ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
21.1.026.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 28.08.2025 г № 36

О присуждении Фисенко Дарье Андреевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Оценка эффективности генной терапии спинальной мышечной атрофии у детей раннего возраста» по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.1.24. Неврология принята к защите 26 июня 2025 года, протокол № 33 диссертационным советом 21.1.026.01, созданным на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, создан в соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1695/нк от 07.12.2022, частичное изменение состава в соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1102/нк от 19.11.2024).

Соискатель Фисенко Дарья Андреевна, 26 марта 1996 года рождения, в 2020 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Факультет фундаментальной медицины, по специальности «Лечебное дело». С 2022 года по настоящее время обучается в аспирантуре в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности

«Педиатрия».

Диссертация выполнена в отделении психоневрологии и нейрореабилитации Центра детской психоневрологии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители - доктор медицинских наук, профессор, Кузенкова Людмила Михайловна, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центр детской психоневрологии, начальник; доктор медицинских наук, Куренков Алексей Львович, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория нервных болезней, заведующий.

Официальные оппоненты:

1. Дегтярева Анна Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел педиатрии, заведующая;

2. Артемьева Светлана Брониславовна - кандидат медицинских наук, обособленное структурное подразделение – «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский университет), детское психоневрологическое отделение-2, заведующая;

дали положительные отзывы на диссертацию. Отзывы замечаний не содержат, оба отзыва содержат вопросы.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном заключении, подписанном Первуниной Татьяной Михайловной, доктором медицинских наук, доцентом, директором Института перинатологии и педиатрии, заведующей кафедрой перинатологии и педиатрии Института медицинского образования; Алексеевой Татьяной Михайловной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой неврологии с клиникой Института медицинского образования, указала, что диссертация Фисенко Дарьи Андреевны 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. Отзыв содержит вопрос и не содержит замечаний.

Соискатель имеет 14 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 8 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6 работ.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В статье «Нормативные показатели стимуляционной электромиографии у детей раннего возраста» (Фисенко Д.А., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М. и др. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. – 2023. – Т. 4(4). – С. 193-199) впервые в мире представлены нормативные показатели стЭМГ в когорте детей раннего возраста без неврологической патологии. Авторский вклад – 90%. В статье «Динамика показателей стимуляционной электромиографии у пациентов со спинальной мышечной атрофией раннего возраста на фоне генной терапии» (Фисенко Д.А., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М. и др. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2024. – Т.5(4). – С. 192-200) установлено, что параметры ЭНМГ (такие как амплитуда и площадь М-ответа) коррелируют со степенью нейродегенеративных процессов при СМА, а также с тяжестью клинических

проявлений заболевания. Авторский вклад – 87%. В статье «Эффективность генной терапии препаратом онасемноген абепарвовек у пациентов со спинальной мышечной атрофией раннего возраста» (Фисенко Д.А., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М. и др. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2025. – Т. 6(1). – С. 13–25) выявлено, что применение генной терапии у пациентов с СМА в значительной степени улучшает прогноз заболевания по сравнению с наивными пациентами. Авторский вклад – 88%. В статье «Динамика уровней лёгких и тяжёлых цепей нейрофиламентов в сыворотке крови детей со спинальной мышечной атрофией на фоне применения генной терапии» (Фисенко Д.А., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л. и др. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2025. Т. 6(1). – С. 26–36) показано, что определение сывороточных уровней лёгких и тяжёлых цепей НФ у пациентов с СМА до и после проведения генной терапии препаратом онасемноген абепарвовек может применяться в рутинной клинической практике в качестве маркера тяжести течения заболевания, а также эффективности лечения. Авторский вклад – 91%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

– д.м.н., заведующей отделением нейрофизиологии ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная детская клиническая больница», профессора кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Карпович Е.И.; к.м.н., доцента, главного внештатного детского специалиста невролога Министерства здравоохранения Астраханской области и ЮФО, заведующей кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Цоцонава Ж.М.

Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их клиническим опытом и компетентностью в области педиатрии и неврологии, в частности в изучении спинальной мышечной атрофии у детей раннего возраста, а также наличием печатных работ по данной тематике. Выбор ведущей организации обосновывается наличием кафедры перинатологии и педиатрии, а также

кафедры неврологии с клиникой. Клиницисты данных профилей специализируются на лечении орфанных болезней и имеют печатные работы по изучению терапии и диагностики спинальной мышечной атрофии. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: http://www.nczd.ru.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны лабораторные и инструментальные методы обследования и ведения детей со спинальной мышечной атрофией (СМА) как до, так и после проведения генной терапии;

предложен новый подход к оценке эффективности генной терапии и прогноза течения заболевания у детей раннего возраста со СМА, основанный на определении сывороточного уровня легких и тяжелых цепей нейрофиламентов, а также на проведении электронейромиографии (ЭНМГ);

доказана высокая вероятность повышения уровней легких цепей нейрофиламентов в сыворотке крови у детей раннего возраста со СМА, что является ранним маркером манифестации заболевания, а снижение уровней нейрофиламентов и сохранение их на стабильном уровне после применения генной терапии свидетельствует о замедлении процессов нейродегенерации;

