

ОТЗЫВ

официального рецензента
на диссертационную работу Тулебаевой Асель Кайратовны
«Клинико-эпидемиологическая характеристика мукополисахаридозов у
детей в Республике Казахстан»,
представленной на соискание степени доктора PhD по специальности
6D110100 – «Медицина»

1. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки и техники).

На сегодня в мире известно более шести тысяч орфанных заболеваний. Большая их часть - примерно 80 % - имеет генетическую природу, остальные - следствия инфекций, аллергических реакций или экологического фактора. С развитием новых технологий каждый год открывают несколько новых таких заболеваний. Помощь таким больным часто затруднена из-за отсутствия методов лечения, а также лекарств, так как их разработка и производство не дают коммерческого успеха. Признание орфанных заболеваний в нашем обществе позволяет осуществить необходимую помощь больным редкими заболеваниями и определяет необходимость повышения профессиональных знаний о клинических формах этих болезней, проведения динамического наблюдения и лечения больных.

Мукополисахаридозы (МПС) - группа наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ), приводящее к поражению органов и тканей. Обусловлены данные заболевания мутациями генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул.

Для МПС характерно вовлечение в патологический процесс всех органов и систем, включая центральную нервную, опорно-двигательную и сердечно-сосудистую систему. Часто заболевание сопровождается задержкой психомоторного развития. Все формы и типы мукополисахаридозов относятся к категории наследственных патологий, передающихся аутосомно-рецессивным типом наследования. Мутационный ген представляет собой изменение структуры гена лизосомной альфа-ирунидазы, которая принимает непосредственное участие в метаболических превращениях гликозаминогликанов. Вследствие мутационного поражения лизосомной альфа-ирунидазы, происходит нарушение процесса внутрилизосомного распада дерматансульфата и избыточное его накопление в печеночной и селезеночной паренхиме, хрящевой ткани и надкостнице, нервных тканях и сосудистой стенке. При поражении нервной системы в результате прогрессирования отека мягкой оболочки мозга развивается частичная окклюзия субарахноидального пространства, способствующая, в свою очередь, прогрессированию гидроцефалии.

Причиной возникновения у ребенка признаков умственной отсталости является избыточное скопление ганглиозидов в нейронах. Помимо выраженных нарушений метаболизма мукополисахаридов наблюдаются признаки обменных нарушений белков, которые проявляются в виде гипераминоацидурии.

По современной классификации по степени выраженности костных изменений и нарушения психики, и скорости прогрессирования обменных нарушений различают 7 главных типов мукополисахаридозов: I тип - синдром Гурлера, Гурлер-Шейе, Шейе; II тип - синдром Хантера; III тип - синдром Санфилиппо А, В, С, D; IV тип - синдром Моркио А, В; VI тип - синдром Марото-Лами, VII тип - Слай; IX тип – Натовикс (B. Winchester, 2012; J. Saudubray, 2012)..

Ключевым моментом, определяющим судьбу пациента с МПС, является ранняя диагностика, позволяющая вовремя начать ферментзаместительную терапию (ФЗТ) и решить вопрос о возможности трансплантации костного мозга в тех случаях, когда это возможно, не дожидаясь полного развертывания клинической картины заболевания. В настоящее время доступен широкий спектр неспецифических методов лечения для пациентов с лизосомными болезнями накопления. Это симптоматическая и субстратредуцирующая терапия, хирургическая и нехирургическая коррекция деформаций, лечение хронической ЛОР-патологии, а также методы специфической терапии, связанной и не связанной с замещением фермента.

Таким образом, особая актуальность болезни обусловлена ее тяжелым инвалидизирующим течением, развитием большого числа осложнений со стороны разных органов и систем (вплоть до их недостаточности), трудностями диагностики, а также высоким риском летального исхода еще в детском возрасте. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение позволяют улучшить состояние больных, облегчить течение заболевания. Следует отметить, что ранее в Казахстане системные исследования по МПС не проводились. Данная работа полностью отвечает запросам практического здравоохранения. По результатам научной работы составлен «Алгоритм исследования для диагностики МПС у ребенка», который предназначен для внедрения в работы учреждений ПМСП и детских стационаров. Наряду с этим, результаты исследования внедрены в работы отделения сложной соматики и реабилитации в клинике Научного центра педиатрии и детской хирургии (НЦПидХ) МЗ РК, в консультативные отделения Алматинской, Джамбульской, Кзыл-Ординской и Южно-Казахстанской областных детских больниц.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям.

