

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ГУ ЛНР «Луганский государственный
медицинский университет имени Святителя Луки»
доктор медицинских наук, профессор
Пустовой Ю.Г.



«16» мая 2021 г.

Отзыв

ведущей организации на диссертацию Шаймурзина Марка Рафисовича
на тему: «Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными
атрофиями: механизмы саногенеза, стратегия терапии»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность темы исследования

Представленное диссертационное исследование посвящено оптимизации подходов ведения пациентов со спинальными мышечными атрофиями (СМА) 2 и 3 типа на основе комплексного изучения клинико-функционального состояния двигательной системы. Актуальность данной темы определяется неуклонным прогрессированием данного заболевания со стойким снижением функциональных возможностей, развитием тяжелой инвалидизации, недостаточными знаниями патофизиологических и саногенетических механизмов развития и течения различных фенотипических вариантов СМА, недоработанными подходами к тактике долгосрочной курации больных СМА с учетом индивидуальных особенностей патогенеза. Особое внимание в работе уделено исследованию специфики вторичных неврогенных и миогенных нарушений, возникающих вследствие патологии двигательного мотонейрона и определения их влияния на клиническое течение, патогенез прогрессирования заболевания, прогноз и эффективность терапевтических мероприятий. Выводы и рекомендации по этим вопросам являются необходимыми для повышения качества

диагностики и формирования персонализированных подходов в лечении СМА.

**Новизна исследования полученных результатов и выводов,
сформулированных в диссертации**

Впервые представлена оригинальная методика комбинаторного клинико-диагностического мониторингирования на различных этапах заболевания, разработана методика ранней диагностики вторичного невральнoго и миопатического поражения

Впервые предложены персонализированные подходы к организации долгосрочной курации пациентов, 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.

Уточнены 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 электронейромиографии (ЭНМГ) и тяжестью клинических проявлений заболевания, что позволило оптимизировать персонализированные подходы к лечебной тактике.

Определены преморбидные особенности различных фенотипических вариантов СМА, уточнены инициальные клинические проявления заболевания с верификацией их течения.

Доказана высокая степень корреляции между результатами клинико-неврологического, ЭНМГ и рентгенологического исследований.

Разработан алгоритм дифференцированной персонализированной терапии и создана стратегия прогнозирования эффективности лечения.

Значимость для науки и практики

Уточнен паттерн двигательных нарушений. Дифференцирована топико-этиологическая детерминация миогенного поражения различных фенотипических вариантов СМА и предложена терапевтическая концепция вовлечения наименее задействованных групп мышц для выравнивания функциональных возможностей мышечного аппарата у детей со 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, влияющими на формирование костно-мышечных осложнений.

Разработаны персонализированные подходы к долгосрочной поэтапной терапии, основанные на тщательном клиническом исследовании, потенцированном 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.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Использованные клинический (с применением международных шкал оценки функциональных возможностей и силы с учетом возрастного аспекта), инструментальный (включающий ЭНМГ, рентгенографию), молекулярно-генетический методы и метод математической обработки результатов в ходе проведенного исследования были выбраны адекватно поставленной цели и сформулированным задачам. Полученные результаты и выводы логичны, научно обоснованы и не противоречат современным литературным данным.

Достоверность полученных данных обусловлена достаточным объемом выборки - в исследовании принимало участие 95 больных с генетически подтвержденным диагнозом проксимальной СМА в возрасте от 1 года до 4 лет. Количество включенных в исследование пациентов определялось числом госпитализированных детей в отделение Республиканского клинического центра нейрореабилитации (Донецкая Народная Республика). Участники исследования были распределены на 2 группы: основную (65 детей) и группу сравнения (30 пациентов). Концепция лечения пациентов основной группы разрабатывалась на принципах персонализированного комбинированного подхода с применением комплексной поэтапной терапии на основе данных клинико-электронейромиографического обследования, проводимого каждые 3 месяца, на основе полученных данных которого вносилась коррекция в тактику лечебных мероприятий. Терапия у детей группы сравнения назначалась на основании федеральных и международных клинических рекомендаций, включающих курсовую симптоматическую терапию без учета данных ЭНМГ. Контрольные отметки с целью получения данных для статистического анализа проводились в дебюте исследования, через 1 год, 3 года и 5 лет.

Предложенная концепция персонализированного подхода к ведению детей со СМА позволила замедлить темпы прогрессирования заболевания и

сохранить более высокий уровень двигательных возможностей пациентов. Глубокий анализ данных ЭНМГ исследований позволил своевременно выявлять вторичное неврогенное и миогенное поражение, что обеспечило возможность их разнонаправленной коррекции.

