентов в пище (в первую очередь глюкозы), а также регулирующих их белков (инсулина и С-пептида). Последнее актуализировано и установленным в единичных недавних исследованиях связи мигрени с инсулинорезистентностью.

Другим неразработанным аспектом мигрени является использование лабораторных предикторов (биомаркеров) неэффективности профилактической терапии в реальной клинической практике. Наиболее реальным является их поиск среди показателей, ассоциированных с хорошо известными механизмами приступа мигрени. В данном случае установленные маркеры помогли бы установить индивидуальные ведущие механизмы и обозначить обоснованность воздействия на них. В единичных исследованиях показана связь мигрени с повышением в крови уровня CGRP, TNF- α , IL-6, IL-1, VEGF-A, TGF- β . В эксперименте установлена связь белкового провоспалительного комплекса - NLRP3- инфламмосомы с мигренью, тогда как в клинических исследованиях ее роль в хронизации мигрени не уточнялась.

Связь темы с планом научных исследований центра. Диссертационная работа Афанасьева Максима Александровича выполнена в соответствии с планом НИР в рамках темы научно-исследовательской работы регистрационный номер ЦИТиС 122041300193-8.

Личное участие автора в получении результатов. Автору принадлежит определяющая роль в выборе направления, разработке дизайна и плана исследования, выборе методов для его реализации, постановке цели и задач, сборе и обработке клинических данных: уточнение клинических характеристик головной боли, сбор анамнеза, неврологический осмотр пациентов, оценка по шкалам психоэмоциональной дисфункции, качества жизни и интерцептивного анализа, оценка продуктов-провокаторов и рациона пациентов, сбор образцов крови, интерпретация и анализ полученных лабораторных результатов (под руководством д.м.н., в.н.с. Шабалиной А.А. – руководителя отдела лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН). Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведены аналитическая и статистическая обработка, а также обобщены полученные данные.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Степень достоверности результатов обоснована достаточной когортой обследованных пациентов, применением современных методов лабораторной диагностики, адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Научная новизна полученных результатов

Впервые у пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью в периферической крови проведена оценка показателей, ассоциированных с разными звеньями патогенеза мигрени, ранее показавших свое значение в эксперименте.

Впервые установлено, что хронизация мигрени сопряжена с повышением уровня CGRP, уровень которого влияет на выраженность психоэмоциональной дисфункции и инвалидизации.

Впервые установлено, что моноклональное антитело к кальцитонин-ген родственному пептиду являются наиболее эффективными как в качестве моно-, так и комбинированной терапии, их назначение приводит к снижению факторов воспаления (IL-6, IL-10, IL-18) в крови.

Впервые установлены лабораторные предикторы неэффективности профилактики мигрени препаратами разной патогенетической направленности – CGRP и IL-6, а также MAT – CGRP и инсулин.

Теоретическая и практическая значимость работы.

На российской популяции пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью оценена приверженность к профилактической терапии. Установлено, что пациенты часто не

получают профилактическую терапию, а используют большое количество обезболивающих препаратов для купирования приступов, что создает условия для хронизации мигрени и развития лекарственно-индуцированных головных болей.

На российской популяции уточнены ведущие продукты-провокаторы приступов мигрени.

Экспериментальные данные о связи показателей воспаления, вазодилатации с развитием и прогрессированием мигрени нашли свое подтверждение в клиническом исследовании.

Подтверждено высокое значение для тяжести и хронизации мигрени психоэмоциональной дисфункции (тревоги и депрессии) и повышения уровня CGRP.

Установлены лабораторные предикторы неэффективности профилактического лечения, которые могут быть использованы в клинической практике – при использовании препаратов разной патогенетической направленности – CGRP, IL-6, моноклональными антителами к CGRP – CGRP и инсулин.

Ценность научных работ соискателя

В ходе исследования показана высокая роль психоэмоциональной дисфункции у пациентов с мигренью. Исходя из этого, у пациентов с мигренью необходимо оценивать уровень тревоги и депрессии и назначать своевременную терапию данных состояний для предотвращения развития тяжелых форм.

Выявлены наиболее частые продукты провокаторы у пациентов российской популяции. В связи с чем, пациентов с мигренью необходимо информировать о наиболее частых продуктах-провокаторах приступа мигрени (красное вино, кофе, сыры, цитрусовые) и рекомендовать исключать их из рациона, чтобы облегчить их состояние и снизить степень инвалидизации.

Выявлены предиктивные показатели устойчивости пациентов с мигренью к профилактической терапии. Это позволяет улучшить качество подбора профилактического лечения. Для прогнозирования устойчивости к профилактической терапии пациентов с мигренью необходимо определять в крови уровни CGRP и IL-6. Перед назначением МАТ у пациентов с мигренью необходимо определять уровни CGRP и инсулина в периферической крови для прогнозирования ответа на лечение.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов. По теме диссертации опубликовано 4 статьи – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Добрынина Л.А. Эффективность и безопасность эренумаба у пациентов с частой эпизодической мигренью по данным российского исследования реальной клинической практики Научного центра неврологии / Добрынина Л.А., Губанова М.В., Белопасова А.В., Байдина Е.В., Афанасьев М.А. // **Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова.** – 2022. – Т. 122. – №. 2. – С. 74-80.
2. Добрынина Л.А. Лечение частой эпизодической и хронической мигрени моноклональным антителом к кальцитонин-ген-родственному пептиду / Добрынина Л.А., Афанасьев М.А., Белопасова А.В., Губанова М.В., Байдина Е.В. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** - 2023. - Т. 17. - №2. - С. 22-27 ([K1] ВАК, SCOPUS).
3. Афанасьев М.А. Мигрень: циркулирующие маркеры устойчивости к лечению / Афанасьев М.А., Добрынина Л.А., Шабалина А.А., Белопасова А.В., Губанова М.В., Шамтиева К.В., Байдина Е.В. // **Клиническая лабораторная диагностика.** – 2024. – Т. 69. - № 9. (ВАК, SCOPUS).
4. Добрынина Л.А. Связь продуктов питания и компонентов пищи с частотой приступов мигрени / Добрынина Л.А., Афанасьев М.А., Белопасова А.В., Губанова М.В., Шабалина А.А., Байдина Е.В. // **Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова.** – 2024. – Т. 124. - №12 ([K1] ВАК, SCOPUS) (в печати)

