ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук, заведующей детским психоневрологическим отделением-2 обособленного структурного подразделения – «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский университет), Артемьевой Светланы Брониславовны, на диссертационную работу Фисенко Дарьи Андреевны «Оценка эффективности генной терапии спинальной мышечной атрофии у детей раннего возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, 3.1.24. Неврология.

Актуальность темы диссертации

Спинальная мышечная атрофия (СМА) является сложной медицинской и социальной проблемой. Это обусловлено несколькими основными причинами. Во-первых, с относительно большой распространенностью СМА в популяции и быстрым прогрессированием болезни с высоким уровнем инвалидизации пациентов вплоть до развития смертельного исхода особенно при раннем дебюте. Во-вторых, до настоящего времени все методы патогенетического лечения не позволяют добиться излечения пациента. В-третьих, у многих пациентов со СМА помимо двигательных нарушений выявляются значимые сопутствующие и коморбидные состояния, что приводит к необходимости привлечения мультидисциплинарной команды. В-четвертых, даже при наличии неонатального скрининга на СМА и раннего старта патогенетической терапии у ряда пациентов, особенно со СМА I типа, могут развиваться значимые двигательные и дыхательные нарушения, что ухудшает прогноз и требует длительного наблюдения и лечения. В-пятых, отсутствуют общепринятые предикторы эффективности патогенетической, в том числе генной, терапии при СМА с дебютом в раннем возрасте.

Изучение влияния генной терапии на изменение течения заболевания и отдаленного прогноза пациентов со СМА за счет модификации двигательных возможностей представляет особый научный интерес.

Все вышеперечисленное свидетельствует о высокой актуальности изучения эффективности генной терапии у детей со СМА в раннем возрасте, что несомненно должно опираться на научно обоснованные данные.

Таким образом, диссертационная работа Фисенко Д.А. является актуальным и инновационным исследованием.

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

Обоснованность и достоверность результатов исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, базируются на достаточном количестве клинического материала (79 пациентов со СМА – 44 ребенка со СМА I типа и 35 детей со СМА на пресимптоматической стадии; 85 детей группы контроля без неврологической патологии), адекватном подборе методов оценки эффективности генной терапии и грамотном дизайне исследования. Пациентам со СМА проводилась оценка неврологического статуса по общепринятой методике. Необходимо подчеркнуть, что, помимо этого, выполнялось тестирование функциональных возможностей пациентов по шкалам (CHOP-INTEND – тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорождённых и HINE-2 – шкала для короткого обследования на основе бальной системы для оценки двигательных функций детей в возрасте 2-24 месяцев) и оценка достижения двигательных навыков в соответствии с нормативами ВОЗ. Также всем пациентам были выполнены электронейромиография (ЭНМГ) при стимуляции локтевого нерва и определение концентрации легких и тяжелых цепей нейрофиламентов (НФ) в сыворотке крови (пг/мл) методом иммуноферментного анализа, что позволяло судить о степени манифестации нейродегенерации при СМА. Статистическая обработка материала проведена

с использованием набора современных методов статистического анализа. Полученные в процессе исследования результаты проанализированы, сопоставлены с данными литературы. Положения, выносимые на защиту аргументированы, обобщены в выводах и полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Практические рекомендации сформулированы с учетом полученных в ходе исследования результатов.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 6 статей, в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Новизна научных положений, выводов и рекомендации, сформулированных в диссертации

В диссертации Д.А. Фисенко подробно описано изменение функциональных двигательных возможностей пациентов со СМА I типа после проведение генной терапии препаратом онасемноген абепарвовек в течение 2-х летнего катамнестического наблюдения. Подчеркнута высокая значимость использования международных шкал — CHOP-INTEND и HINE-2, которые особенно информативны для сравнения динамики двигательных изменений у пациентов раннего возраста. Проведен анализ значимости разных параметров ЭНМГ при стимуляции локтевого нерва для выявления изменений двигательных функций детей со СМА I типа после проведение генной терапии. Показано, что значения амплитуды и площади М-ответа у пациентов со СМА I типа наиболее отличались от нормативных показателей как до лечения, так и при повторных исследованиях в катамнезе. Продемонстрировано, что старт генной терапии у пациентов со СМА на пресимптоматической стадии приводил к формированию основных моторных навыков в соответствие с критериями ВОЗ, то есть у большинства детей двигательное развитие не отставало от здоровых сверстников. Доказано, что у пациентов со СМА при биохимическом исследовании выявлялся повышенный

уровень легких цепей НФ в сыворотке крови, что отмечалось как у детей со СМА I типа с наличием двигательных нарушений, так и у детей на пресимптоматической стадии без клинических проявлений заболевания. Обнаружение этих лабораторных изменений может использоваться как ранний маркер манифестации СМА. Автором показано снижение уровня легких цепей НФ в сыворотке крови после проведения генной терапии, что позволяет рассматривать данную динамику у пациентов со СМА как маркер эффективности лечения. Безусловной заслугой автора является определение прогностических критериев достижения навыков моторного развития у пациентов со СМА I типа – установлено, что при значении амплитуды М-ответа ≥0,95 мВ и оценке по шкале CHOP-INTEND ≥45 баллов перед проведением генной терапии прогнозируется 100% вероятность достижения навыка сидения, что невозможно ни у одного ребенка при естественном течении заболевания.

