

Рецензия

На диссертационную работу Тулебаевой Асель Кайратовны по теме «Клинико-эпидемиологическая характеристика мукополисахаридозов у детей в Республике Казахстан» по специальности 6D110100 – Медицина

1. Актуальность темы исследования.

Мукополисахаридозы (МПС) – одна из наиболее частых нозологических форм болезней накопления. Это тяжелое прогрессирующее полисистемное заболевание, в основе которого лежит нарушение деградации гликозаминогликанов (Семячкина А.Н., 2007). Ключевым моментом, определяющим судьбу пациента с МПС, является ранняя диагностика, позволяющая вовремя начать ферментзаместительную терапию. Раннее терапевтическое вмешательство позволит отсрочить и уменьшить степень необратимого поражения органов и систем, степень функциональных нарушений, улучшить качество жизни ребенка и семьи, а также увеличить продолжительность жизни (Бучинская Н.В., 2014).

Основной проблемой в Республике в настоящее время является диагностика врожденных заболеваний обмена веществ, т.к. в Казахстане пока отсутствуют клинические лаборатории по исследованию лизосомных ферментов.

Отсутствие данных о частоте данной патологии среди детей Казахстана, противоречивость данных об эффективности терапии, отсутствие адаптированного алгоритма ранней диагностики МПС в Республике Казахстан свидетельствуют об актуальности выбранной темы исследования.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертации.

Диссертационная работа Тулебаевой А.К. представляет собой законченный труд, посвященный актуальной проблеме в педиатрии – проблеме мукополисахаридозов у детей в Республике Казахстан, изучению его эпидемиологической и клинической характеристики. Диссертация изложена в традиционной форме и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, практических рекомендаций, списка литературы.

Автором во введении обоснована актуальность проблемы, изложены цель и задачи, научная новизна и практическая значимость проведенных исследований, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен подробный аналитический обзор современной литературы. Обзор литературы состоит из 285 отечественных и зарубежных источников, посвященных теме диссертационного исследования. Литературный обзор состоит из нескольких частей, посвященных молекулярно-генетическим аспектам, этиопатогенезу, клиническим проявлениям и диагностике мукополисахаридозов. Подробно освещены современные методы лечения мукополисахаридозов, в частности ферментзаместительная терапия.

Таким образом, обзор литературных данных свидетельствует о недостаточности исследований по проблемам мукополисахаридозов. Недостаточны и противоречивы данные наблюдений о распространенности, об эффективности ФЗТ. В литературных источниках представлены в основном результаты исследований научных центров и клиник США, стран Западной Европы, Японии. Вышеуказанное подтверждает актуальность углубленного изучения мукополисахаридозов у детей в Республике Казахстан и разработки современной системы ранней диагностики и терапии.

Во второй главе подробно описываются изучаемые группы детей с мукополисахаридозом, а также использованные методы исследования.

Данное исследование проводилось на базе Научного центра педиатрии и детской хирургии МЗ РК г.Алматы. Лабораторно-инструментальные методы исследования проводились согласно международным протоколам диагностики и лечения мукополисахаридозов у детей и включало молекулярно-генетическое исследование мутантного гена, антропометрическое обследование, оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, состояния паренхиматозных органов, нервной системы; определялась толерантность пациентов к физической нагрузке.

Диагноз МПС верифицировался на основании качественного определения экскреции гликозаминогликанов, энзимодиагностики по DBS картам 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. Расчет распространенности проводился за период с 1998 по 2016 годы.

Дана подробная характеристика использованным методам исследования. Результаты научного исследования подвергнуты статистической обработке с помощью пакета программы IBM SPSS Statistics 23. Статистическая обработка проведена в операционной системе Microsoft Excel 2013. Дополнительно для проверки переменных использовались критерии Shapiro-Wilk для малого количества исследований. В связи с малыми размерами выборок был использован непараметрический тест Вилкоксона.

Третья глава посвящена клинико-эпидемиологическим особенностям мукополисахаридозов у детей. При анализе эпидемиологии мукополисахаридозов в Республике Казахстан установлено, что 46 детей имеют различные типы МПС. Регистрируемая распространенность составила 0,75 на 100 000 живорожденных. Распространенность по типам составила: МПС I – 0,21; МПС II – 0,32; МПС IV – 0,08; МПС VI – 0,13. Автор констатирует, что МПС II является самым распространенным типом в Республике Казахстан. Дети с МПС II в 89,4% случаев являлись представителями казахской популяции. За период наблюдения не было диагностировано ни одного случая с МПС IVB, III и МПС VII.

По результатам молекулярно-генетического исследования детей с МПС I, II, IVA и VI типами в стране были установлены мутации, входящие в международную базу данных HGMD. 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 IVA - 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).