Соответствие содержания диссертации специальностям, по которой она рекомендована к защите. Материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранным специальностям: 3.1.24 – Неврология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика. Высказанные в процессе обсуждения замечания и пожелания учтены при подготовке окончательного варианта диссертации.

Обоснование привлечения второй специальности и второго руководителя диссертационного исследования.

Диссертационная работа Афанасьева Максима Александровича, выполняемая по специальностям 3.1.24 – Неврология, 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика, посвящена изучению клинических особенностей и эффективности профилактической терапии препаратами разных патогенетических групп у пациентов с мигренью, поиск предикторов неэффективности лечения среди показателей психоэмоционального статуса, пищевого поведения и лабораторных маркеров, ассоциированных с механизмами заболевания.

Наибольшая ценность исследования состоит в том, что впервые у пациентов мигренью в периферической крови проведена оценка показателей, ассоциированных с разными звеньями патогенеза мигрени, ранее показавших свое значение в эксперименте. Получено клиническое подтверждение связи прогрессирования мигрени с уровнем CGRP, который имеет ключевое значение в активации тригемино-вазкулярной системы при приступе мигрени. Впервые установлено, что назначение моноклональных антител к CGRP приводит к снижению факторов воспаления (интерлейкина-6, интерлейкина-10, интерлейкина-18) в крови. Впервые установлены лабораторные предикторы неэффективности профилактики мигрени препаратами разной патогенетической направленности – кальцитонин-ген-родственный пептид, интерлейкин-6, а также моноклональными антителами к кальцитонин-ген-родственному пептиду – кальцитонин-ген-родственный пептид и инсулин, которые могут быть использованы в практике.

Обоснованием для привлечения второго руководителя в области клинической лабораторной диагностики д.м.н. Шабалиной Аллы Анатольевны является методологическая сложность проведения твердофазного иммуноферментного анализа для определения уровня многочисленных лабораторных показателей в крови на крупной когорте пациентов. Привлечение второго руководителя в области клинической лабораторной диагностики является необходимым условием методического контроля качества выполнения постановок заявленных лабораторных показателей.

В работе проводилось определение в крови уровня глюкозы, инсулина, С-пептида, лактата, пирувата, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-1-бета, интерлейкина-6, интерлейкина-10, интерлейкина-18, гасдермина D, Каспазы-1, кальцитонин-ген-родственного пептида, фактора роста эндотелия сосудов, трансформирующего фактора роста бета-1, ассоциированных с патогенезом мигрени. Это требовало профессионального подбора и оптимизации методов определения этих параметров, адаптации наборов реагентов и диагностического оборудования, а также оценки правил сбора, обработки, анализа интерпретации данных с точки зрения специалиста лабораторной диагностики.

Определение уровня лабораторных показателей проводилось с применением высокоспециализированного и технически сложного оборудования в отделе клинической лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН под руководством заведующей и ведущего научного сотрудника данной лаборатории д.м.н. Шабалиной Аллы Анатольевны, которая помимо тщательного контроля, оказывала соискателю помощь в интерпретации полученных данных.

Таким образом, учитывая все вышесказанное, данная работа требует привлечения д.м.н. Шабалиной Аллы Анатольевны, принимавшей непосредственное участие на всех

Таким образом, учитывая все вышесказанное, данная работа требует привлечения д.м.н. Шабалиной Аллы Анатольевны, принимавшей непосредственное участие на всех этапах определения уровня лабораторных показателей в крови, второго научного руководителя Афанасьева Максима Александровича в рамках подготовки им диссертационной работы «Частая эпизодическая и хроническая мигрень: клинические особенности и предикторы неэффективного лечения».

Заключение.

Диссертационная работа Афанасьева Максима Александровича «Частая эпизодическая и хроническая мигрень: клинические особенности и предикторы неэффективного лечения» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.24 – Неврология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

Заключение принято на расширенном заседании научных сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го, 6-го неврологических отделений, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, консультативного-диагностического отделения, лаборатории ультразвуковых исследований, лаборатории клинической нейрофизиологии, отдела лучевой диагностики, отдела лабораторной диагностики института клинической и профилактической неврологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» от 24 июня 2024 года.

На заседании присутствовали 33 человека. Результаты голосования: «за» – 33 человека, «против» – нет, «воздержались» – нет.

Протокол № 5 от 24 июня 2024 года.

Председатель заседания:

Заведующая отделением лучевой диагностики,
главный научный сотрудник,
доктор медицинских наук, доцент

Кротенкова М.В.

Подпись заведующей отделением лучевой диагностики
доктора медицинских наук, доцента Кротенковой М.В.

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,
кандидат медицинских наук

Сергеев Д.В.

