ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, заведующей отделением медицинской генетики Российской детской клинической больницы – филиала федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Михайловой Светланы Витальевны 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

Мультисистемные соматические проявления мукополисахаридозов были неоднократно детально охарактеризованы в литературе. Первое их упоминание относится к 1917 году, когда в печати появилось описание клинической картины заболевания у двух сибсов с лёгкой формой синдрома Хантера. Уже тогда, при первом представлении симптомов мукополисахаридоза II типа, был отмечен факт нарастания тяжести тугоухости и большей выраженности суставных контрактур и клинических признаков поражения сердца у старшего сибса по сравнению с младшим. Со временем прогрессирующая природа заболевания была описана во всех подробностях, в том числе с применением методов инструментальной диагностики в современной медицине. Появление в 1980-х – 2000-х годах патогенетических методов лечения мукополисахаридозов (трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и внутривенной ферментозаместительной терапии) модифицировало течение заболевания, привело к увеличению продолжительности жизни больных. Несмотря на длительное использование ферментозаместительной терапии, оценка течения заболевания в реальной клинической практике на фоне её применения весьма сложна, в связи с редкостью рассматриваемой патологии, большой вариабельностью

тяжести клинических проявлений мукополисахаридозов, различным возрастом начала лечения. Кроме того, крайне сложно обеспечить единообразие клинических, инструментальных и лабораторных обследований и оценки их результатов при наблюдении пациентов в различных медицинских учреждениях. Таким образом, оказание помощи репрезентативному количеству пациентов с мукополисахаридозами в федеральном медицинском центре является той уникальной возможностью аккумулировать опыт наблюдения таких больных, проанализировать современное оказание помощи и её эффективность у детей с мукополисахаридозами. Помимо изучения безопасности и влияния на экстраневральные и вторичные неврологические симптомы уже используемой в клинической практике внутривенной ферментозаместительной терапии, актуальным является описание естественного клинического течения первичного поражения центральной нервной системы у детей с нейронопатическими мукополисахаридозами. Последняя задача остро стоит в преддверии внедрения в клиническую практику новых патогенетических методов терапии, способных проникать через гематоэнцефалический барьер и претендующих на модификацию нейродегенеративного течения болезни. Ни клинические, ни биохимические, ни нейровизуализационные маркёры потенциальной оценки эффективности таких методов лечения до сих пор не определены. Решение перечисленных задач, с помощью анализа данных динамического наблюдения репрезентативной группы детей с мукополисахаридозами, освещено в работе Осиповой Лилии Александровны и является актуальным для практического здравоохранения на настоящий момент и имеет теоретическую значимость для адекватной оценки эффективности новых методов лечения нейронопатических мукополисахаридозов в будущем.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

В исследовании, проведённом Осиповой Л.А., в соответствии с поставленной целью представлен когортный анализ эффективности и безопасности ферментозаместительной терапии, а также анализ проявлений первичного поражения

центральной нервной системы и нейровизуализационных изменений при мукополисахаридозах с использованием поперечного и продольного наблюдений. В исследование эффективности и безопасности ферментозаместительной терапии включено 64 пациента с мукополисахаридозами I, II и VI типов, получавших лечение. Описание первичного поражения центральной нервной системы основано на наблюдении 85 детей с нейродегенеративным течением мукополисахаридозов I, II и III типов. Для изучения нейровизуализационных особенностей использованы данные 97 пациентов с различными типами мукополисахаридозов (I, II, III, IVA и VI типов).

Данные, проанализированные в работе, были получены на основании наблюдения пациентов в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в течение 10-летнего периода. Этот факт обеспечивает единообразие инструментального, лабораторного и клинического обследования пациентов. Визуализация центральной нервной системы была выполнена на одном оборудовании, а её результаты охарактеризованы с использованием чёткой градации признаков по наличию/отсутствию, степени выраженности или в единицах измерения размеров определённых анатомических структур, что обеспечивает однозначность интерпретации данных. Результаты наблюдений обработаны с использованием методов непараметрической статистики, получены статистически подтверждённые заключения, на основании которых сформулированы выводы и практические рекомендации.

Результаты настоящей работы и практические рекомендации по оптимизации тактики ведения пациентов в условиях современной медицинской практики используются в консультативно-диагностическом центре и в отделении психоневрологии и нейрореабилитации ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, в психоневрологических отделениях и в консультативном поликлиническом отделении ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», в отделениях неврологии младшего и старшего возраста ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им Е.П. Глинки».

