

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационного совета ДСУ 208.001.24 созданного на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по диссертационной работе, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01 – 07/061-2025

решение диссертационного совета от 21 мая 2025 г. протокол № 14
О присуждении Ващенко Нине Владимировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертация «Клинико-нейропсихологические аспекты оптимизации терапии мигрени» в виде рукописи по специальности 3.1.24. Неврология принята к защите 16 апреля 2025 г. (протокол № 7/2) диссертационным советом ДСУ 208.001.24, созданным при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2 (Приказ ректора № 1203/Р от 05.10.2022 г.).

Ващенко Нина Владимировна, 1994 года рождения, гражданство Российская Федерация, в 2017 году окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело».

В 2019 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования подготовки кадров высшей квалификации – программы подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 31.06.01. Клиническая медицина. Отчислена из аспирантуры в 2022 году в связи с окончанием обучения. Работает в должности врача-

невролога в обществе с ограниченной ответственностью «Университетская клиника головной боли» с 2020 года по настоящее время.

Диссертация «Клинико-нейропсихологические аспекты оптимизации терапии мигрени», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, выполнена на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

ПАРФЕНОВ ВЛАДИМИР АНАТОЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук (3.1.24. Неврология), профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Официальные оппоненты:

ОСИПОВА ВЕРА ВАЛЕНТИНОВНА – доктор медицинских наук (3.1.24. Неврология), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы, отдел по изучению пароксизмальных состояний и диссомний при пограничных психических расстройствах, ведущий научный сотрудник.

ШАРОВ МИХАИЛ НИКОЛАЕВИЧ – доктор медицинских наук (3.1.24. Неврология), профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский Университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, профессор кафедры.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных

видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» в своем положительном заключении, составленном и подписанном доктором медицинских наук (3.1.24. Неврология), профессором, заведующей кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России Екушевой Евгенией Викторовной, указало, что диссертационная работа Ващенко Нины Владимировны «Клинико-нейропсихологические аспекты оптимизации терапии мигрени» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – поиск клинических предикторов эффективности профилактической терапии CGRP моноклональными антителами у пациентов с мигренью, имеющей существенное значение для неврологии. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, методическому уровню выполненного исследования диссертация полностью соответствует всем критериям и требованиям, изложенным в 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 г. (с изменениями, утвержденными приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Ващенко Нина Владимировна, достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, в том числе 2 научных статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 2 статьи в изданиях, 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.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную индексируемую базу данных Scopus:

1. Ващенко Н.В., Коробкова Д.З., Скоробогатых К.В., Азимова Ю.Э. Клиническая эффективность и безопасность антиCGRP(r) моноклональных антител в реальной клинической практике после трех месяцев терапии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – № 13(6). - С. 62–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-62-66 (ВАК, RSCI, Scopus)
2. Ващенко Н.В., Ужахов А.М., Богородская М.В., Коробкова Д.З., Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В. Полугодовое применение CGRP-моноклональных антител в клинической практике: промежуточный анализ эффективности и безопасности // Медицинский Совет. – 2021. – № 21(1). - С. 64–70. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-21-1-64-70 (ВАК, RSCI, Scopus)

Статьи в научных изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК:

1. Ващенко Н.В. Предикторы эффективности применения эренумаба при хронической мигрени // Consilium Medicum. – 2022. – № 24(2). - С. 104–107. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201548 (ВАК, RSCI)
2. Ващенко Н.В. Применение CGRP-моноклональных антител в клинической практике у пациентов пожилого возраста // Клиническая Геронтология. – 2022. – № 28(5-6). - С. 30–35. DOI: 10.26347/1607-2499202205-06030-035 (ВАК, RSCI).

