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

03.09.2024 № 02-05-3626/24

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 д.м.н., профессор, академик РАН

_____ А.О. Конради
«03» сентября 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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

История изучения лизосомных болезней накопления насчитывает более 100 лет. Открываются биохимические и молекулярно-генетические причины и маркёры лизосомных болезней накопления, разрабатываются и внедряются в практику новые методы патогенетического лечения, в результате чего естественное течение болезни претерпевает изменения. Не являются исключением и мукополисахаридозы, патогенетическая ферментозаместительная терапия для

которых используется в клинической практике в последние 20 лет. Эффективность и безопасность данной терапии была изучена в базовых и продолженных клинических исследованиях, включавших смешанную возрастную категорию – детей и взрослых, в основном с ненейронопатическими типами течения. Несмотря на длительное существование данной терапии, её эффективность и безопасность в реальной педиатрической практике у ограниченной по возрасту, а, следовательно, в некоторой степени и по тяжести течения, категории больных изучены мало. Данные о ферментозаместительной терапии у российских детей с мукополисахаридозами крайне немногочисленны и представлены в основном описаниями единичных клинических случаев. Данный факт обусловлен редкостью рассматриваемой патологии и отсутствием унифицированных методов оценки клинических проявлений и их тяжести в рутинной медицинской практике.

Специалисты в области лизосомных болезней накопления, основываясь на знаниях о патогенезе заболевания, считают актуальным раннее начало патогенетического лечения, требующее максимально быстрого установления диагноза. При этом до настоящего времени неонатальный скрининг на мукополисахаридозы отсутствует в большинстве стран мира.

Вышеперечисленные факты диктуют необходимость детального изучения дебюта рассматриваемой редкой группы заболеваний для выявления показаний к раннему селективному скринингу, а также оценки эффективности и безопасности существующей в настоящей медицинской практике патогенетической терапии и её ограничений для оптимизации её применения, а также для улучшения посиндромной помощи больным, получающим такую терапию.

Внутривенная ферментозаместительная терапия, не проникающая через гематоэнцефалический барьер, не способна воздействовать на первичное поражение центральной нервной системы при мукополисахаридозах. При этом новые препараты, разрабатываемые с целью преодолеть данное ограничение у пациентов с нейронопатической формой мукополисахаридоза II типа и с мукополисахаридозом III типа, до настоящего времени не введены в широкую клиническую практику. Для решения этой проблемы проводятся многочисленные

доклинические, клинические испытания, инициируются первые попытки внедрения новых методов терапии в медицинскую практику. Однако способы оценки эффективности данных препаратов чётко не определены, в связи с недостаточно изученным естественным течением нейронопатических мукополисахаридозов и отсутствием доступных биохимических маркёров степени неврологического повреждения. Таким образом, проблема изучения естественного течения заболевания с обозначением возрастных интервалов появления симптомов, а также вопрос выявления нейровизуализационных маркёров, доступных для применения в рутинной практике, остро стоят перед врачами, оказывающими помощь детям с мукополисахаридозами.

Научная новизна и значимость результатов диссертации для развития отрасли

Впервые на достаточно большой, включающей 122 пациента, группе детей с мукополисахаридозами, наблюдающихся в Российской Федерации, проведён подробный анализ дебюта клинической симптоматики. Продемонстрирован более ранний, по сравнению с классическими литературными описаниями, возраст манифестации мукополисахаридозов, относящийся к первому году жизни при большинстве типов. По результатам анализа первых клинических симптомов сформулированы показания к селективному скринингу, направленному, в первую очередь, на раннее выявление ненейронопатических форм заболевания, для которых наиболее эффективно применение внутривенной ферментозаместительной терапии. Автор работы показал, что диагноз нейронопатических форм мукополисахаридозов устанавливается значимо быстрее, чем ненейронопатических; а при ненейронопатической форме мукополисахаридоза I типа и при мукополисахаридозе IVA типа диагностическое промедление превышает 4 года. Данные выводы подчёркивают, что для улучшения качества

диагностики внимание врачей в процессе обучения следует обратить на экстраневральные проявления данной группы лизосомных болезней накопления.