При описании клинической картины установлено, что дети с МПС I, II и VI типов имеют типичный фенотип. А пациенты с МПС IVA отличаются от всех отсутствием грубых черт лица и макроглоссии, кисти по типу «когтистой лапы». Фенотипической особенностью для детей с МПС VI было наличие помутнение роговицы (100%), которое встречается лишь у 20% детей с МПС I, и отсутствовало при МПС II и МПС VIA. Поражение сердечно-сосудистой системы характерно для всех типов МПС, но значимо часто встречается при МПС I, II и VI типах. При оценке дыхательной системы выявлены синдром обструктивного апноэ сна у детей с МПС I, II, IVA и VI типами.

Поражение костно-суставной системы является типичным клиническим проявлением при различных типах МПС. У всех обследуемых детей с МПС I, II и VI типами имели место различные изменения костно-суставной системы: деформация грудной клетки; тораколумбальный кифоз; кисть по типу «когтистой лапы»; деформация лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных суставов с контрактурами I-II степени; широкая стопа; вальгусная деформация нижних конечностей от легкой до тяжелой

степени. Гепатомегалия, по сравнению со спленомегалией, является наиболее частым ($p < 0,05$) симптомом при различных типах МПС.

Автор приходит к заключению, что для МПС I, II и VI типов характерно выраженное вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, паренхиматозных органов (печень) и костно-суставной системы. Патология со стороны ЦНС отмечалась в виде задержки в интеллектуальном развитии и была типична для тяжелых форм МПС I и МПС II, в то время как дети с МПС IV A и VI типами в психоречевом развитии соответствовали своему возрасту. При МПС IV A типа редко поражается сердце и размеры печени зачастую имеют нормальные значения, в то время как поражение костно-суставной системы выходит на первый план при данном типе. Поражение дыхательной системы имеет место при всех вышеперечисленных типах, так как причиной его является как обструкция верхних дыхательных путей (накопление гликозаминогликанов в верхних дыхательных путях), рестриктивное поражение (накопление гликозаминогликанов в альвеолах; ограничение экскурсии легких по причине гепатомегалии и деформации грудной клетки) и поражение ЦНС.

Четвертая глава посвящена эффективности ферментзаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами. Автор отмечает, что на фоне ферментзаместительной терапии в целом 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.

Шестая глава посвящена влиянию персонифицированной комплексной терапии на морфофункциональное состояние сердца больных мукополисахаридозом. Обследуемые пациенты были разделены на 2 группы: первая группа, основная или экспериментальная, получала персонифицированную комплексную терапию (ферментзаместительную совместно с симптоматическими препаратами) и вторая группа контрольная (только ферментзаместительная терапия). Симптоматическая терапия состояла из препаратов группы и-АПФ (Каптоприл) и диуретиков (Верошпирон, Фуросемид). В основной группе на фоне терапии отмечалась положительная динамика у 84,6% пациентов в виде уменьшения степени недостаточности на митральном и аортальном клапанах, нормализации полостей сердца у 30,7% пациентов, нормализации геометрии миокарда у 23% пациентов.

В главе «Обсуждение полученных результатов» дается анализ всей проведенной работе в сравнении с имеющимися литературными данными, даны заключение, практические рекомендации. Личное участие автора в получении научных результатов не вызывает сомнения. Следовательно, совокупность полученных соискателем результатов и их научно-практическую значимость можно рассматривать, как отвечающую требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов, каждого заключения сформулированных автором в диссертационной работе получены путем тщательного анализа материала.

По итогам выполненного исследования соискателем сформулированы 5 положений, которые выносятся на защиту. Первое научное положение свидетельствует о редкости патологии мукополисахаридозов. Регистрируемая распространенность составила 0,75 на 100 000 живорожденных. Данное положение основано на расчете частоты патологии на 100 000 живорожденных за период 1998-2016 гг.. За данный период в Республике Казахстан родилось 5 934 853 детей, количество варьировало от 221 478 до 399 951, диагноз МПС был установлен у 45 пациентов.

Второе положение утверждает, что среди детей с МПС I, II, IVA и VI типами выявлены новые, ранее не описанные в мировой базе данных (HGMD), мутации в *IDUA*,

IDS, *GALNS* и *ARSB* генах. Результаты молекулярно-генетического исследования детей с МПС I, II, IVA и VI типами в Республике Казахстан установили мутации, входящие в международную базу данных HGMD. Наиболее частые мутация при МПС II - с.1000G>A (p.Asp334Asn) и гемизиготная комплексная перестановка между интроном 3 и интроном 7 гена *IDS* и псевдогена *IDS-2*, описанные как мутации приводящие к тяжелой форме синдрома Хантера, что было отмечено и при наших наблюдениях. 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 IVA -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). Были выявлены новые мутации у 30% детей, которые свидетельствуют о необходимости дальнейших генетических исследований пациентов с МПС I, II, IVA и VI типов в Республике Казахстан

Третье положение основано на тщательном клинико-инструментальном и лабораторном исследовании детей с МПС. Всем детям были проведены антропометрическое обследование, ЭКГ, ЭхоКГ, доплерография, Р-графия органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, консультации узких специалистов. По показаниям проводились спирография, 6 МТХ, МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника, респираторный ночной мониторинг.

