ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделом педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Дегтяревой Анны Владимировны, 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 исследования

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) – это нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующей атрофией мышц вследствие дегенерации альфа-мотонейронов в передних рогах спинного мозга. Болезнь имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и обусловлена мутацией в гене SMN1. Клинически данное заболевание проявляется симметричной прогрессирующей мышечной слабостью, атрофией мышц, нарушением двигательных функций, расстройством дыхания и глотания. СМА уменьшает продолжительность жизни и ухудшает ее качество, приводит к тяжелой инвалидизации и полной зависимости от членов семьи, осуществляющих уход. В случае естественного течения заболевания без использования специального оборудования для дыхания и кормления, 50 % детей со СМА не доживают до двух лет. Частыми осложнениями заболевания являются хронические респираторные инфекции, связанные с нарушением вентиляции легких и аспирационным синдромом, нарушение питания, кифосколиоз, контрактуры суставов, что обуславливает частые госпитализации и смерть ребенка. На всех этапах медицинского сопровождения пациенту со СМА требуется целый комплекс лечебных, реабилитационных и паллиативных

мероприятий, что накладывает тяжелое материальное бремя как на семью больного ребенка, так и на государство в целом.

В последние годы было разработано несколько вариантов патогенетического лечения СМА, в том числе и генная терапия. Появление генной терапии значительно изменило прогнозы пациентов со СМА. Раннее назначение лечения увеличивает продолжительность жизни, способствует формированию новых двигательных навыков, предотвращает развитие таких тяжелых и необратимых осложнений болезни, как дисфагия и дыхательная недостаточность, улучшает качество жизни пациентов, что в конечном итоге приводит к существенному снижению материальных затрат на лечение и реабилитацию больных со СМА.

Однако остается ряд актуальных вопросов, которые требуют дальнейшего изучения, и оценка эффективности патогенетической терапии при СМА – один из них. Использование до настоящего времени шкал оценки двигательного развития для определения характера динамики моторных функций у больных со СМА характеризуется субъективизмом оценки результатов вследствие различий в квалификации врачей. Поэтому в последние годы в зарубежной и отечественной литературе активно дискутируется вопросы выбора потенциальных биомаркеров заболевания, определение которых объективизировало бы оценку динамики состояния пациентов на фоне патогенетической терапии. Определение показателей электронейромиографии (ЭНМГ), в частности регистрация М-ответа с дистальных мышц конечностей и определение уровней цепей белков нейрофиламентов (НФ) в сыворотке крови и ликворе рассматриваются как потенциальные биомаркеры тяжести течения СМА, а также ответа на патогенетическое лечение. Однако изучение и валидация данных методик ограничивается небольшим количеством пациентов, пролеченных с применением генной терапии как за рубежом, так и в нашей стране.

Установление оптимальных сроков инициации генной терапии, определение прогностических моделей ответа на лечение, а также определение

объективных маркеров его эффективности - актуальная задача современной педиатрии и детской неврологии.

Таким образом, комплексный клинико-инструментальный анализ состояния пациентов со СМА как до, так и на фоне патогенетического лечения, является крайне важным для оценки течения заболевания, эффективности использованной терапии и прогнозирования отдаленных исходов.

С учетом вышеизложенного, диссертационное исследование, проведенное Фисенко Д.А., является новаторским по данному направлению, актуальность и научно-практическая значимость которого не вызывает сомнений.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

Необходимо отметить высокий методический уровень диссертационного исследования Фисенко Д.А.

Достоверность результатов диссертации определяется репрезентативностью выборки пациентов, подтверждается достаточным объемом полученных данных. Используемые статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных данных. Грамотное применение статистических методов обработки данных дало возможность установить, что показатели ЭНМГ: амплитуда, латентность, площадь М-ответа и СРВ у детей со СМА I типа достоверно отличаются от показателей пациентов со СМА на пресимптоматической стадии и детей без неврологической патологии, а снижение значений амплитуды и площади М-ответа у пациентов со СМА I типа свидетельствуют о поражении альфа-мотонейронов спинного мозга. Важным результатом исследования стало установление взаимосвязи между возможностью формирования навыка сидения, показателями ЭНМГ и оценкой по шкале CHOP-INTEND у детей со СМА до лечения, что следует трактовать как прогностический маркер эффективности генной терапии.

