ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук, врача-генетика консультативного отделения Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)» Бучинской Натальи Валерьевны на диссертационную работу Осиповой Лилии Александровны «Динамика клинических проявлений мукополисахаридозов у детей на фоне ферментозаместительной терапии и при естественном течении заболевания», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы исследования

Редкие (орфанные) заболевания – нозологии, распространённость которых составляет не более 10 случаев на 100.000 населения. Совокупная частота встречаемости мукополисахаридозов различных типов составляет 1 случай на 16.000 – 30.000 новорождённых. Несмотря на редкость данной группы заболеваний, значительный прогресс в понимании генетических и биохимических механизмов развития мукополисахаридозов произошёл в последние десятилетия. Изучение патогенетической основы данных заболеваний привело к разработке и введению в клиническую практику таких методов лечения, как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и ферментозаместительная терапия, основой которых является замещение лизосомных ферментов, отвечающих за распад гликозаминогликанов. Помимо очевидных преимуществ, данные методы лечения имеют ряд недостатков и ограничений. Для трансплантации это в первую очередь возраст пациента до двух лет, невозможность излечения уже произошедших к моменту трансплантации необратимых изменений в центральной нервной системе. Для внутривенной ферментозаместительной терапии – это отсутствие влияния на поражение центральной нервной системы, глаз и деформации костно-мышечной системы, отсутствие постоянной концентрации в организме вводимого

внутривенно терапевтического фермента. Разработка новых методов лечения для преодоления перечисленных недостатков активно ведётся в настоящее время. Кроме того, редкость рассматриваемой группы болезней влечёт за собой недостаточно хороший уровень ранней диагностики и, как следствие, несвоевременность назначения имеющихся патогенетических методов лечения, сложности оценки эффективности и безопасности такой терапии, а также недостаток знаний о естественном течении неврологических проявлений мукополисахаридозов. Изучению перечисленных пробелов в знаниях о течении мукополисахаридозов на современном этапе медицинской практики, анализу неврологических проявлений мукополисахаридозов, разработке практических рекомендаций на основании полученных данных и посвящена рассматриваемая диссертационная работа.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на хорошем методическом уровне. В исследование включено большое для имеющего статус орфанного заболевания количество пациентов – 122 ребенка с мукополисахаридозами различных типов, проходивших обследование в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России. Приведена чёткая классификация пациентов не только по типам заболевания, но также по вариантам неврологического течения. Работа построена по разработанному дизайну на основании сформулированной цели и задач.

Для описания динамики клинических и биохимических показателей на фоне ферментозаместительной терапии были использованы современные методы инструментальной и лабораторной диагностики. При этом данные, полученные после прерывания терапии, были исключены из анализа. Оценка безопасности лечения проведена на основании чётко определенного понятия реакций, связанных с инфузиями.

Симптомы нейродегенерации описаны с указанием количества пациентов, демонстрирующих определенный симптом, в соответствии с определенным планом отбора анамнестических данных. Поперечный и динамический анализ результатов МРТ головного мозга, шейного отдела позвоночника и спинного мозга проведён с использованием шкалы тяжести радиологических проявлений, подробно представленной в разделе о методах исследования и основанной на ранее описанных литературных данных.

Достаточное количество пациентов в исследовании позволило применить статистические методы обработки показателей, показать достоверность полученных данных. Выполнение исследования в педиатрической когорте обеспечило более однородную тяжесть заболевания у анализируемой группы больных. Полученные результаты, выводы и положения соответствуют заявленной цели и задачам.

Результаты исследования представлены в 22 публикациях, в том числе в 8 статьях в изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования. Сформулированные рекомендации используются в практической работе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им Е.П. Глинки».

Новизна научных положений, выводов и результатов

Представленный в настоящей работе анализ динамики соматических и лабораторных проявлений у детей с мукополисахаридозами на фоне ферментозаместительной терапии представляет собой наиболее длительное, включающее наибольшее количество пациентов, аналогичное наблюдение из проведённых в Российской Федерации. Динамика ряда показателей (гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки, характера и степени тугоухости, параметров кардиореспираторного мониторинга, результатов биохимического

анализа крови, электрофизиологических показателей состояния срединных нервов, нейровизуализационных данных) ранее не была описана у российских пациентов, получающих ферментозаместительную терапию. Кроме того, в работе представлен анализ эффективности и безопасности ферментозаместительной терапии в малоизученных группах больных – у детей с тяжёлой формой синдрома Хантера и у детей с синдромом Хантера, начавших терапию в возрасте до 5 лет.