В рассматриваемой диссертации Тулебаевой А.К. на соискание степени доктора PhD по специальности 6D110100 – «Медицина», содержится решение одной из приоритетных задач педиатрии,

направленное на изучение эпидемиологической и клинической характеристики мукополисахаридозов у детей в Республике Казахстан.

Дизайн исследований данной работы является обоснованным и охватывает полноту и достоверность всех полученных результатов. Автором, для решения поставленной цели и репрезентативности исследований, были использованы государственные и межгосударственные стандарты, международные протоколы диагностики и лечения мукополисахаридозов, сделаны эпидемиологические расчеты распространенности МПС согласно рекомендациям S.Tomatsu и Hsiang-YuLin. Автором проведен обзор 231 литературных источников, где отмечается недостаточность или отсутствие информации по специфике МПС среди детского населения в Республике Казахстан. Системные исследования по МПС в республике проводятся впервые.

Анализ результатов клинических исследований был проведен из баз данных: PubMed, Elsevier, Cochrane data base of systematic reviews и Webofscience.

Научный вклад диссертации заключается в разработке и установлении регистрируемой распространенности МПС и определении удельного веса отдельных его типов среди детей Казахстана.

Впервые выявлены новые, ранее не описанные, мутации: при МПС I типа в гене IDUA - с.1598C>T в 11 экзоне; при МПС II типа в гене IDS - с.776T>G в 6 экзоне; при МПС IV A в гене GALNS - с.1519T>C в экзоне 14, с.572A>G в экзоне 6, с.571delG в экзоне 6 и с.983C>T в экзоне 10; при МПС VI в гене ARSB мутация с.1544C>T в экзоне.

Впервые в Республике Казахстан установлено, что одна и та же генетическая мутация может приводить к различным клиническим проявлениям заболевания, что требует дальнейших исследований для объяснения данного феномена. Установлена клиническая характеристика МПС I, II, IVA и VI типов у детей в Республике Казахстан.

Впервые в Республике Казахстан проведен анализ результатов ферментозаместительной и персонифицированной терапии больных мукополисахаридозом. Впервые разработан и рекомендован к внедрению «Алгоритм диагностики МПС на уровне амбулаторно-поликлинической помощи», позволяющий улучшить раннюю диагностику данного заболевания и своевременно начать ферментозаместительную терапию (ФЗТ). Все вышеперечисленные результаты получены впервые в условиях нашей республики.

Таким образом, методический подход при подборе материала, условия проведения исследования, применяемые методики убеждают в основательности проведенной научной работы. В рассматриваемой диссертации Тулебаевой А.К. на соискание степени доктора PhD по

специальности 6D110100 – «Медицина» содержится решение одной из приоритетных задач педиатрии, направленной на изучение эпидемиологической и клинической характеристики мукополисахаридозов у детей в Республике Казахстан.

3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа выполнена на достаточном количестве клинического материала. Всего под наблюдением находилось 45 пациентов с верифицированным диагнозом МПС. Распределение по типам было следующим - 13 пациентов с МПС I, 19 - с МПС II, 5 - с МПС IV A и 8 - с МПС VI. ФЗТ получали дети в количестве 37 детей. Комплексное обследование проводилось 23 детям: с МПС I 7 детей (30,4%), с МПС II 11 мальчиков (47,8%), и с МПС VI 5 детей (21,7%). По гендерному распределению среди наблюдаемых пациентов преобладали мальчики - 16 (69,5%), девочек было 7 (30,4%). Средний возраст наблюдаемых пациентов 7,7 лет. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 5,2 года. Все 23 ребенка находились на ФЗТ. Средний возраст начала ФЗТ у больных МПС равнялся в среднем 7,7 лет.

Диагноз МПС верифицировался на основании качественного определения экскреции гликозаминогликанов (ГАГ), энзимодиагностики по DBS картам drybloodspot (сухая капля крови) и молекулярно-генетического исследования, проведенных в лабораториях Университетской клиники Гамбург-Эппендорф и Centogene (Германия). Эпидемиологические расчеты распространенности проводились согласно рекомендациям S.Tomatsu и Hsiang-Yu Lin (2016).

