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 08.10.2024 г № 40

О присуждении Осиповой Лилии Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Динамика клинических проявлений мукополисахаридозов у детей на фоне ферментозаместительной терапии и при естественном течении заболевания» по специальности 3.1.21. Педиатрия принята к защите 31 июля 2024 г., протокол № 31, 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 № 574/нк от 11.06.2024).

Соискатель Осипова Лилия Александровна, 25 октября 1985 года рождения, в 2009 г. с отличием окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Педиатрия». В 2017 году закончила обучение в аспирантуре федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия», работает

младшим научным сотрудником лаборатории нервных болезней Центра детской психоневрологии, врачом-неврологом консультативно-диагностического центра ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

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

Научный руководитель – 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; отделение психоневрологии и нейрореабилитации, заведующая.

Официальные оппоненты:

1. Михайлова Светлана Витальевна – доктор медицинских наук, Российская детская клиническая больница – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение медицинской генетики, заведующая;
2. Бучинская Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)», консультативное отделение, врач-генетик;

дали положительные отзывы на диссертацию. Отзыв д.м.н. Михайловой С.В. содержит 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, директором Института перинатологии и педиатрии, указала, что диссертация Осиповой Л.А. представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой отражено решение актуальной научной задачи, имеющее существенное значение для педиатрии; определена результативность и безопасность ферментозаместительной терапии у детей с различными типами мукополисахаридозов, а также резистентное к данной терапии естественное течение нейродегенеративного процесса у детей с нейронопатическими мукополисахаридозами. Отзыв не содержит замечаний и вопросов.

Соискатель имеет 24 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 22 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 8 работ.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В статьях «Эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов: одноцентровое когортное исследование» (Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С. и др. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(1):76-84), «Влияние ферментозаместительной терапии на обструкцию верхних дыхательных путей у детей с мукополисахаридозами: ретроспективное когортное исследование» (Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С. и др. Педиатрическая фармакология. 2018;15(2):135-140), «Синдром запястного канала у детей с мукополисахаридозами на фоне ферментозаместительной терапии: динамика клинических проявлений и электромиографических показателей» (Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л. и др. Российский педиатрический журнал. 2018;21(3):152-156) описана безопасность ферментозаместительной терапии, а также динамика соматических (лабораторных и инструментальных) и нейрофизиологических показателей у детей с мукополисахаридозами на фоне её проведения. Авторский вклад 90%. В статье «Естественное течение

нейронопатической формы мукополисахаридоза II типа (синдрома Хантера) у детей: наблюдательное когортное исследование» (Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2023;4(2):74-83) описаны клинические проявления естественного течения нейронопатической формы синдрома Хантера. Авторский вклад 90%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- д.м.н., профессора, заведующей кафедрой медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России Максимовой Ю.В.; к.м.н., доцента кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России Невмержицкой К.С. Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их научными интересами и достижениями в области педиатрии, неврологии и генетики, а также наличием публикаций по теме диссертации. Выбор ведущей организации обосновывается наличием Института перинатологии и педиатрии, а также клинических педиатрических отделений, сотрудники которых имеют научные достижения и большой практический опыт в области наследственно обусловленных болезней и, в частности, лизосомных болезней накопления, а также публикации по теме диссертации. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: http://www.nczd.ru.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны рекомендации, направленные на оптимизацию диагностики, наблюдения и лечения детей с мукополисахаридозами;

предложен перечень симптомов для определения показаний к селективному скринингу детей с целью ранней диагностики мукополисахаридозов;

доказана удовлетворительная безопасность и эффективность проводимой в реальной клинической практике ферментозаместительной терапии в отношении снижения основного лабораторного маркёра активности патологического процесса –

экскреции гликозаминогликанов, нормализации значений трансаминаз, размеров печени и селезенки у детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов; а также эффективность данной терапии у детей с тяжёлой формой синдрома Хантера в отношении уменьшения толщины межжелудочковой перегородки сердца;

введен в практику способ клинического прогнозирования неврологического течения мукополисахаридоза II типа.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана взаимосвязь между атрофией головного мозга и наличием гиперостоза черепа у больных с мукополисахаридозами, что позволяет рассматривать гиперостоз как маркёр атрофического процесса, а его отсутствие, при наличии выраженного расширения субарахноидальных пространств, – как признак сопутствующей внутричерепной гипертензии;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы клинические, лабораторные, инструментальные, нейрофизиологические, нейровизуализационные и математико-статистические методы, а также структурированный поиск литературных данных;