По результатам комплексного исследования детей с МПС I, II, IVA и VI типами была установлена задержка в физическом развитии у 86% детей, показатели длины и массы тела были на уровне 3-10 перцентилей, у некоторых детей данные были ниже 3 перцентилей. Костно-суставные изменения (кифосколиоз, тугоподвижность суставов) отмечались у всех детей с МПС I, II и VI типами. Поражение дыхательной системы в виде частых респираторных инфекции отмечено в 100%, аденоиды, гипертрофии небных миндалин и частые экссудативные отиты диагностированы у 85,6 % детей, поражение ЦНС в виде гидроцефалии присутствовало у всех обследуемых детей. Уплотнение створок как митрального, так и аортального клапанов, с их недостаточностью от I до III степеней установлено у 100% больных.

Четвертое положение – ферментзаместительная терапия улучшает физическое развитие, повышает толерантность к физической нагрузке, имеет положительный эффект на респираторную систему. Результаты исследований выявили положительную динамику в физическом развитии детей в среднем в 45,5% случаях, уменьшении размеров гепатоспленомегалии в 54,5%, увеличение дистанции 6МТХ в среднем на 91 метров. Неоднозначные результаты отмечались со стороны респираторной и сердечно-сосудистой системы. Отмечалось ухудшение вентиляционной способности легких у одного ребенка в виде усиления обструктивного компонента и снижения показателей спирографии на 21%, в то время как у двоих пациентов имело место нормализация некоторых параметров с увеличением показателей на 36%. Уменьшилась дилатация полостей сердца на 23%, с относительной стабилизацией патологического процесса в миокарде, в виде отсутствия прогрессирования гипертрофии. Со стороны клапанного аппарата имело место стабилизация дисфункции, в 54,5% на обоих клапанов, отмечалось улучшение функции клапанного аппарата в 36,3% и лишь в 9% была установлена прогрессия повреждения митрального клапана.

Пятое положение - комплексное персонифицированное лечение детей с МПС, заключающееся в дополнительном включении к базовой ферментзаместительной симптоматической терапии при патологических изменениях сердечно-сосудистой системы улучшает морфофункциональные показатели сердца в 84,6% случаев, тогда как в контрольной группе - у 60%.

Количественные и качественные характеристики наблюдаемых детей достаточны для обоснования и достоверности сформулированных положений, выводов, практических рекомендаций. Научные положения и заключения исходят из сущности работы и

обоснованы результатами исследования. Полученные результаты прошли статистическую обработку, и позволяют считать представленные в диссертации данные достоверными, дающими право на формулировку основных положений, выносимых на защиту и заключений.

Таким образом, необходимо признать обоснованность научной новизны основных положений, заключений и практических рекомендаций, выносимых на защиту.

4. Степень новизны каждого научного положения, выводов и рекомендаций, практическая значимость результатов исследований.

Научная новизна полученных результатов обусловлена тем, что впервые на научном материале с применением многоэтапного обследования, высокочувствительных и информативных методов определены следующие элементы научной новизны:

Результат 1 - новый, так как в республике Казахстан впервые установлена частота встречаемости всех типов МПС в Казахстане. Регистрируемая частота составляет 0,75: 100 000 живорожденных детей

Результат 2 – новый, у 30% пациентов с верифицированным МПС в РК установлены новые, ранее не описанные в мировой базе данных (HGMD) мутации. Использовались методы прямого секвенирования и MLPA (мультиплексная амплификация лигазно-связанных проб) гена *IDUA* для МПС I; гена *IDS* для МПС II, гена *GALNS* для МПС IVA и гена *ARSB* для МПС VI. Для подтверждения найденных мутаций, как вызывающих заболевания использовалась генетическая база данных Human genetic mutations database (HGMD).

Результат 3 – новый, т.к. впервые установлены особенности клинического течения МПС у детей в стране, у 100% детей с МПС отмечается мультисистемное поражение: вне зависимости от типа заболевания поражаются сердечно-сосудистая и дыхательная системы; деформация костно-суставной системы типична для МПС I, II, IV-A и VI типов (100%); поражение паренхиматозных органов (печень, селезенка) встречается в 58,9%; ЛОР органов в 61,5%; органов зрения в 66%.