Расчет распространенности проводился за период с 1998 по 2016 год, где количество пациентов с установленным диагнозом МПС делилось на общее количество живорожденных за этот же период и представлено на 100 000 живорожденных. Автор, на основании вышеперечисленных эпидисследований, отмечает, что МПС – редкая патология, с частотой 0,75 на 100 000 живорожденных детей в Казахстане, среди них наибольший удельный вес занимает МПС II типа 42,2%; далее МПС I типа 28,8%; МПС VI типа 17,7% и наименьший удельный вес у МПС IVA типа 11,1%. В работе на основании проведенных расчетов, представлена распространенность МПС в разрезе областей Республики Казахстан за период 2000-2014гг. Наибольшее количество случаев диагностирования МПС было в Атырауской области, где распространенность составила 2,16 на 100 000 живорожденных. Наименьшая распространенность установлена в Жамбылской области - 0,37 на 100 000 живорожденных.

По результатам молекулярно-генетического исследования детей с МПС I, II, IV A и VI типами в Республике Казахстан были установлены мутации, входящие в международную базу данных HGMD (Human Genetic Mutation Database (международная база данных мутаций)). Наиболее частые мутации при МПС II - с.1000G>A (p.Asp334Asn) и гемизиготная комплексная перестановка между интроном 3 и интроном 7 гена IDS и псевдогена IDS-2, приводящие к тяжелой форме синдрома Хантера, что было выявлено и при наблюдениях автора. Мутация с.275C>A (p.Thr92Lys) явилось наиболее частой (85,7%) при МПС IV. Вместе с тем, были выявлены ранее не описанные мутации: МПС I - с.1598C>T (p.Pro533Leu), с.1709A>T (p.Asp570Val); МПС II - с.776T>G (p.Leu259Arg); МПС IV A - с.1519T>C (p.Cys507Arg), с.571delG (p.Glu191Argfs*14), с.983C>T (p.Ala328Val) и с.572A>G (p.Y191C); МПС VI - с.1544C>T (p.Pro515Leu).

Выявленные новые мутации у 30% обследованных детей свидетельствуют о необходимости дальнейших генетических исследований пациентов с МПС I, II, IVA и VI типов в Республике Казахстан с целью установления генетических особенностей, характерных для казахской популяции.

На основании проведенного клинического наблюдения дана общая характеристика детей с МПС I, II, IVA и VI типами, где отмечаются как сходные, так и различные клинические проявления.

Задержка в физическом развитии характерна для всех типов МПС, но наиболее она типична для МПС IVA и VI типов. Особенно задержка физического развития выражена при прогрессирующих формах МПС I и II типов.

Вовлечение костно-суставной системы в патологический процесс было отмечено при всех типах. Так, у пациентов с МПС I, II и VI типами были характерны множественные контрактуры, с укорочением верхних и нижних конечностей, а при МПС IV A более типичны гипермобильность и разболтанность суставов, с нарушением пропорций частей тела в виде укорочения туловища при относительно длинных верхних и нижних конечностях.

Задержка в интеллектуальном развитии типична для тяжелых форм МПС I и МПС II. Наиболее выраженная задержка в психо-речевом развитии для тяжелых форм МПС I и МПС II, тогда как при МПС IVA и VI типов встречается редко.

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) в виде гидроцефалии наиболее часто встречалось при МПС I, II и VI типами. Сужение краниовертебрального перехода характерно для МПС VI типа, данный тип поражения нервной системы был выражен у всех больных детей с синдромом Марото-Лами.

Клиника поражения ЛОР-органов в виде аденоидов была типична для всех типов МПС. Снижение слуха характерно для представителей группы с МПС II и VI типами.

Методом спирографии проводилась оценка нарушений дыхательной системы. У пациентов с МПС всех типов показатели спирографии носили смешанный тип нарушения функции дыхания с преобладанием обструктивного характера различной степени тяжести.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) у детей с МПС I, II, IVA и VI типам был выявлен с помощью ночного респираторного мониторинга (у 8 детей). При этом у 6 детей степень СОАС была легкой, индекс апноэ/гипопноэ составил в среднем 3,5/час (от 1,8-5,3/час), Me=3,6/час. Средний уровень сатурации у данных детей был 90% (от минимального 81% до максимального 99%), Me=90%. У 2 (25%) пациентов имела место тяжелая степень СОАС. Учитывая множественные побочные влияния СОАС детям с МПС, автор обосновывает необходимость проведения терапии с использованием СРАР для снижения обструктивного апноэ.

Вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы (ССС) в виде поражения клапанного аппарата в 100% было отмечено при МПС I, II и VI типов. У пациентов с МПС IVA было выявлено уплотнение створок аортального и митрального клапанов с минимальной регургитацией I степени на митральном клапане, без гемодинамических нарушений. При МПС IVA отмечалось нарушение геометрии миокарда в виде концентрического ремоделирования (у 40%). Расширение полостей сердца выявлено у пациентов с МПС I в 30% и МПС II в 50%. Нарушение геометрии миокарда в виде концентрической, эксцентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования было установлено в 30% при МПС I, 72,2% - МПС II и в 85,8% - МПС VI.

