МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»

197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел./факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

01.07.2025 № 02-05-8542/25
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

_____ А.О. Конради

«01» июля 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Фисенко Дарьи Андреевны «Оценка эффективности генной терапии спинальной мышечной атрофии у детей раннего возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.24. Неврология

Актуальность темы исследования

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) – тяжелое аутосомно-рецессивное прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, характеризующееся развитием вялых параличей и мышечных атрофий вследствие дегенерации α-мотонейронов передних рогов спинного мозга. При дебюте заболевания в раннем детском возрасте развивается тяжелая инвалидизация и

летальный исход в первые 2 года жизни. В последние годы были разработаны несколько патогенетических методов лечения, в том числе генная терапия, применение которых значительно улучшает двигательные возможности и качество жизни пациентов. Однако объективная оценка эффективности терапии детей со СМА по-прежнему остается до конца нерешенной задачей. Это связано с субъективностью имеющихся в настоящее время оценочных подходов. В первую очередь это касается различных шкал для тестирования детей со СМА, которые адаптированы к определенному возрасту ребенка или его функциональным возможностям. После применения патогенетического лечения улучшение двигательных функций у детей со СМА трудно однозначно оценить по стандартным шкалам и требуется более универсальный инструмент для точной оценки неврологического статуса ребенка по мере увеличения его возраста.

В настоящее время особое внимание уделяется разработке и определению валидности предикторов эффективности имеющихся терапевтических подходов при СМА, так как создание такого скринингового подхода и внедрение его для массового тестирования пациентов, позволит не только выявлять на ранней стадии когорты пациентов наиболее чувствительные к тому или другому методу лечения, так и прогнозировать отдаленные результаты.

Регистрация М-ответа с дистальных мышц конечностей при проведении электронейромиографии (ЭНМГ) и определение уровней легких и тяжелых цепей нейрофиламентов (НФ) чаще других рассматриваются в зарубежной литературе как потенциальные биомаркеры при СМА, но их использование пока ограничено исследовательскими задачами.

Таким образом, все вышеизложенное обуславливает актуальность, научную и практическую значимость диссертационного исследования, проведенного Фисенко Д.А. по оценке эффективности генной терапии у детей раннего возраста со СМА.

Научная новизна и значимость результатов диссертации для развития отрасли

Автором впервые определены нормативные параметры ЭНМГ при тестировании локтевого нерва и уровни легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови у детей без неврологической патологии в возрасте от 0 до 31-го дня жизни, 1-6 месяцев, 7-12 месяцев, 13-24 месяца, что позволило провести сравнение с данными полученными у пациентов со СМА I типа и СМА на пресимптоматической стадии до и после применения генной терапии при катамнестическом 2-х летнем наблюдении.

В работе впервые было показано, что амплитуда и площадь М-ответа, значимо сниженные у пациентов со СМА I типа до лечения, достоверно увеличивались после старта генной терапии и, поэтому, являются чувствительным инструментом оценки двигательных нарушений и могут быть использованы в условиях рутинного диагностического тестирования и динамического наблюдения за детьми раннего возраста. Более того, в работе наглядно продемонстрировано, что значение амплитуды М-ответа, определенное у детей со СМА I типа до лечения, является прогностическим критерием достижения такого навыка моторного развития как самостоятельное сидение, которое никогда не формируется при естественном течении этого заболевания.

В рамках исследования доказано, что старт генной терапии на пресимптоматической стадии позволяет детям со СМА развиваться в рамках нормального моторного развития в соответствии с критериями ВОЗ, что было подтверждено быстрым достижением максимальных оценок по шкале CHOP-INTEND, шкале HINE и нормальными показателями ЭНМГ, полученными на всем протяжении исследования.

Автором на основании определения уровней легких цепей НФ в сыворотке крови у пациентов со СМА впервые было показано, что имеет место достоверное

повышение уровней легких цепей НФ как у детей со СМА I типа, когда клиническая картина заболевания уже очевидна, так и у детей со СМА на пресимптоматической стадии, что может быть использовано как ранний маркер манифестации СМА. Фисенко Д.А. также было обнаружено, что после проведения генной терапии у пациентов со СМА при оценке в динамике отмечается снижение уровней легких цепей НФ в сыворотке крови, что следует рассматривать как маркер эффективности лечения.