На автореферат диссертации поступили **отзывы от:** ДОБРЫНИНОЙ ЛАРИСЫ АНАТОЛЬЕВНЫ – доктор медицинских наук (3.1.24. Неврология), главный научный сотрудник Института клинической и практической неврологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; КУЛЕША АЛЕКСЕЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА – доктор медицинских наук (3.1.24. Неврология), профессор, заведующий кафедрой интегративной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ХУТОРОВА ДМИТРИЯ НИКОЛАЕВИЧА – кандидат медицинских наук (3.1.24. Неврология, 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика), врач-невролог отдела клинической неврологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий

Отзывы на автореферат диссертации положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывался тем, что оппоненты являются известными специалистами в области проведенного научного исследования и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых научных журналах.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

выявлены клинические предикторы эффективности профилактической терапии мигрени с применением анти-CGRP моноклонального антитела эренумаб: наличие фото- и фонофобии, и эпизодическое течение мигрени (менее 15 дней с головной болью в месяц);

определены факторы, ассоциированные с недостаточным терапевтическим ответом на профилактическую терапию мигрени с применением анти-CGRP моноклонального антитела эренумаб, включая

выраженную кожную аллодинию, повышенные уровни тревоги и депрессии и недостаточный ответ на профилактическую терапию amitриптилином в анамнезе;

проведен анализ предшествующей профилактической терапии мигрени, показавший, что большинство пациентов ранее не получали адекватного профилактического лечения, что подчеркивает значимость внедрения современных таргетных подходов;

доказана высокая клиническая эффективность применения эренумаба в клинической практике, выражающаяся в достоверном снижении количества дней с головной болью у пациентов с мигренью на протяжении полугода терапии;

разработана шкала прогноза результата лечения моноклональными антителами пациентов с мигренью.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

предложено теоретическое обоснование выявленных предикторов эффективности и неэффективности профилактической терапии мигрени;

получены данные, которые дополняют представления о клинической гетерогенности мигрени, показав, что наличие фото- и фонофобии у пациентов может отражать специфический фенотип заболевания, более чувствительный к терапии CGRP-антителами;

выявлено, что профилактическая терапия мигрени препаратом эренумаб повышает эффективность стандартных средств для купирования мигренозных приступов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработана и внедрена шкала прогноза результата лечения пациентов с мигренью с использованием препаратов группы анти-CGRP моноклональных антител с целью применения более индивидуализированного подхода к терапии;

продемонстрирована эффективность препарата эренумаб для профилактической терапии мигрени в реальной клинической практике на выборке более ста пациентов: эффект терапии нарастал на протяжении всех шести месяцев лечения.

внедрены результаты диссертационного исследования в клиническую практику Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова, педагогический процесс на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

достоверность представленных результатов, научных положений и выводов основана на достаточных по своему объему и уровню репрезентативности данных (в исследование было включено 108 человек с эпизодической и хронической мигренью). Осуществлялось клиническое и неврологическое обследование и опрос пациентов, а также динамическое наблюдение на протяжении 6 месяцев. Диссертационное исследование выполнено на современном научно-методическом уровне: дизайн был подобран в соответствии с задачами исследования (проспективное неинтервенционное продольное наблюдение) с применением валидизированных шкал и опросников: Migraine Disability Assessment (MIDAS), 12-item Allodynia Symptom Checklist (ASC-12), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Теоретическая концепция и идея исследования построены на необходимости внедрения персонифицированного подхода к лечению пациентов с мигренью и опираются на данные мирового опыта по данной проблеме. Концепция исследования основана на тщательном анализе результатов клинических исследований эренумаба и не противоречит имеющемуся на данный момент практическому опыту.

Результаты диссертационного исследования получены с

использованием валидизированных методик обследования пациентов (шкалы MIDAS, HADS, опросник ASC-12) и согласуются с большим количеством проведенных ранее плацебо-контролируемых исследований. Предикторы эффективности профилактической терапии согласуются с имеющимися представлениями о патофизиологии мигрени.

Использовано сравнение авторских данных и данных ранее опубликованных работ, что позволило доказать актуальность и научную новизну исследования; применены современные методики статистического анализа с использованием программного обеспечения Statistica 12. (разработчик: Stat Soft Inc., США).