изложены клинические этапы прогрессирования неврологической симптоматики и ее возрастные диапазоны у пациентов с тяжёлой формой мукополисахаридоза II типа и с мукополисахаридозом III типа;

раскрыты патогенетические основы возникновения атрофических изменений головного мозга и гидроцефального процесса, а также возникновения субдурального скопления жидкости у детей с мукополисахаридозами;

изучены лабораторные отклонения и их взаимосвязь с типами заболевания у детей с мукополисахаридозами; на основании полученных результатов представлено предложение по дальнейшему изучению лабораторных маркеров аутоиммунного ответа на гликозаминогликаны у больных с мукополисахаридозами;

проведена модернизация нейровизуализационной оценки прогрессирования нейронопатической формы мукополисахаридоза II типа и мукополисахаридоза III типа.

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

разработаны и внедрены практические рекомендации по диагностике, наблюдению и лечению детей с мукополисахаридозами в клиническую практику консультативно-диагностического центра, отделения психоневрологии и нейрореабилитации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, психоневрологических отделений и консультативного поликлинического отделения ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», отделений неврологии младшего и старшего возраста ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им Е.П. Глинки»;

определены перспективы практического применения описанного в работе клинического и радиологического прогрессирования нейродегенеративного процесса у детей с нейронопатическими мукополисахаридозами;

создан комплексный подход к диагностике, наблюдению и лечению детей с мукополисахаридозами в современной медицинской практике, использующей патогенетическую ферментозаместительную терапию;

представлены практические рекомендации по ведению детей с нейронопатическими мукополисахаридозами.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для проведенной работы осуществлен набор достаточно большого для орфанного заболевания количества больных, разработан дизайн исследования, соответствующий поставленной цели и задачам, применены современные методы лабораторного и инструментального обследования пациентов, а также статистическая обработка полученных результатов,

теория проведенного исследования построена на известных опубликованных в отечественной и международной литературе данных и фактах о естественном течении мукополисахаридозов и о применении патогенетической ферментозаместительной терапии;

идея изучения естественного течения нейронопатических мукополисахаридозов у детей, а также оценки эффективности

ферментозаместительной терапии мукополисахаридозов в реальной клинической практике **базируется** на обозначенном в научной литературе факте недостаточности знаний о результативности современных патогенетических методов лечения редких заболеваний в реальной клинической практике, а также на факте отсутствия необходимых для оптимизации тактики лечения и оценки новых методов терапии отечественных данных о течении нейронопатических мукополисахаридозов;

использованы данные российской и зарубежной литературы о применении ферментозаместительной терапии у пациентов с мукополисахаридозами, а также данные зарубежных авторов о естественном течении нейронопатических мукополисахаридозов и нейровизуализационных изменениях у больных с различными типами рассматриваемой группы лизосомных болезней накопления;

установлено качественное совпадение авторских результатов об эффективности ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами в реальной клинической практике с данными базовых клинических исследований;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Была применена программа STATISTICA 10 (StatSoft) и непараметрические методы анализа данных: метод ранговой корреляции Спирмена, критерий Вилкоксона для парных сравнений, метод Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни, критерий МакНемара, методы Пирсона хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йетса, метод точного критерия Фишера.

Личный вклад соискателя заключается в участии во всех этапах исследовательской работы: формулировании цели и задач, разработке дизайна исследования, отборе и анализе медицинской литературы по теме диссертации; анализе медицинской документации, результатов лабораторных и инструментальных исследований пациентов; самостоятельном сборе анамнестических данных, осуществлении неврологического осмотра больных; ретроспективном пересмотре изображений, полученных с помощью магнитно-резонансной томографии; статистической обработке и оценке полученных данных, формулировании выводов и практических рекомендаций по результатам проведенного анализа.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний. Соискатель Осипова Лилия Александровна аргументированно ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 08.10.2024 года диссертационный совет принял решение за новое решение актуальной, имеющей существенное значение для педиатрии, научной задачи по оптимизации подходов к диагностике, наблюдению и лечению детей с мукополисахаридозами в условиях современной медицинской практики, использующей патогенетическую терапию, присудить Осиповой Лилии Александровне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 10 докторов наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, участвовавших в заседании, из 33 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 24, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель
диссертационного совета Фисенко Андрей Петрович

Ученый секретарь
диссертационного совета Винярская Ирина Валериевна

«9» октября 2024 г.