Практическая значимость работы

В диссертационной работе получены нормативные показатели ЭНМГ (амплитуда, площадь и латентность М-ответа, скорость распространения возбуждения) при тестировании локтевого нерва у детей раннего возраста, что дает возможность сравнивать эти данные с результатами ЭНМГ исследований у детей со СМА и судить о динамике заболевания на фоне патогенетического лечения.

Предложенное автором определение в динамике показателей легких цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у пациентов со СМА позволяет судить об эффективности генной терапии и косвенно отражает замедление или остановку процессов нейродегенерации.

Тестирование по шкале CHOP-INTEND и проведение ЭНМГ-исследования для определения амплитуды М-ответа при стимуляции локтевого нерва всем детям со СМА I типа до инициации генной терапии

позволяет более точно прогнозировать достижение новых двигательных навыков, освоение которых без лечения невозможно.

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения психоневрологии и нейрореабилитации Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (г. Москва), отделения неврологии младшего возраста ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им Е.П. Глинки» Чеченской республики (г. Грозный), отделении неврологии ГБУЗ «Нижегородская областная детская клиническая больница» (г. Нижний Новгород).

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в ежедневной практике педиатров, неврологов и специалистов смежных специальностей.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационная работа состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, глава с изложенными материалами и методами исследования, три главы собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Работа состоит из 197 страниц машинописного текста, в исследовании представлены 32 таблицы и 35 рисунков, которые в полной мере отражают содержание работы. Список литературы состоит из 235 источников, из которых 39 – отечественные и 196 – в зарубежных изданиях.

Материал изложен последовательно и логично. Цель работы сформулирована четко и соотносится с названием диссертации. Поставленные задачи соответствуют цели исследования.

В разделе «Введение» показана актуальность проводимого исследования, сформулированы цели, задачи, определена научная новизна и практическая значимость работы. В обзоре литературы содержится подробный анализ литературных данных по изложенной проблеме. В главе «Материалы и методы исследования» приводится общая характеристика

обследованных пациентов по СМА и детей из группы контроля без неврологической патологии, указываются критерии включения и исключения из исследования. Представляются методики оценки функциональных двигательных возможностей пациентов со СМА, а также инструментальные (электронейромиография) и лабораторные (иммуноферментный анализ для определения концентрации легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови) методы, примененные в диссертационном исследовании. Детально описываются методы статистического анализа, использованные для обработки полученных данных. Методы статистического анализа соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Глава, посвященная группе контроля, описывает клинические, инструментальные и лабораторные характеристики детей раннего возраста без неврологической патологии. Две следующие главы посвящены комплексной клинической оценке эффективности генной терапии у пациентов СМА I типа и со СМА на пресимптоматической стадии. Также в этих главах представлены данные по изучению динамики ЭНМГ-параметров и уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у пациентов со СМА на фоне генной терапии при 2-х летнем катамнестическом наблюдении.

В заключении автором отражены содержание и итоги работы, результаты исследования сопоставлены с данными литературы. Сформулированные выводы и практические рекомендации обоснованы, логично следуют из полученных автором результатов и соответствуют поставленным цели и задачам.

Диссертационная работа Д.А. Фисенко оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатской диссертации. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Текст автореферата полностью соответствует тексту диссертационной

работы и написан в соответствии с требованиями ВАК.

В ходе анализа диссертационной работы возникли следующие вопросы, не влияющее на высокое качество исследования:

1. Как вы считаете, достигнутые двигательные возможности у пациентов со СМА I типа к концу 2-х летнего периода наблюдения после генной терапии являются их максимумом или в дальнейшем может отмечаться еще большее улучшение?

2. По вашему мнению, у пациентов со СМА, получивших генную терапию на пресимптоматической стадии возможно ли в дальнейшем появление симптомов заболевания?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Фисенко Дарьи Андреевны «Оценка эффективности генной терапии спинальной мышечной атрофии у детей раннего возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.24. Неврология, выполненная под руководством д.м.н., профессора Кузенковой Людмилы Михайловны и д.м.н., Куренкова Алексея Львовича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача педиатрии и неврологии по установлению предикторов эффективности и мониторированию генной терапии у пациентов со спинальной мышечной атрофией I типа и со спинальной мышечной атрофией на пресимтоматической стадии.

Диссертационная работа Фисенко Д.А. по своей актуальности и научно-практической значимости полностью соответствует квалификационным требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Фисенко Дарья Андреевна, заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент:

кандидат медицинских наук (14.00.13. Нервные болезни), заведующая детским психоневрологическим отделением-2 обособленного структурного подразделения – «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский университет)

_____Артемьева Светлана Брониславовна

Подпись к.м.н. Артемьевой С.Б. заверяю:

Ученый секретарь Пироговского университета _____ Демина Ольга Михайловна

22 июля 2025 г.

Обособленное структурное подразделение – «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский университет)
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2
Телефон: +7 (495) 109-60-03
E-mail: doc@pedklin.ru
Официальный сайт: https://pedklin.ru