



- Диссертация на тему «Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями: механизмы саногенеза, стратегия терапии» выполнена в ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

по специальности «педиатрия».

Научный консультант – доктор медицинских наук, доцент **Луцкий Игорь Степанович**, заведующий кафедрой детской и общей неврологии ФИПО ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

На основании доклада и обсуждения диссертации соискателя Шаймурзина Марка Рафисовича члены апробационного семинара пришли к выводу:

Актуальность темы диссертации.

В структуре наследственных нейродегенеративных заболеваний особое место занимает клинически гетерогенная группа патологических состояний двигательного нейрона спинного мозга, представленная спинальными мышечными атрофиями (СМА). Распространенность СМА составляет 1-2 случая на 100 тыс. человек. Клинически заболевание проявляется стойкими статомоторными нарушениями, неуклонным снижением функциональных возможностей, развитием инвалидизации с диапазоном тяжести от злокачественной инфантильной формы с тетраплегией и высокой смертностью до умеренных проявлений и мягкого течения заболевания с нормальной продолжительностью жизни (Евтушенко С.К. и соавт., 2014; Гузева В.И., 2015; Carré A. et al., 2016; Hwang H. et al. 2017). Патогенетически СМА связаны с поражением нижних мотонейронов спинного мозга и ствола мозга, что обусловлено делециями или мутациями в гене выживания мотонейрона 1 (SMN1) и приводит к прогрессирующим нарушениям функционирования поперечно-полосатой мускулатуры конечностей и туловища (Петрухин А.С. и соавт., 2018; Darras B.T. et al., 2018; Гусев Е.И., 2019).

Достижения в изучении молекулярно-генетических основ СМА позволили существенно улучшить терапевтический потенциал с возможностями модуляции генетического дефекта (Dubowitz V. et al., 2019, 2020; Mercuri E. et al., 2018, 2019). Вместе с тем целевые показатели по ряду генотерапевтических соединений не достигнуты в полном объеме (Castro D., 2014; Arnold W.D., 2015; Dangouloff T., 2019), окончательно не доработаны механизмы инфраструктурной организации в данном направлении (Finkel R.S. et al., 2018; Pearson S.D. et al., 2019), продолжается изучение долгосрочной эффективности и переносимости таргетной терапии (Zingariello C.D. et al., 2019; Ross L.F., 2019; Riessland M., 2019).

Несмотря на существующую большую гетерогенность клинического ответа на доступные в настоящее время методы лечения, начиная от отсутствия ответа до впечатляющих результатов (Lloyd A.J. et al., 2019; Darbà J., 2020), ведущим прогностически благоприятным фактором, определяющего эффективность лечения, является назначение терапии на стадии ранних клинических проявлений заболевания (Zhao M. et al., 2019; Michel C. et al., 2020). В основе лечения должна лежать стратегия персонализированной терапии, учитывающей индивидуальные особенности развития заболевания и ответа на применяемые методики воздействия (Vaidya S. et al., 2018; Шаймурзин М.Р. и соавт., 2019, 2020; Ross L.F. et al., 2019).

Степень достоверности и апробация результатов.

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется репрезентативным объемом выборки основной группы ($n=65$) и группы сравнения ($n=30$), применением валидированных оценочных шкал, современными методами исследования (инструментальный (ЭНМГ, рентгенография), молекулярно-генетический), а также обработкой полученных данных методами математической статистики.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на: Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные подходы в детской и общей неврологии: научные и практические аспекты» (Донецк, 2016), VII Научно-практической конференции с международным участием «Приоритетные направления реабилитологии и курортологии» (Нур-Султан, 2019), IX Междисциплинарном научно-практическом конгрессе с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» (Москва, 2019), III и IV Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2019, 2020); Международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» (Грозный, 2020); II Международной научно-практической online-конференции посвященной 90-летию ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО «Инновационные перспективы медицины Донбасса» (Донецк, 2020).

Полнота отображения материалов диссертации в публикациях.

