

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» В.В. Ефремова на диссертацию Шаймурзина Марка Рафисовича «Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями: механизмы саногенеза, стратегия терапии», представленную к защите в диссертационный совет Д 01.026.06 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность диссертационного исследования

В медицинской литературе в последние десятилетия широко обсуждается проблема повышения эффективности диагностики и оказания медицинской помощи пациентам со спинальными мышечными атрофиями (СМА). В основном исследования посвящены изучению молекулярно-генетических механизмов СМА и потенциальным возможностям терапевтической модуляции генетического дефекта в модификации естественного течения заболевания у больных СМА. Вопросы о роли таргетной терапии в патогенезе СМА вызывают многочисленные дискуссии и не дают однозначного ответа. Связано это с различными обстоятельствами. Так, в большинстве публикаций фокус клинических исследований сосредоточен, главным образом, на изучении патофизиологических механизмов, связанных с дефектом функционирования SMN-белка, включая дефекты аксонального транспорта, функционирование ионных каналов в качестве потенциальных биомаркеров, оказывающих определенное влияние на прогрессирование заболевания. В этой связи остаются нерешенными вопросы патофизиологических механизмов повреждения структурных образований

нейромышечной интеграции, в частности неврогенного и миогенного уровня, оказывающих влияние на двигательный дефицит и патогенез прогрессирования заболевания. До настоящего времени остаются недостаточно освещенными вопросы долгосрочной эффективности и переносимости таргетной терапии, целевые показатели по ряду генотерапевтических соединений не достигнуты в полном объеме, окончательно не доработаны механизмы инфраструктурной организации в данном направлении, не достаточно изучены маркеры прогнозирования и эффективности лечения. Для преодоления этой важной проблемы актуален комбинаторный персонализированный подход, основанный на динамическом мониторингировании клинико-неврологических нарушений, углубленном всестороннем анализе маркеров поражения нейромоторной интеграции, применении высокоинформативных методов исследования, в частности электронейромиографии (ЭНМГ), позволяющего своевременно выявлять задействованные структурные повреждения двигательных единиц с возможностью коррекции терапевтических мероприятий. Это позволит более четко и дифференцированно подходить к назначению терапии, оценивать эффективность лечения и делать прогнозы течения заболевания.

Выше перечисленные факты обуславливают актуальность и своевременность рецензируемой работы Шаймурзина Марка Рафисовича, а сформулированные цель и задачи отражают современное состояние проблемы.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное автором исследование относится к числу новаторских. Учитывая сложность клинико-функциональных нарушений, сопровождающих СМА, для их верификации и оценки был использован многокомпонентный и трудоемкий методический комплекс: клинико-неврологическое обследование с анализом функциональных возможностей, тщательной дифференциацией локализации миогенного повреждения, рентгенографической оценкой сколиотической деформации, комплексной ЭНМГ с верификацией и анализированием нейронопатии, аксонопатии и миопатии. Стоит отметить,

подобный подход к исследованию СМА в картине оценки функционального состояния двигательной системы до настоящего времени не проводился.

В результате проведенной работы автору удалось определить роль дополнительных патофизиологических факторов, влияющих на течение СМА и инспирирующих развитие костно-мышечных осложнений. По данным ЭНМГ-мониторирования идентифицированы потенциальные маркеры, позволяющие прогнозировать развитие заболевания. Было установлено, что одним из триггеров развития скелетно-мышечных осложнений служит формирующаяся аксональная невропатия, которая сопровождается снижением мышечной силы в дистальных отделах конечностей и оказывает влияние на течение заболевания, в частности, способствует формированию нейрогенных контрактур. Автором показано, что миопатическое повреждение поперечнополосатой мускулатуры спины и туловища является фактором формирования нейромышечного сколиоза. Таким образом, обоснована тесная взаимосвязь между степенью нарушений, выявляемых при ЭНМГ и тяжестью клинических проявлений заболевания.

Важным результатом работы является уточнение преморбидных особенностей и инициальных клинических проявлений СМА с верификацией их течения, что в практическом плане позволяет посредством проактивных реабилитационных мероприятий предупредить формирование осложнений и максимально сохранить двигательный потенциал на ранних этапах заболевания.

В процессе выполнения работы уточнен паттерн двигательных нарушений. Дифференцирована топико-этиологическая детерминация миогенного поражения СМА. Полученные данные определяют терапевтическую концепцию вовлечения наименее задействованных групп мышц для выравнивания функциональных возможностей мышечного аппарата у детей со СМА.

Особо следует подчеркнуть новацию предложенной концепции долгосрочной курации пациентов со 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. С учетом патофизиологических механизмов развития и течения СМА, индивидуальных клинических и ЭНМГ-характеристик автором разработан алгоритм персонализированной терапии стабилизации нейронопатии, подробно описаны подходы к патогенетической поэтапной терапии аксональной невропатии, миогенных нарушений.

Интерес представляет модифицированная и дополненная методика немедикаментозной коррекции функциональных нарушений, включая мануальную терапию, дифференцированный массаж и комплекс упражнений, направленных на разработку менее пораженных мышечных групп.

Высокой оценки заслуживают представленные комплексы методик поэтапной прецизионной терапии, направленной на предупреждение и минимизацию развития осложнений со стороны костно-мышечной системы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций

Обоснованность и достоверность результатов настоящего исследования подтверждаются подробным анализом большого количества отечественной и зарубежной научной литературы по изучаемой теме, достаточным объемом и репрезентативностью изучаемых групп пациентов, использованием современных и информативных методов клинического, инструментального и молекулярно-генетического методов исследований, а также адекватным применением современных технологий статистического анализа.