Фисенко Д.А. на основании клинической и инструментальной диагностики детей со СМА I типа перед проведением генной терапии и динамического 2-х летнего наблюдения впервые были предложены прогностические критерии достижения навыков моторного развития, что значительно облегчает оценку и мониторирование формирования новых двигательных возможностей пациентов.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования Фисенко Д.А. могут использоваться в практическом здравоохранении, что оптимизирует прогнозирование исходов патогенетического лечения у пациентов со СМА, динамическую оценку состояния периферического нейромоторного аппарата и мониторинг течения заболевания.

Достоверность полученных результатов

Диссертационная работа Фисенко Д.А. представляет собой исследование с грамотно составленным дизайном на основании поставленной цели и сформулированных задач. Полученные в работе результаты, сформулированные выводы и практические рекомендации полностью соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Достоверность результатов диссертации определяется репрезентативностью выборки (n=164), из них 79 пациентов со СМА (основная группа) и 85 детей без неврологической патологии (контрольная группа), достаточным объемом полученных данных – у пациентов со СМА проводилась оценка по шкалам

двигательных навыков (HINE-2, CHOP-INTEND) и этапам моторного развития по нормативам ВОЗ, определение параметров ЭНМГ при стимуляции локтевого нерва и уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови до и после проведения генной терапии в течение 2-х летнего периода наблюдения; у детей группы контроля выполнялась оценка достижения этапов моторного развития по нормативам ВОЗ, определение параметров ЭНМГ при стимуляции локтевого нерва и уровней легких и тяжелых цепей НФ в сыворотке крови в возрасте от 0 до 31-го дня жизни, 1-6 месяцев, 7-12 месяцев, 13-24 месяца.

Применяемые в ходе работы статистические методы адекватны поставленным задачам. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик - ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла

(при неравных дисперсиях). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. В связи с тем, что значения большинства показателей не подчинялись нормальному распределению, направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент корреляции интерпретировался по шкале Чеддока: 0,1-0,3 – слабый; 0,3-0,5 – умеренный; 0,5-0,7 – заметный; более 0,7 – высокий. Степень достоверности (p) при всех вычислениях устанавливалась на уровне 0,05 и ниже. Результаты исследования, полученные автором, детально проанализированы; выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных результатов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Примененный в ходе диссертационной работы Фисенко Дарьи Андреевны комплексный подход к оценке двигательных возможностей детей без неврологической патологии в возрасте от 0 до 2-х лет и пациентов со СМА на фоне генной терапии в течение 2-х летнего катамнестического наблюдения, а также полученные в результате работы выводы, практические рекомендации, прогностические критерии могут быть использованы в практической работе лечебных учреждений врачами-педиатрами, неврологами, а также специалистами смежных специальностей.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по представленному диссертационному исследованию нет.

В качестве научной дискуссии предлагается вопрос к автору:

Должна ли быть долгосрочная программа наблюдения пациента после применения генной терапии спинальной мышечной атрофии? Какова, по Вашему мнению, должна быть кратность и длительность наблюдения пациентов?

Заключение

Диссертация 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 Л.М. и д.м.н., Куренкова А.Л., является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи по определению критериев эффективности генной терапии пациентов со спинальной мышечной атрофией СМА I типа и пациентов на пресимптоматической стадии заболевания, что является значимым для педиатрии и неврологии.

Диссертационная работа Фисенко Д.А. 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 и 3.1.24. Неврология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Фисенко Дарьи Андреевны обсужден и одобрен на совместном заседании Института

перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им В.А.Алмазова», кафедры перинатологии и педиатрии Факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им В.А.Алмазова», кафедры неврологии с клиникой Лечебного факультета И ФГБУ «НМИЦ им В.А.Алмазова», протокол № 8 от 27 июня 2025 г.

Директор Института перинатологии и педиатрии,
Заведующий кафедрой перинатологии и педиатрии
Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент Первунина Татьяна Михайловна

Заведующий кафедрой неврологии с клиникой
Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор Алексеева Татьяна Михайловна

Подписи д.м.н., доцента Первуниной Т.М. и
д.м.н., профессора Алексеевой Т.М. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова»
Доктор медицинских наук, профессор А.О.Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 Телефон: +7 (812) 702-37-30

E-mail: fmrc@almazovcentre.ru Официальный сайт: https://www.almazovcentre.ru