Для проверки соответствия распределения количественных переменных нормальному закону применялся W-критерий Шапиро-Уилка. Сравнение двух независимых групп осуществлялось с применением t-критерия Стьюдента для нормально распределенных данных и U-критерия Манна-Уитни при отсутствии нормальности. Для зависимых выборок использовался W-критерий Уилкоксона. Анализ изменений количества дней с головной болью между группами выполнялся с использованием дисперсионного анализа для повторных измерений и апостериорного теста Тьюки. Категориальные переменные выражены в абсолютных значениях и процентных долях. Для анализа различий в таблицах сопряженности использовался точный критерий Фишера, так как минимальные ожидаемые частоты во всех случаях составляли менее 10. Оценка динамики результатов опросников осуществлялась с применением дисперсионного анализа Фридмана.

Степень различий оценивалась через вычисление отношения шансов (OR – Odds Ratio) с 95% доверительным интервалом. Для изучения факторов, влияющих на эффективность терапии, а также для построения прогностической модели, применялся многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных на основе критерия Вальда. Адекватность модели оценивалась с использованием критерия Хи-квадрат Вальда, а ее соответствие исходным данным – по критерию Хосмера-Лемешова. Для оценки точности прогноза, а также

определения чувствительности и специфичности модели использовался ROC-анализ. Информативность модели выражена через коэффициент детерминации Нэйджелкера. Порог статистической значимости установлен на уровне $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в: участии в выборе и формулировании темы диссертационного исследования, постановке цели и задач исследования, разработке дизайна исследования и выбора методов статистического анализа. Автором самостоятельно выполнены: сбор анамнестических сведений и неврологический осмотр пациентов с мигренью, введение лекарственного препарата, обработка данных шкал и опросников, оценка дневников головной боли на протяжении всего исследования. Автор лично проводил динамическое наблюдение за пациентами и оценивал эффективность лечения, побочные эффекты на фоне применения препарата, а также вел базу данных и производил статистическую обработку полученных результатов, их анализ и обобщение, формулировал выводы и основные положения, выносимые на защиту.

Автору принадлежит ведущая роль в подготовке публикаций по результатам проведенного исследования и в выступлениях на всероссийских и международных научно-практических конференциях. Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены на XXVII Российской научно-профилактической конференции с международным участием «Медицина Боли - от понимания к действию» (16 сентября 2021 года, Владивосток); Конгрессе Международного общества головной боли и Европейской федерации головной боли (8 сентября 2021 года, онлайн); V Всероссийской (с международным участием) научной конференции молодых ученых «Будущее нейронаук» (7 февраля 2022 года, Казань); Конгрессе Европейской академии неврологии (25 июня 2022 года, Вена); Конгрессе Европейской федерации головной боли (7 декабря 2022 года, Вена); IX конгрессе Европейской академии неврологии (1 июля 2023 года, Будапешт); Международном конгрессе по головной боли (14 сентября 2023 года, Сеул); Конгрессе Европейской федерации головной боли (6 декабря 2023 года,

Барселона).

Диссертационная работа Ващенко Нины Владимировны на тему: «Клинико-нейропсихологические аспекты оптимизации терапии мигрени» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, является законченной научно-квалификационной работой, имеющей важное медико-социальное значение.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью 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 г. (с изменениями, утвержденными приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Ващенко Нина Владимировна, достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссертационного совета были озвучены комментарии и задан ряд вопросов, на которые Ващенко Нина Владимировна дала исчерпывающие ответы.

По результатам защиты диссертации на заседании 21 мая 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи поиска клинических предикторов эффективности профилактической терапии CGRP моноклональными антителами у пациентов с мигренью, имеющей существенное значение для неврологии, присудить Ващенко Нине Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, присутствующих на заседании, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 20 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 15 человек, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Член-корреспондент РАН



М.А. Кинкулькина

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Д.В. Романов

21 мая 2025 г.