По материалам диссертации опубликовано 52 печатных работы, из них в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Министерстве образования и науки Донецкой Народной Республики – 11, ВАК Российской Федерации – 5, ВАК Украины - 3, издано 2 монографии.

Степень новизны полученных результатов.

Впервые представлена оригинальная методика комбинаторного клинико-диагностического мониторингирования на различных этапах заболевания, разработана методика ранней диагностики вторичного неврального и миопатического поражения у пациентов СМА с использованием метода ЭНМГ.

Впервые предложены персонализированные подходы к организации инфраструктуры долгосрочной курации пациентов СМА, основанные на тщательном клинико-инструментальном обследовании с акцентированием внимания на раннем выявлении ведущего патологического паттерна, определяющего тяжесть двигательных нарушений и уровень функциональных возможностей, что ложится в основу тактики лечебных мероприятий.

В результате проведенного комплексного клинико-инструментального исследования представлены уточненные данные о патофизиологических механизмах формирования двигательных нарушений у детей с различными фенотипическими вариантами СМА. Доказано, что в патогенезе двигательных нарушений СМА важным звеном является сопутствующее миопатическое и

невральное поражение двигательных единиц, оказывающее определенное влияние на особенности клинического течения, прогноз и результаты лечения. Обоснована тесная взаимосвязь между степенью нарушений, выявляемых при ЭНМГ и тяжестью клинических проявлений заболевания.

Определены преморбидные особенности различных фенотипических вариантов СМА, уточнены инициальные клинические проявления заболевания с верификацией их течения, что позволяет посредством проактивных реабилитационных мероприятий предупредить формирование осложнений и максимально сохранить двигательный потенциал на ранних этапах заболевания. Представлен топико-этиологический паттерн миогенного поражения и предложена терапевтическая концепция вовлечения наименее задействованных групп мышц для выравнивания функциональных возможностей мышечного аппарата у детей СМА.

Доказана высокая степень корреляции между результатами клинико-неврологического, ЭНМГ и рентгенологического исследований, что позволило оптимизировать персонализированные подходы к лечебной тактике.

На основе патофизиологических механизмов развития и течения СМА, индивидуальных клинических и ЭНМГ характеристик разработан алгоритм дифференцированной персонализированной терапии и создана стратегия прогнозирования эффективности лечения.

Личный вклад соискателя.

Автором подготовлен дизайн и комплексная программа диссертационного исследования. Самостоятельно выполнен аналитический обзор отечественной и иностранной литературы по тематике проводимого исследования. Автор принимал непосредственное участие в обследовании участников исследования, в организации и проведении инструментального, молекулярно-генетического исследований. Автором проведена оценка результатов, полученных в процессе работы данных клинических, молекулярно-генетических, инструментальных исследований. Автор самостоятельно провел статистическую обработку полученных данных, выполнил анализ и дал научную интерпретацию полученных результатов с формулировкой выводов и практических рекомендаций.

Результаты внедрения научных достижений в практику и их значимость для народного хозяйства.

Результаты работы внедрены в практику и используются в лечебно-диагностической работе клинических больницах Министерства транспорта Украины, дорожной клинической больницы Донецка, лечебных учреждений ДНР, Института неотложной и восстановительной хирургии НАН Украины. Теоретические и практические материалы исследования включены в учебный процесс кафедры детской и общей неврологии факультета интернатуры и последипломного образования ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», используются для подготовки лекций и практических занятий с

клиническими ординаторами, интернами, слушателями курсов тематического усовершенствования и профессиональной переподготовки врачей.

В результате проведенного исследования у пациентов СМА изучены преморбидные особенности, предшествующие развитию заболевания, уточнены инициальные клиничко-неврологические симптомы у детей с различными фенотипическими вариантами СМА.

Уточнен паттерн двигательных нарушений, дифференцирована топико-этиологическая детерминация миогенного поражения различных фенотипических вариантов СМА.