Результаты диссертационной работы Фисенко Д.А. используются в лечебно-диагностическом процессе отделения психоневрологии и нейрореабилитации

Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей Минздрава России, ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им Е.П. Глинки», отделении неврологии младшего возраста, Чеченская республика, г. Грозный; Государственном бюджетном учреждении здравоохранения (ГБУЗ НО) "Нижегородская областная детская клиническая больница", отделении неврологии, г. Нижний Новгород.

По результатам исследования опубликовано 8 научных работ в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов исследовательской диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата наук.

Новизна научных положений, выводов и рекомендации

Фисенко Д.А. впервые в РФ исследовала когорту пациентов со СМА после применения генной терапии с 2-летнем периодом наблюдения, детям проводилась комплексная клинико-лабораторная оценка с использованием шкал двигательного развития, оценкой ЭНМГ-показателей и уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови. Необходимо подчеркнуть, что проведенное исследование представляет собой наиболее крупный массив данных из одного Центра, продолжительностью до 24 месяцев наблюдения в катамнезе пациентов со СМА после проведения генной терапии.

У 85 детей без неврологической патологии в возрасте 0-31 дня, 1-6 месяцев, 7-12 месяцев, 13-24 месяца жизни впервые в РФ были определены нормативные показатели амплитуды, площади и латентности М-ответа, скорости распространения возбуждения при ЭНМГ исследовании локтевого нерва. Также Фисенко Д.А. было установлено, что уровни легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей в возрасте от 0 до 24 месяцев без неврологической патологии имеют широкий разброс, не подчиняются нормальному распределению и не коррелируют с возрастом детей.

Автор впервые в РФ доказал, что генная терапия модифицирует течение СМА: пациенты на пресимптоматической стадии заболевания развиваются в соответствии с нормативами ВОЗ, а дети со СМА I типа приобретают моторные

навыки, достижение которых было бы невозможно без применения патогенетического лечения.

Фисенко Д.А. впервые в РФ было показано, что значение амплитуды М-ответа и оценка по шкале CHOP-INTEND перед проведением генной терапии у пациентов со СМА I типа определяют вероятность достижения навыка сидения, а также автором было установлено, что повышение уровней легких цепей НФ в сыворотке крови является ранним маркером манифестации заболевания, а их снижение и сохранение на стабильном уровне после применения генной терапии свидетельствует о замедлении процессов нейродегенерации.

Практическая значимость работы

Полученные Фисенко Д.А. нормативные показатели ЭНМГ дают возможность проводить сравнительный анализ этих данных с результатами ЭНМГ исследований у детей с различными нервно-мышечными заболеваниями, а снижение значений амплитуды и площади М-ответа у пациентов со СМА I типа свидетельствуют о поражении альфа-мотонейронов спинного мозга. Выполненные в реальной клинической практике ЭНМГ исследование и оценка по шкале CHOP-INTEND у пациента со СМА до проведения генной терапии позволяет формировать прогноз достижения навыков моторного развития на фоне генной терапии.

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

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационная работа построена по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 3 главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа изложена на 197 страницах машинописного текста, написана грамотным научным языком, подробно иллюстрирована с помощью 32 таблиц и 35 рисунков.

Во введении обоснованы актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены новизна, научно-практическая значимость и положения, выносимые на защиту, обозначен личный вклад автора в диссертационное исследование. Библиографический список представлен 235 источниками, из которых 39 отечественных и 196 зарубежных.