Новизной исследования являются описание и анализ нейродегенеративного процесса у детей с синдромом Хантера и синдромом Санфилиппо, а также представленный способ клинического прогнозирования течения синдрома Хантера. Подобные данные отсутствуют в российской медицинской литературе и крайне редки в зарубежных публикациях.

Впервые выделены чёткие нейровизуализационные маркёры прогрессирования нейронопатической формы синдрома Хантера и синдрома Санфилиппо, впервые описана взаимосвязь гиперостоза черепа и атрофии головного мозга у детей с мукополисахаридозами.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа изложена в соответствии с общепринятым планом, на 256 страницах; включает обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 главы с результатами анализа собственных данных, заключение, выводы и практические рекомендации, а также приложение с нейровизуализационными иллюстрациями. Часть данных представлена в виде таблиц (n=46) и рисунков (n=33), что облегчает восприятие материала. Список литературы содержит 456 источников: 47 – отечественных и 409 – зарубежных, являющихся современными.

Во введении описана актуальность, цели и задачи исследования, теоретическая и практическая значимость работы. Обзор литературы содержит данные о соматических и неврологических проявлениях мукополисахаридозов, радиологических изменениях у пациентов с мукополисахаридозами. Дано

подробное описание препаратов, применяемых для ферментозаместительной терапии мукополисахаридозов I, II и VI типов, проанализированы данные о критериях назначения терапии в различных странах мира.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. В ней описаны распределение пациентов по типам и вариантам течения, возраст начала и продолжительность терапии, клинические, инструментальные и лабораторные методы обследования больных, статистические методы обработки данных.

В третьей главе дана характеристика дебюта и диагностики мукополисахаридозов. Показано, что диагностирование мукополисахаридозов по-прежнему вызывает сложности и происходит у большинства пациентов после развития мультисистемного поражения. Продемонстрировано, что, несмотря на ранний (на первом году жизни) дебют большинства типов мукополисахаридозов, имеет место длительное диагностическое промедление, составляющее более 2,5 лет при всех типах мукополисахаридозов, за исключением синдрома Гурлер.

Четвёртая глава представлена анализом динамики клинических, инструментальных и лабораторных показателей у детей с мукополисахаридозами, получающих ферментозаместительную терапию. Охарактеризованы реакции, связанные с инфузиями. Проведено сравнение инфузионных реакций в группах пациентов с различным по тяжести неврологических проявлений течением мукополисахаридозов. Проанализирована динамика реакций у пациентов, длительно получающих лечение. Впервые описаны лабораторные проявления нефротического синдрома у двоих пациентов с тяжёлой формой синдрома Хантера.

В пятой главе описана динамика симптомов нейродегенеративного заболевания у детей с мукополисахаридозами, представлен поперечный и продольный анализ полученных с помощью МРТ изображений головного мозга, шейного отдела позвоночника и спинного мозга. На основании последнего выделены нейровизуализационные маркёры прогрессирования болезни у детей

с тяжёлой формой синдрома Хантера и с синдромом Санфилиппо.

В заключении подведены итоги проведенного анализа, выполнено сравнение полученных результатов с ранее описанными данными; выделены результаты, обладающие научной новизной, подчёркнута их теоретическая значимость и практическая применимость.

Выводы и рекомендации отвечают поставленной цели и задачам исследования, имеют клиническое и статистическое подтверждение. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат включает основные результаты и положения исследования, оформлен согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Заключение

Диссертационная работа Осиповой Лилии Александровны «Динамика клинических проявлений мукополисахаридозов у детей на фоне ферментозаместительной терапии и при естественном течении заболевания», выполненная под руководством д.м.н., профессора Кузенковой Л.М., проведена на хорошем методическом уровне, является законченной научно-квалификационной работой. В диссертации решена важная для педиатрии научная задача по оптимизации клинической диагностики, наблюдения и лечения детей с мукополисахаридозами на основании оценки соматического и неврологического течения мукополисахаридозов в условиях современной медицинской практики.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к

диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а автор работы Осипова Лилия Александровна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

Кандидат медицинских наук (14.01.08 – Педиатрия), врач-генетик консультативного отделения Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)»

Бучинская Наталья Валерьевна

Подпись кандидата медицинских наук Бучинской Н. В. заверяю

Должность ФИО специалист по кадрам Неборкова И. В.

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)»

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, Тобольская улица, д. 5, лит. А

Тел: 8(812)241-24-84

Электронная почта: gkdmgenc@zdrav.spb.ru

29.08.2024