Установлена роль дополнительных патофизиологических факторов, влияющих на течение СМА. По данным ЭНМГ-мониторирования идентифицированы потенциальные маркеры, позволяющие прогнозировать развитие заболевания. Показано, что признаки неврогенного и миогенного поражения, полученные в результате ЭНМГ-мониторирования, являются неблагоприятными прогностическими факторами, влияющих на формирование костно-мышечных осложнений.

Разработаны персонализированные подходы к долгосрочной поэтапной терапии, основанные на тщательном клиническом исследовании, потенцируемого параллельной интерпретацией с данными дополнительных исследований и заострением внимания на раннем выявлении симптомов, оказывающих негативное влияние на течение заболевания. Представлены комплексы лечебных методик, направленных на предупреждение и минимизацию развития осложнений со стороны костно-мышечной системы. Предложена методика медикаментозного патогенетически направленного лечения сопутствующего невралного и миопатического поражения в различные периоды течения заболевания. Модифицирована и дополнена методика немедикаментозной коррекции функциональных нарушений, включая мануальную терапию, дифференцированный массаж и комплекс упражнений, направленных на разработку менее пораженных мышечных групп.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для специалистов широкого профиля: невропатологов, терапевтов, нейрофизиологов, генетиков и педиатров. Диссертация построена по классическому принципу и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, 7 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, указатель литературы, приложение. Библиографический указатель включает 166 отечественных и 499 иностранных источников литературы. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 27 рисунками.

Во введении к диссертации отражены все требуемые положения – актуальность проблемы, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна работы, научно-теоретическое и научно-практическое значение работы, сведения об апробации и публикациях. В обзоре литературы приведены современные представления о проблеме спинальных мышечных у детей. Приведенный анализ современной отечественной и зарубежной

литературы обосновывает механизмы развития костно-мышечных осложнений, сопутствующего неврогенного и миогенного поражения моторной интеграции, оказывающих негативное влияние на течение заболевания. Описываются клинико-неврологические проявления и молекулярно-генетические аспекты проксимальных СМА. Представлены известные верифицированные методы оценки физических возможностей и двигательной функции у детей СМА, современные возможности ЭНМГ в оценке течения заболевания. Обзор литературы подробен, местами излишне детализирован в описании приоритетных направлений и механизмов действия таргетной и симптоматической терапии, применяемой у детей СМА. Работа написана хорошим литературным языком, список литературы соответствует требованиям ВАК. Автореферат диссертационной работы полностью отражает основное содержание исследования. Существенных замечаний к проведенному исследованию нет.

Замечания:

Все аббревиатуры следовало бы дать в одном списке, например на последней странице автореферата, что облегчило бы прочтение текста. В качестве пожеланий к дальнейшей работе автора хотелось бы порекомендовать не перегружать сложными терминами и их сокращениями излагаемый материал. Целесообразно разработать патент и методические рекомендации для практического здравоохранения на предложенную персонализированную медикаментозную терапию и комплекс реабилитационных мероприятий коррекции неврологических проявлений спинальных мышечных атрофий 2 и 3 типов.

Постановили:

Диссертационная работа Шаймурзина Марка Рафисовича на тему «Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями: механизмы саногенеза, стратегия терапии» является законченным научным исследованием по актуальности, структуре, уровню научной новизны и практической значимости полностью соответствует шифру специальности 14.01.11 – Нервные болезни (медицинский науки) и отвечает требованиям п. 2.1 для соискателей ученой степени доктора наук «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27 февраля 2015 года № 2-13 (в редакции 10 августа 2018 №10-45).

Автор диссертации заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки).

Диссертация Шаймурзина Марка Рафисовича на тему «Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями: механизмы саногенеза, стратегия терапии» рекомендуется к рассмотрению в диссертационном совете Д 01.026.06.

Заключение принято на заседании Аprobационного семинара по нервным болезням Диссертационного совета Д 01.026.06 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО.

Присутствовало на заседании 8 человек.

Результаты голосования: «за» - 8 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 1 от 11 . 02 .2021 г.

Председатель
Аprobационного семинара,
д.мед.н., профессор



Статинова Е.А.

Секретарь
Аprobационного семинара
к.мед.н., доцент



Коценко Ю.И.