В работе представлено динамическое описание клинических, инструментальных и лабораторных показателей у детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов на фоне внутривенной ферментозаместительной терапии. В реальной клинической практике с применением статистических методов подтверждена эффективность длительно проводимой терапии в отношении снижения экскреции гликозаминогликанов, считающихся лабораторным маркёром тяжести процесса, а также в отношении нормализации размеров органов брюшной полости (печени и селезёнки), значений трансаминаз, обратного развития гипертрофии миокарда. Показана стабилизация показателей, относящихся к состоянию органов дыхания, на фоне лечения. Описанные результаты доказывают обоснованность назначения данной терапии и целесообразность назначения на наиболее ранней стадии появления симптомов или на досимптомной стадии. Последнее утверждение может свидетельствовать в пользу разработки и внедрения неонатального скрининга. Впервые в клинической практике российских медицинских учреждений проанализирована переносимость длительно проводимой ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами. Описано 2 случая появления следующих лабораторных отклонений: макро-, микрогематурии, протеинурии, гипоальбуминемии, гипопротеинемии, – у мальчиков с тяжёлой формой синдрома Хантера. На основании результатов дополнены рекомендации по лабораторному мониторингу пациентов, получающих ферментозаместительную терапию.

Впервые у российских пациентов проанализирована клиническая картина неврологических проявлений мукополисахаридозов II и III типов. С применением описательной статистики представлены сроки дебюта и регресса неврологических симптомов. Вычисленные показатели пригодны не только для оптимизации персонифицированной медицинской помощи пациентам, но и в ближайшем будущем могут быть использованы для оценки эффективности новых методов лечения нейронопатических мукополисахаридозов. Предложен способ

прогнозирования типа неврологического течения мукополисахаридоза II типа на основании клинических данных: показано, что отсутствие у пациентов с синдромом Хантера к 3 годам жизни полного контроля над функциями тазовых органов в сочетании с отсутствием навыка построения распространённых предложений является предиктором нейронопатического течения заболевания. Проанализировано течение эпилепсии, хронология возникновения приступов и эпилептиформной активности по данным электроэнцефалограммы. Продемонстрировано, что в течение 2 лет после первой регистрации эпиактивности у большинства детей с нейронопатическими мукополисахаридозами приступы не возникают. Данный вывод должен предотвратить преждевременное назначение антиэпилептической терапии, нежелательные явления которой при применении вальпроатов в виде тромбоцитопении и гипоальбуминемии также описаны в настоящем исследовании более чем у 50% пациентов. Описано развитие острых симптоматических приступов у детей с мукополисахаридозами, возникающих на фоне структурных изменений в мозге, являющихся осложнением основного заболевания, – субдуральных гематом, острых нарушений мозгового кровообращения. Таким образом, подчёркнута необходимость нейровизуализации при манифестации приступов.

Проведён поперечный и продольный анализ данных нейровизуализации у детей с мукополисахаридозами. Был сделан вывод о преимущественном влиянии дерматансульфата на развитие внутренней гидроцефалии, а гепарансульфата – на развитие наружной гидроцефалии. Показанные закономерности определили группу риска по гидроцефалии среди типов МПС, включающую больных с МПС I, II и VI типов, и группу риска церебральной атрофии (мукополисахаридозы I, II и III типов), прогрессирование которой, как было показано на собственных примерах и с помощью анализа данных литературы, является угрожающим по развитию субдуральных кровоизлияний. Статистически подтверждено наличие нейрорадиологических маркёров прогрессирования нейродегенеративного процесса у пациентов с мукополисахаридозом II типа (увеличение в динамике вентрикулярного индекса, III желудочка, диаметра переднего рога бокового

желудочка, сужение вентрикулярного угла) и с мукополисахаридозом III типа (нарастание в динамике вентрикулярного индекса и степени расширения субарахноидальных пространств).