введено в практику определение методами ИФА уровней легких и тяжелых цепей нейрофиламентов и обязательное проведение ЭНМГ-исследования у детей раннего возраста со СМА – как до, так и после проведения генной терапии при катамнестическом наблюдении.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана высокая степень результативности при проведении ЭНМГ-исследования (такие показатели как амплитуда, латентность, площадь М-ответа и СРВ) и определении уровней легких/тяжелых цепей нейрофиламентов у детей раннего возраста со СМА для оценки эффективности проведенной генной терапии. Показано, что сочетанное проведение ЭНМГ-исследования и оценка по шкале CHOP-INTEND до лечения могут использоваться в рутинной клинической

практике для формирования прогноза достижения навыков моторного развития на фоне генной терапии;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс библиографических, лабораторных, инструментальных, клинических, аналитических и математико-статистических методов;

изложены наблюдения о замедлении/прекращении прогрессирования заболевания у детей с ранним дебютом СМА, а также отсутствие манифестации болезни у детей на пресимптоматической стадии СМА при своевременной инициации терапии, что свидетельствует о высокой эффективности проводимого лечения;

раскрыты проблемы, ограничивающие определение степени тяжести СМА у детей раннего возраста, такие как изолированная оценка по шкалам моторного развития, носящая, как правило, субъективный характер, что в значительной степени затрудняет объективное оценивание эффективности лечения;

изучены тенденции эффективности генной терапии у пациентов со СМА с ранним дебютом заболевания в зависимости от срока манифестации, а также у детей на пресимптоматической стадии СМА;

проведена модернизация диагностических и терапевтических подходов у детей раннего возраста со СМА – I типа и пресимптоматической стадии заболевания.

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

разработаны рекомендации по ведению детей со СМА **и внедрены** в клиническую практику в отделение неврологии младшего возраста ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им Е.П. Глинки», Чеченская республика; отделение неврологии ГБУЗ НО "Нижегородская областная детская клиническая больница", г. Нижний Новгород; отделение психоневрологии и нейрореабилитации Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, г. Москва;

определены перспективы практического применения определения сывороточных уровней легких/тяжелых цепей нейрофиламентов, а также проведения ЭНМГ-исследования у детей раннего возраста со СМА;

создан комплексный подход к диагностике и лечению СМА у детей раннего возраста;

представлены предложения и рекомендации по дальнейшему совершенствованию медицинской помощи детям со СМА с ранним дебютом заболевания, а также пациентам на пресимптоматической стадии СМА.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Исследование базируется на современных представлениях о патогенезе, клинической картине и современных терапевтических методов терапии и ведения пациентов со СМА на основе анализа отечественных и зарубежных источников. 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;

теория проведенного исследования основана на проверенных данных, демонстрирующих целесообразность проведения ЭНМГ-исследования и определение легких/тяжелых цепей нейрофиламентов у детей раннего возраста с нервно-мышечными заболеваниями, представленных в международной и отечественной литературе;

идея оптимизации проведения представленных в диссертационной работе лабораторных и инструментальных исследований по диагностике и оценке эффективности терапии СМА у детей раннего возраста **базируется** на алгоритмах лечения пациентов в мировой клинической практике и минимизации проведения инвазивных методов обследования; проведенное исследование показывает эффективность менее травматичных методов, таких как ЭНМГ и определение уровней нейрофиламентов в сыворотке крови вместо ликвора;

использованы представленные ранее данные отечественной и международной литературы о генетической структуре заболевания, а также

клинический опыт зарубежных специалистов в отношении терапии и ведения пациентов со СМА;

установлено совпадение результатов, представленных в данном исследовании, и независимой международной литературы об информативности проведения ЭНМГ-исследования и определения уровней нейрофиламентов у детей со СМА. Однако в данной работе лабораторные и инструментальные обследования были выполнены у наиболее крупной когорты пациентов со СМА после применения генной терапии при 2-летнем катамнестическом наблюдении;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с применением программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Статистический анализ включал в себя проверку на предмет соответствия нормального распределения количественных данных, описательные статистики, сравнение показателей, оценку статистической значимости, корреляционный анализ, оценку чувствительности и специфичности. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи регрессионного анализа. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в выполнении автором всех этапов работы лично - изучение мировых и отечественных источников литературы, формирование базы данных детей раннего возраста со СМА, оценка лабораторных и инструментальных показателей пациентов как до проведения генной терапии, так и в катамнестическом наблюдении в течение 2-х лет исследования, самостоятельное проведение ЭНМГ-исследования, определение уровней сывороточных тяжелых и легких цепей НФ в лабораторных условиях. Также проведен статистический анализ и интерпретация полученных в ходе работы данных.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний. Соискатель Фисенко Дарья Андреевна аргументированно ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 28.08.2025 года диссертационный совет принял решение, за новое решение актуальной научной задачи по совершенствованию медицинской помощи с применением инновационных и современных методов диагностики и оценки эффективности лечения у детей раннего возраста со СМА, играющей значительную роль в развитии отечественной педиатрии и неврологии, присудить Фисенко Дарье Андреевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 8 докторов наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, 3 докторов наук по специальности 3.1.24. Неврология, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за 24, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета Зоркин Сергей Николаевич

Ученый секретарь
диссертационного совета Винярская Ирина Валериевна

"29" августа 2025 г.