В печати представлены 22 работы, содержащие результаты настоящего исследования, из них 8 статей в изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Новизна научных положений, выводов и рекомендации

В рассматриваемой диссертационной работе содержится анализ эффективности и безопасности ферментозаместительной терапии, длительно проводимой в реальной клинической практике, у российских детей с мукополисахаридозами. Впервые оценено проведение данной патогенетической терапии у детей с нейронопатической формой синдрома Хантера. Показан удовлетворительный профиль безопасности лечения, а также различия в его переносимости у детей с нейронопатическими и ненейронопатическими мукополисахаридозами. Впервые выявлено развитие лабораторных проявлений нефротического синдрома у мальчиков с тяжёлой формой мукополисахаридоза II типа, начавших лечение в возрасте до 5 лет. Впервые у российских детей с мукополисахаридозами на фоне ферментозаместительной терапии проанализированы показатели, отражающие состояние дыхательных путей и органа слуха, электрофизиологические показатели состояния срединных нервов; а также оценен эффект ферментозаместительной терапии на нейровизуализационные проявления атрофии/гидроцефалии у детей с синдромом Хантера и на стеноз позвоночного канала у детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов.

Подробно с указанием возраста дебюта и регресса симптомов и навыков показано течение нейродегенеративного процесса у детей с нейронопатической формой мукополисахаридоза II типа и у детей с мукополисахаридозом III типа. Проанализировано течение эпилепсии и представлены лабораторные отклонения при применении антиэпилептической терапии.

Установлено, что для детей с нейронопатической формой синдрома Хантера основными нейровизуализационными симптомами прогрессирования заболевания являются увеличение вентрикулярного индекса, III желудочка, диаметра переднего рога бокового желудочка, сужение вентрикулярного угла, а у пациентов с

мукополисахаридозом III типа – нарастание вентрикулярного индекса и степени расширения субарахноидальных пространств.

Впервые статистически подтверждена возможность использования показателя наличия/отсутствия гиперостоза в качестве маркёра атрофии у детей с мукополисахаридозами.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа имеет классический план; изложена на 256 страницах машинописного текста, включающего обзор литературы, главу, посвящённую описанию материалов и методов исследования; 3 главы с результатами собственных данных, заключение, выводы, практические рекомендации, приложение с иллюстрациями МР-изображений. Для представления материала составлено 46 таблиц, выполнено 33 рисунка. Было использовано 456 источников литературы: 47 – отечественных и 409 – зарубежных.

Введение включает обоснование актуальности исследования, цель и задачи диссертационной работы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, выносимые на защиту положения, характеристику методологии и методов исследования и личного вклада автора в работу.

Первая глава представлена обзором литературы, дающим общую характеристику мукополисахаридозов, а также их неврологических, соматических и нейровизуализационных проявлений. Обзор литературы также содержит подробное представление о патогенетической ферментозаместительной терапии, о показаниях к её применению и о вопросах, связанных с её применением.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Представлен дизайн работы, соответствующий поставленной цели и задачам исследования. Показано распределение 122 включённых больных по типам, подтипам и вариантам неврологического течения мукополисахаридозов. Дана характеристика получаемой патогенетической терапии, возраста её начала и продолжительности. Представлены применяемые клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования

пациентов; дано подробное описание шкал оценки нейрорадиологических изменений.

Исследование проведено после одобрения локального независимого этического комитета ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, построено в соответствии с запланированным дизайном.

Третья глава содержит описание дебюта и диагностики различных типов и вариантов течения мукополисахаридозов. По результатам анализа выделены типы течения, представляющие наибольшие трудности для диагностики. Представлены наиболее ранние симптомы дебюта при различных типах заболевания. Описаны нозологические формы, дифференциальный диагноз с которыми имеет место в реальной клинической практике у детей с мукополисахаридозами. Отдельно представлены, мало описанные в литературе, лабораторные отклонения у детей с мукополисахаридозами.

Четвёртая глава посвящена описанию динамики экстраневральных проявлений мукополисахаридозов I, II и VI типов на фоне ферментозаместительной терапии, а также безопасности ферментозаместительной терапии. Динамика показателей эхокардиографии, размеров печени и селезёнки по данным УЗИ брюшной полости, а также динамика уровней экскреции гликозаминогликанов с мочой представлена дополнительно в группе мальчиков с тяжёлой формой мукополисахаридоза II типа.