Первая глава, содержащая обзор литературы, включает в себя подразделы, посвященные этиологии, патогенезу, истории изучения СМА. Кроме того, автором представлен детальный анализ современных и инновационных методов диагностики СМА, в полном объеме дана характеристика клинических симптомов заболевания, описаны основные клинические исследования применения патогенетической терапии у детей с различными типами СМА, а также представлен детальный анализ перспективных методов контроля динамики заболевания на фоне терапии.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования, содержит дизайн исследования с подробным описанием всех его этапов.

В третьей главе представлена клиническая, инструментальная и лабораторная оценка 85 детей без неврологической патологии в возрасте от 0 до 24 месяцев жизни. У всех детей проводилось исследование соматического и неврологического статусов, выполнялась ЭНМГ и определялись уровни легких и тяжелых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови. Были получены нормативные показатели ЭНМГ у детей раннего возраста, а также установлено, что показатели уровней НФ в сыворотке крови имеют широкий разброс, не подчиняются нормальному распределению и не коррелируют с возрастом детей.

Четвертая глава включает в себя описание клинических, инструментальных и лабораторных исследований 79 пациентов со СМА. Особый интерес представляют результаты обследования 44 детей с развернутой стадией СМА и 35 пациентов с пресимптоматической стадией заболевания. Дети наблюдались в динамике, до и после проведения генной терапии до достижения возраста 24 месяца.

У всех пациентов со СМА исследовался соматический и неврологический статусы, анализировались основные этапы двигательного развития в соответствии с рекомендациями ВОЗ, оценивались моторные функции с применением шкал двигательного развития, выполнялась ЭНМГ, а также определялись уровни легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови; оценка осуществлялась до инициации генной терапии и через 6, 12,18 и 24 месяца после ее проведения.

Результаты исследования показали, что применение генной терапии у пациентов с развернутой клинической картиной заболевания (СМА I типа) существенно модифицировало течение заболевания и значимо улучшило двигательное развитие детей по сравнению с естественной историей развития СМА с дебютом в раннем возрасте, а у большинства пациентов со СМА на пресимптоматической стадии использование генной терапии привело к достижению основных этапов двигательного развития в соответствии с нормативами ВОЗ.

У пациентов со СМА I типа, начавших лечение при наличии клинических симптомов заболевания, отмечалось значимое снижение амплитуды М-ответа как до терапии, так и в течение 2-х летнего наблюдения после старта лечения, однако было установлено, что имело место достоверное увеличение данного показателя с возрастном. Также автором было установлено, что двигательное развитие детей со СМА I типа достоверно улучшалось.

Пятая глава диссертации посвящена сравнительной оценке клинических, инструментальных, биохимических показателей детей без неврологической патологии и пациентов со СМА.

В заключении автором отражены содержание и итоги работы. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, вытекают из результатов работы, обоснованы и представляют интерес для теоретической и практической медицины.

Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатской диссертации. Принципиальных замечаний теоретического и практического характера по диссертации нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Основные положения диссертации полностью отражены в автореферате, который написан в соответствии с требованиями ВАК. Необходимо отметить, что текст автореферата соответствует тексту диссертации.

В процессе рецензирования возникли следующие вопросы:

1. Почему по вашему мнению определенные вами показатели ЭНМГ в группе сравнения можно считать нормативными?
2. Может ли кто-то из детей группы сравнения, рожденных до РНС на СМА (до 1 января 2023г) развить данное заболевание?
3. При установлении предикторов эффективности генной терапии у детей со СМА проводился ли вами регрессионный анализ с построением ROC-кривой?

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 специальности Педиатрия – 3.1.21. и Неврология 3.1.24., выполненная под руководством д.м.н., профессора Кузенковой Л.М. и д.м.н. Куренкова А.Л., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача оценки эффективности генной терапии у детей раннего возраста со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов 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, 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук (14.00.09. Педиатрия), профессор, заведующая отделом педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
_____ Дегтярева А.В.

Подпись д.м.н., профессора Дегтяревой А.В. заверяю:
ученый секретарь организации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н., доцент
_____ Павлович С.В.

30.04.2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: +7(495) 531 44 44
E-mail: secretariat@oparina4.ru
Официальный сайт: https://ncagp.ru