Выводы работы обоснованы на полученном автором фактическом материале, соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из содержания диссертационной работы.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати, их апробация и внедрение в практику

Основные положения настоящего исследования достаточно полно изложены в научной печати. Автором опубликовано 49 печатных работы, из них в

изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК при Министерстве образования и науки Донецкой Народной Республики, ВАК Украины и ВАК Российской Федерации - 22 работы, издано 2 монографии, зарегистрировано 3 рационализаторских предложения, подано заявление о выдаче патента Российской Федерации на изобретение.

Основные итоги диссертационной работы доложены и обсуждены на многочисленных конференциях, симпозиумах и съездах различного ранга, в том числе международного уровня.

Результаты выполненного исследования внедрены научно-исследовательскую деятельность и учебную работу кафедры детской и общей неврологии факультета интернатуры и последипломного образования ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, кафедры неврологии и медицинской генетики ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», в лечебно-диагностическую работу республиканских и городских неврологических отделений Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики.

Объем, структура, содержание и оформление диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 318 страницах машинописного текста, содержит 27 таблиц и 27 рисунков. Структура работы состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, приложения.

Введение настоящей работы составлено согласно рекомендациям ВАК и содержит обоснование актуальности и степени разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, описание научной новизны, теоретической и практической значимости, методологии и методов исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и обоснованность результатов исследования, сведения о внедрении результатов

исследования в практику и апробации работы, а также данные о количестве публикаций, личном вкладе автора в проведенное исследование, структуре и объеме диссертации.

Цель, задачи и положения, выносимые на защиту, сформулированы коротко и четко.

Обзор литературы соответствует теме диссертационного исследования и раскрывает современные представления о проблеме СМА детского возраста. Приведенный анализ современной отечественной и зарубежной литературы в полной мере раскрывает клинико-неврологические проявления, фенотипический полиморфизм и молекулярно-генетическим аспекты различных фенотипических вариантов СМА. Представлены современные клинико-диагностические аспекты СМА. Подробно описаны известные электронейромиографические методики с обоснованием их роли в верификации уровней поражения двигательных единиц. Освещены приоритетные направления геномодулирующей терапии СМА. Обзор литературы подробен, местами излишне детализирован в описании фармакологических свойств лекарственных средств, используемых в нейрорепедиатрии, носит аналитический характер. Диссертантом выполнен анализ 665 источников литературы, в том числе 166 отечественных и 499 иностранных.

В диссертационной работе подробно описываются и анализируются результаты, полученные при обследовании детей со СМА 2 и 3 типа. Таблицы и рисунки не дублируют изложенный в тексте материал, составлены грамотно, обоснованно и являются информативными.

Данные, представленные в настоящей работе, изложены корректно, четко интерпретированы. Объем используемых методов исследования способствовал решению поставленных задач и позволил обеспечить высокий научно-методический уровень данной работы.

Закключение написано четко, выводы логично следуют из полученных результатов исследования, а практические рекомендации опираются на выводы диссертации и могут быть использованы в в практическом здравоохранении - в поликлинических кабинетах неврологов, семейных врачей, неврологических

отделениях, реабилитационных центрах, диагностических центрах, кабинетах диспансерного наблюдения; в учебном процессе вузов медицинского профиля при обучении врачей-курсантов, врачей-интернов, ординаторов.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, написан научным языком, по структуре соответствует всем требованиям, предъявляемым ВАК.

В процессе рецензирования возникли следующие вопросы:

1. В выводах отмечено, что вам удалось замедлить темпы прогрессирования заболевания у детей со СМА основной группы. Как вы считаете – это результат дифференцированного медикаментозного лечения и прецизионных реабилитационных мероприятий или следствие активного непрерывного наблюдения с назначением курсовой многогодичной разнонаправленной терапии?

2. На ваш взгляд, в практическом плане какие наиболее значимые ЭНМГ-параметры в ранней диагностике основных и сопутствующих нарушений нейромышечной интеграции при СМА?

3. По каким критериям осуществлялся подбор медикаментозной терапии у детей со СМА 2 и 3 основной группы?

Заключение

Диссертационное исследование Шаймурзина Марка Рафисовича на тему: «Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями: механизмы саногенеза, стратегия терапии», выполненное при консультативном участии доцента Луцкого Игоря Степановича и представленное к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является завершенной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной медицинской задачи – улучшению диагностики и оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий у детей со спинальными мышечными атрофиями 2 и 3 типа.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, научной

новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов и научных положений представленная работа соответствует критериям, установленным п. 2.1. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г., №2-13, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор, Шаймурзин Марк Рафисович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент,

доктор медицинских наук, доцент,

профессор кафедры нервных болезней

и нейрохирургии Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Ростовский государственный

медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации

В.В. Ефремов

Согласие Ефремова Валерия Вильямовича на автоматизированную обработку данных получено

Адрес места работы официального оппонента:

344022, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичевский, 29,

тел. +7 (863) 250-42-00; e-mail.: okt@rostgmu.ru.

Подпись Ефремова Валерия Вильямовича заверяю:

Ученый секретарь ученого совета,

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

д.м.н., доцент



Н.Г. Сапронова