Пятая глава содержит описание естественного течения нейродегенеративного заболевания у детей с мукополисахаридозами I, II и III типов. Рассмотрены показатели электроэнцефалографии у детей с нейронопатическими и ненейронопатическими мукополисахаридозами. Изучено клиническое течение эпилепсии, представлено описание острых симптоматических приступов. Показаны лабораторные отклонения, встречающиеся у детей с мукополисахаридозами, на фоне антиэпилептической терапии. Представлен простой способ клинического прогнозирования типа неврологического течения синдрома Хантера. Отдельно и подробно рассмотрены нейровизуализационные изменения с использованием параметров, описанных специалистами в области мукополисахаридозов, а также нейровизуализационных симптомов гидроцефалии по Raybaund A. и Barkovich A.J.

(2012). Результаты показаны в виде поперечного сравнительного анализа МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника и спинного мозга у детей с различными типами мукополисахаридозов. Проведён продольный анализ динамики типичных нейровизуализационных изменений. По результатам исследования соотнесены варианты неврологического течения мукополисахаридозов и накапливаемые гликозаминогликаны с нейрорадиологическими изменениями. Выделены нейровизуализационные маркёры прогрессирования нейронопатической формы синдрома Хантера и синдрома Санфилиппо.

В шестой главе резюмированы полученные результаты, проведён их анализ с использованием отечественной и зарубежной литературы, обозначена новизна полученных результатов, обоснованы выводы и рекомендации; обсуждена научная гипотеза о возможности использования показателя толщины костей свода черепа в качестве маркёра атрофии/гидроцефалии, а также дальнейшие перспективы изучения лабораторных показателей аутоиммунного ответа на гликозаминогликаны.

В приложении наглядно проиллюстрированы описанные нейровизуализационные изменения и их динамика.

По результатам, полученным в ходе исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации, основанные на статистически и клинически подтверждённых заключениях по поставленной цели и задачам. Сформулированные выводы и рекомендации обладают практической и теоретической ценностью, а также научной новизной.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

В автореферате, выполненном согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, содержатся основные результаты и положения исследования, описание методологии и методов исследования, представлены выводы и практические рекомендации.

В процессе прочтения диссертации возникли следующие уточняющие вопросы:

1. Какой тип мукополисахаридозов чаще встречается на территории РФ и почему? Есть ли отличия с данными зарубежной литературы?

2. В процессе выполнения данного исследования были ли обнаружены отличия в динамике формирования клинического фенотипа у российских пациентов по сравнению с данными литературы?

3. Есть ли зависимость активности фермента и скорости прогрессирования заболевания?

4. Каким лабораторным методом преимущественно устанавливают диагноз (точечная диагностика? экзомное /геномное секвенирование?)

5. Возможно ли установить генофенотипические корреляции на основании проведённого исследования?

Заключение

Диссертационную работу Осиповой Лилии Александровны на тему «Динамика клинических проявлений мукополисахаридозов у детей на фоне ферментозаместительной терапии и при естественном течении заболевания», выполненную под руководством д.м.н., профессора Кузенковой Людмилы Михайловны, можно характеризовать как законченную научно-квалификационную работу, в которой представлено решение важной для педиатрии научной задачи: определены динамические изменения соматических и неврологических проявлений мукополисахаридозов у детей с нейронопатическим и ненейронопатическим течением заболевания в реальной клинической практике. Результаты и сформулированные рекомендации по ранней диагностике и тактике оказания медицинской помощи детям с мукополисахаридозами должны улучшить объём, качество и своевременность медицинской помощи больным с данной редкой патологией.

Диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ

от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Осипова Лилия Александровна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.11 – Нервные болезни), заведующая отделением медицинской генетики Российской детской клинической больницы – филиала федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Михайлова Светлана Витальевна

Подпись доктора медицинских наук
Михайловой Светланы Витальевны заверяю
Директор РДКБ - филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии
Педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова,
д.м.н., профессор, главный внештатный детский специалист-эндокринолог
Центрального Федерального округа Минздрава России и
Департамента здравоохранения города Москвы Е. Е. Петряйкина

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

Адрес: 119571, Москва, Ленинский проспект, д. 117
Тел: +7 495 936-92-51
Электронная почта: clinika@rdkb.ru

«9» сентября 2024 года