По данным УЗИ органов брюшной полости гепатомегалия наиболее часто была отмечена при МПС II (77,7%), далее в сторону уменьшения частоты при МПС I (60%), МПС VI (42,8%).

На основании полученных данных клинического обследования детей с МПС, автором была оценена эффективность ФЗТ препаратами Ларонидаза, Идурсульфазы-а и Галсульфазы-а, у пациентов с МПС I, II и VI типами. Оценивалась эффективность лечения по физическому развитию (темп прибавки в росте); по морфофункциональному состоянию сердечно-сосудистой и дыхательной систем (электрокардиограмма(ЭКГ), Эхокардиография (ЭхоКГ, спирография); размерам печени и селезенки (ультразвуковых исследований (УЗИ) органов брюшной полости) и толерантности к физической нагрузке (6МТХ).

На фоне ФЗТ имеет место положительная динамика в виде уменьшения размеров гепатоспленомегалии и увеличения толерантности к физической нагрузке.

Положительная динамика в прибавке в росте отмечалась лишь у 2 (40%) детей.

Со стороны морфофункционального состояния сердца отмечалась стабилизация процессов дилатации полостей и гипертрофии миокарда при

ухудшении функции митрального и аортального клапанов. Ни у одного пациента не было выявлено признаков легочной гипертензии.

Со стороны дыхательной системы у 2 пациентов отмечалось улучшение с нормализацией некоторых параметров. У одного пациента имело место прогрессирование патологического процесса в легких на фоне выраженного сужения краниовертебрального канала, в связи с чем еще ребенок утратил способность передвигаться самостоятельно.

На основании вышеизложенного, автор делает вывод, что ФЗТ улучшает физическое развитие, повышает толерантность к физической нагрузке, имеет положительный эффект на респираторную систему, при этом отмечает недостаточную эффективность при, сформировавшихся до начала терапии, поражениях сердца у детей с МПС. С учетом изменений со стороны ССС автор обосновывает применение персонифицированного комплексного лечения, включавшего в себя ФЗТ в сочетании с симптоматической терапией. Симптоматическая терапия проводилась для поддержания функции сердечно-сосудистой системы, и состояла из препаратов группы и-АПФ (Каптоприл) и диуретиков (Верошпирон, Фуросемид). Выбор терапии проводился каждому пациенту индивидуально, с учетом морфо-функциональных показателей ССС по данным ЭхоКГ. Комплексное персонифицированное лечение детей с МПС улучшило морфофункциональные показатели сердца (в 84,6% случаев, против 60% в контрольной группе).

Достоверность проведенного исследования обеспечена достаточным объемом исследованных материалов, применяемыми методами статистической обработки. Выводы не вызывают сомнений, так как они основываются на полученных и установленных фактических данных и не содержат элементов предположений.

4. Степень новизны каждого научного результата (положения) и вывода диссертанта, сформулированных в диссертации.

Отсутствие подобных исследований дает право на утверждение, что все основные результаты, полученные в диссертационной работе, являются новыми научными фактами и имеют хорошее практическое значение.

Автором впервые установлена регистрируемая распространенность МПС и определен удельный вес отдельных его типов среди детей Казахстана, что дает предпосылки для дальнейшего изучения этой проблемы, выявления детей с МПС, созданию регистра орфанных заболеваний и охвата их лечением.

В работе впервые выявлены новые, ранее не описанные, мутации: при МПС I типа в гене IDUA - с.1598C>T в 11 экзоне; при МПС II типа в гене IDS - с.776T>G в 6 экзоне; при МПС IV A в гене GALNS - с.1519T>C в экзоне 14, с.572A>G в экзоне 6, с.571delG в экзоне 6 и с.983C>T в экзоне 10; при МПС VI в гене ARSB мутация с.1544C>T в экзоне 8, что придает работе важное международное значение и открывает пути к дальнейшим широким исследованиям в этом направлении.

Автором впервые в Республике Казахстан установлено, что одна и та же генетическая мутация может приводить к различным клиническим проявлениям заболевания, что требует дальнейших исследований для объяснения данного феномена.

Очень тщательно проведенные клинические исследования дали возможность автору определить четкие характеристики симптомокомплексов МПС I, II, IVA и VI типов у детей в Республике Казахстан, что дало, в свою очередь, возможность к индивидуальной разработке подходов к комплексной симптоматической терапии.