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Работа построена в соответствии с обозначенной целью и задачами исследования, которые были выполнены в процессе анализа рассматриваемых данных. В анализ включено достаточно большое для редкого заболевания количество пациентов (n=122), что позволило провести статистическую обработку данных. Для обследования пациентов использованы современные и точные методы инструментальной и лабораторной диагностики. Для описания нейровизуализационных изменений был использован единый план с чётким описанием критериев оценки для каждого показателя. Статистическая обработка данных проведена методами непараметрической статистики. Количественные и качественные порядковые данные описаны с помощью медиан и интерквартильных размахов, минимальных и максимальных значений признака, бинарные показатели – с помощью абсолютных и относительных частот признака. Для анализа корреляций, сравнения связанных и несвязанных групп были использованы метод ранговой корреляции Спирмена, критерия Вилкоксона для парных сравнений, метод Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни соответственно. Для сравнения частот бинарного признака в двух связанных группах использовался критерий МакНемара. Сравнение несвязанных групп по частоте наблюдения признаков проводилось методами Пирсона хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йетса, методом точного критерия Фишера. Полученные результаты проанализированы, проведено их сравнение с ранее опубликованными

отечественными и зарубежными данными, что имеет большое значение в связи с немногочисленностью информации о рассматриваемом редком заболевании.

Сформулированные положения, выводы и рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования, основаны на статистически и клинически обоснованных и структурированных результатах.

Результаты исследования были неоднократно представлены на российских и международных конференциях, а также внедрены в практическую работу консультативно-диагностического центра и отделения психоневрологии и нейрореабилитации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, психоневрологических отделений и консультативного поликлинического отделении ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», отделения неврологии младшего и старшего возраста ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им Е.П. Глинки».

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Выделенные 11 клинических симптомов для определения показаний к селективному скринингу могут быть внедрены в программы системы поддержки принятия врачебных решений с целью наиболее раннего установления диагноза, в первую очередь детям с ненейронопатическими мукополисахаридозами, в условиях отсутствия неонатального скрининга. Показанные в работе сложности диагностики, в первую очередь ненейронопатических типов мукополисахаридозов, и описанный широкий круг специалистов, сталкивающихся с больными мукополисахаридозами на этапе первичного обращения до установления правильного диагноза, диктуют необходимость включения ознакомительных тем и

занятий в учебные программы ординатуры, повышения квалификации и профессиональной переподготовки детских врачей различных профилей.

Выводы об эффективности и безопасности ферментозаместительной терапии и рекомендации по ведению детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов на фоне ферментозаместительной терапии и на этапе принятия решения об её инициации могут быть использованы на амбулаторном и стационарном этапе оказания помощи таким детям. Выводы о течении нейронопатических мукополисахаридозов и о нейровизуализационных маркёрах их прогрессирования, а также практические рекомендации по ведению таких детей могут быть использованы неврологами поликлинических отделений и стационаров при курировании пациентов.

Принципиальных замечаний к оформлению и содержанию диссертационной работы Осиповой Л.А. нет.

Заключение

Диссертация Осиповой Лилии Александровны «Динамика клинических проявлений мукополисахаридозов у детей на фоне ферментозаместительной терапии и при естественном течении заболевания», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, выполненная под руководством д.м.н., профессора Кузенковой Л.М., представляет собой завершённую 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.

Таким образом, диссертационная работа Осиповой Л.А. «Динамика клинических проявлений мукополисахаридозов у детей на фоне ферментозаместительной терапии и при естественном течении заболевания», на соискание учёной степени кандидата медицинских

наук по специальности 3.1.21. Педиатрия соответствует квалификационным требованиям п. 9-14 Положения "О порядке присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 (ред. от 25.01.2024), 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.

Отзыв на диссертацию Осиповой Лилии Александровны обсуждён и одобрен на заседании на заседании Проблемной комиссии по неонатологии, педиатрии, акушерству и гинекологии, протокол №21 от 29.08.2024

Д.м.н., директор Института
перинатологии и педиатрии ФГБУ
«НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России Первунина Татьяна Михайловна

Подпись д.м.н., Первуниной Т.М. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор А.О. Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России)

« 03 » сентября 2024 г.

197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

Телефон: +7(812) 702-37-33

Адрес электронной почты: fmrc@almazovcentre.ru