Результат 4 – ферментзаместительная терапия у детей при МПС I, II и VI типах имеет однонаправленное действие: повышается выносливость к физической нагрузке (увеличение дистанции 6 МТХ в среднем на 22,5%), что является показателем улучшения качества жизни детей с МПС.

Результат 5 – применение комплексной персонализированной терапии оказывает положительное влияние на морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы больных МПС в виде уменьшения дилатации полостей сердца в среднем на 43,4% от исходных данных и уменьшении степени недостаточности клапанного аппарата сердца в 84,6%, тогда как в контрольной группе установлено прогрессирование признаков дилатации полостей сердца в среднем на 12,5% от исходных данных и нарастание недостаточности клапанного аппарата сердца в 40%.

Практическая значимость заключается в предложенном соискателем «Алгоритме диагностики МПС у детей на уровне амбулаторно-поликлинической помощи» позволяет улучшить раннюю диагностику и, соответственно, своевременно начать терапию и улучшить качество жизни детей с МПС.

Итоги проведенной работы позволили соискателю в значительной мере углубить знания по проблеме МПС у детей, ранней диагностике и комплексной терапии.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.

Работа направлена на решение актуальной задачи современной педиатрии, в частности установлении регистрируемой частоты, своевременной диагностике и комплексной терапии МПС. Результаты диссертационной работы Тулебаевой А.К. теоретически и логически обоснованы. Приведенные данные литературы определяют актуальность исследования, их научную и практическую значимость, цели и задачи. В

главе собственных исследований приведено описание и анализ полученных результатов. Их обсуждение вынесено в заключительную главу. В результате получены основные положения исследования, указывающие на определении регистрируемой распространенности МПС и определении удельного веса отдельных его типов среди детей; выявлении новых, ранее не описанных мутаций: 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; установлении клинической картины МПС I, II, IVA и VI типов у детей; эффективности ферментзаместительной терапии.

Заключение и практические рекомендации являются результатами научно-практических исследований, соответствуют поставленным цели и задачам.

Исследование характеризуется внутренним единством, логической последовательностью изложения, обоснованным выбором объекта исследования и использованных методов. Важным является научное и практическое значение диссертационного исследования.

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

Полученные автором результаты о частоте встречаемости всех типов МПС в Казахстане, у 30% пациентов с верифицированным МПС установлены новые, ранее не описанные в мировой базе данных (HGMD) мутации, мультисистемное поражение, ферментзаместительная терапия для улучшения качества жизни детей с МПС имеют научно-практическое значение.

Предложенный «Алгоритм диагностики мукополисахаридозов у детей на уровне амбулаторно-поликлинической помощи» может быть использован в практическом здравоохранении для проведения клинико-лабораторного мониторинга за состоянием здоровья детей с МПС.

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

По результатам исследования опубликовано и принято к печати 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. 8 публикаций в материалах международных зарубежных конференций.

Приведенные автором опубликованные научные статьи отражают приоритетность, практическую ценность, клинико-эпидемиологическую направленность исследования и указывают на возможность расширенного использования результатов исследования в программах снижения заболеваемости и смертности детей с МПС. Важные положения диссертации представлены на республиканских и международных конференциях.

Таким образом, работа в достаточной степени освещена в открытой печати.

8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет, но вместе с тем в ходе анализа диссертационной работы возникли вопросы дискуссионного характера, на которых хотелось бы получить ответ соискателя.

Подглава 3.3.4 Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с МПС I, II, IVA и VI типами

Вы описываете ЭхоКГ и рентгенографические изменения сердечно-сосудистой системы у детей при МПС. Были ли клинические проявления изменений сердечно-сосудистой системы. В 100% случаях при всех МПС вы описываете недостаточность митрального клапана. С какой целью Вы назначили пациентам иАПФ и диуретики?

3.3.5.1 Синдром обструктивного апноэ сна у детей с МПС I, II, IVA и VI типами

2 пациента, у которых приступы СОАС со средней продолжительностью 19 сек и второй пациент (длительность апноэ 2 мин 30"). Т.к. у детей с МПС CPAP неприменим, какую коррекцию в терапии вы проводили таким детям?

9. Заключение о соответствии диссертации требованиям Правил присуждения степеней и возможности присуждения докторанту степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – Медицина.

Таким образом, диссертационная работа Тулебаевой Асель Кайратовны на тему «Клинико-эпидемиологическая характеристика мукополисахаридозов у детей в Республике Казахстан» по специальности 6D110100-«Медицина» является самостоятельно выполненной научно-исследовательской работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как законченный научно-исследовательский труд. Полученные соискателем результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы.

По своей актуальности, новизне, достоверности полученных результатов, научно-практической значимости представленная работа соответствует требованиям, на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100- «Медицина».

Зав.каф.педиатрии с курсом
детской онкологии и гематологии
КазМУНО, д.м.н, доцент