На основании четкого определения клинических характеристик всех видов МПС, выявленных на территории республики автором впервые в Казахстане проведен анализ результатов ферментозаместительной и персонифицированной терапии больных мукополисахаридозом.

В рецензируемой работе впервые разработан и рекомендован к внедрению «Алгоритм диагностики МПС на уровне амбулаторно-поликлинической помощи», позволяющий улучшить раннюю диагностику МПС и своевременно начать ФЗТ.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.

Диссертационная работа построена по традиционной форме в соответствии с требованиями ВАК. Все разделы диссертационной работы логически взаимосвязаны и характеризуются последовательностью изложения материалов работы. Наблюдается соответствие выводов поставленным задачам. Цель диссертационной работы в полной мере реализована рекомендациями по практическому использованию результатов исследования. Все указанное позволяет утверждать, что представленная работа обладает внутренней согласованностью и единством.

6. Направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической или прикладной задачи.

Диссертационная работа является итогом научного исследования, имеющего существенное значение в решении научно-практических проблем педиатрии, направленной на изучение эпидемиологической и клинической характеристики мукополисахаридозов у детей в Республике Казахстан., Разработан и внедрен алгоритм диагностики МПС на уровне амбулаторно-поликлинической помощи, позволяющий улучшить раннюю диагностику МПС и своевременно начать ФЗТ. Полученные результаты исследований нашли отражение в публикациях, внедрены в работу медицинских учреждений нескольких областных центров Республики Казахстан, городов Астаны и Алматы.

7. Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.

Основные результаты исследовательской работы докладывались на различных конференциях и конгрессах, включая крупные международные конгрессы. По результатам исследования опубликовано 16 научных работ, из них 1 статья в журнале «Вопросы практической педиатрии», входящий в базу данных SCOPUS; 4 статьи - в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере науки МОН РК – «Вестник КазНМУ», «Педиатрия и детская хирургия»; 1 статья в журнале «Вестник АГИУВ», индексируемый на платформе РИНЦ и Cyberleninka. Автором опубликованы 8 работ в материалах международных зарубежных конференций: 35th UMEMPS Congress; 14th UNIPSTR Central Asia Congress; 58th Turkish National Pediatric Congress; XVIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье»; Annual Symposium SSIEM-2015; XIII International Conference on Rare Diseases «Rare diseases crossing borders together»; XIV International Conference on Rare Diseases «Rare diseases – our task»; XV International Conference on Rare Diseases «Rare diseases – open your Heart and Mind»; 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism - 2017.

Результаты исследований отражены в публикациях материалов Международной научно-практической конференции педиатров и детских хирургов Казахстана «Современные технологии лечения, реабилитации и социальная поддержка детей с онкологическими, гематологическими и редкими заболеваниями», в материалах VII съезда педиатров Республики Казахстан.

8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

С учетом вышеуказанных положительных сторон исследовательской работы, диссертация все же не лишена недостатков:

1. В работе имеются отдельные грамматические ошибки, стилистические погрешности и опечатки, которые устранялись по ходу совместной работы с соискателем.

При проведении рецензирования работы возникли следующие вопросы:

1. С какими причинами можно связать наибольшую распространенность МПС в Атырауской и наименьшую – в Жамбылской областях?
2. Можно ли трактовать фенотипические изменения со стороны костно-суставной системы как проявления дисплазии соединительной ткани, что говорит о более глубоких корнях патофизиологических изменений при МПС?
3. Как может минимизировать персонифицированная терапия ингибитором-АПФ и диуретиками изменения со стороны ССС у детей с МПС?

Указанные замечания не принципиальны, имеют преимущественно рекомендательный характер, не касается существа исследования и не снижают общей положительной оценки работы.

9. Заключение о возможности присуждения степени доктора философии (PhD) по соответствующей специальности.

Учитывая актуальность исследования, объем проведенной научно-исследовательской работы, ее научную новизну и практическую значимость, диссертация Тулебаевой Асель Кайратовны на тему: «Клинико-эпидемиологическая характеристика мукополисахаридозов у детей в Республике Казахстан», представленная на соискание степени доктора PhD по специальности: по специальности 6D110100 - Медицина, соответствует требованиям МОН РК, предъявляемым к докторским диссертациям.

Соискатель заслуживает присуждения степени «доктора философии PhD» по специальности: 6D110100 - Медицина

Заведующая кафедрой детских болезней №2
АО «Медицинский университет Астана»,
д.м.н.