Математическая обработка результатов предполагала использование статистических методов анализа.

Статистическую обработку полученной в ходе исследования информации проводили с помощью пакета прикладных программ "Statistica - 10.0" компании StatSoft.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Результаты диссертационного исследования в полной мере изложены в 49 научных работах соискателя (в 26 работах весь объем авторский), в том числе в 22 статьях, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики, ВАК Украины, ВАК Российской Федерации, 2 монографиях, а также 3 рационализаторских предложениях.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 318 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, 7 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, указатель литературы, приложение. Библиографический указатель включает 166 отечественных и 499 иностранных источника литературы. Работа проиллюстрирована 27 таблицами и 27 рисунками.

В введении обоснована актуальность диссертационной работы, цель и задачи исследования, научная новизна полученных результатов, их теоретическая и практическая значимость, сформулированы положения,

выносимые на защиту, методологическая база, приведены сведения о степени достоверности и апробации результатов.

В первой главе представлен литературный обзор, посвященный клинико-неврологическим проявлениям, фенотипическому полиморфизму и молекулярно-генетическим аспектам СМА, анализу клинико-диагностических возможностей периферического нейромоторного аппарата, а также возможностям и перспективам медикаментозного и немедикаментозного лечения СМА на современном этапе. На основании изучения материала, представленного в литературном обзоре, автором определяются вопросы проблемы, требующие дальнейшего изучения и обосновывающие актуальность исследования.

Во второй главе приводится описание материалов и методов исследования, дизайна исследования. Описаны критерии включения и исключения пациентов из исследования. В главе раскрыта методология проведения исследования, приведены описания клинических, инструментальных и статистических методик, соответствующих цели и задачам исследования.

Основная часть диссертации посвящена изложению собственных результатов исследования. В третьей главе проведен анализ инициальных проявлений и преморбидных особенностей СМА 2 и 3 типа, изучены и сопоставлены клинико-функциональные и ЭНМГ-характеристики СМА 2 и 3 типа.

В четвертой главе проведена корреляционная связь между амплитудой М-ответа (как маркера аксональной невропатии) и показателями мышечной силы у обследованных больных. Показано, что одним из триггеров развития скелетно-мышечных осложнений является формирующаяся аксональная невропатия, сопровождающаяся снижением мышечной силы в дистальных отделах конечностей и возникновением нейрогенных контрактур, что важно учитывать при разработке персонализированной программы нейрореабилитации. Проведен корреляционный анализ влияния величины

деформационного угла бокового отклонения по Коббу на ЭНМГ-значения девиации максимальной амплитуды потенциалов и девиации средней частоты потенциалов (как маркеров миогенного повреждения). Показано, что миопатическое повреждение поперечно-полосатой мускулатуры спины и туловища является фактором формирования нейромышечного сколиоза, что определяет стратегию лечения скелетно-мышечной осложнений.

Пятая глава посвящена описанию разработанной автором методики персонализированной комбинаторной терапии, включающей нейродию, немедикаментозную коррекцию двигательных нарушений. Приведены подходы персонализированной терапии стабилизации нейропатии. Представлены модели патогенетически обоснованной терапии вторичной аксональной невропатии и миогенных нарушений. Предложена реабилитационная программа костно-суставных нарушений у детей со СМА 2 и 3 типа.

В шестой главе представлены результаты мониторинга балльной оценки функциональных возможностей и показателей игольчатой, стимуляционной и поверхностной методик ЭНМГ. Описана динамика выраженности нейромышечного сколиоза за 5-летний период проведения исследования. Проведена оценка эффективности разработанной методологии персонализированной терапии у детей со СМА 2 и 3 типа.

В седьмой главе подробно описаны подходы к долгосрочной курации пациентов, включая медико-социальное сопровождение и диспансерное наблюдение больных со СМА 2 и 3 типа.

В главе «Заключение» в сжатом виде приведены все полученные в исследовании результаты. Описанные данные и заключения обоснованы, логичны и уникальны, не вызывают сомнений их достоверность и подлинность. Объем исследований, проведенных в ходе диссертационной работы, достаточен для обоснования выводов. Выводы отражают полученные результаты и соответствуют поставленным задачам, что позволяет достичь цели исследования.

Оформление диссертации соответствует ГОСТУ. Автореферат соответствует основным положениям диссертации.

Общие замечания

Принципиальных замечаний по работе нет. В порядке дискуссии представляет интерес мнение диссертанта по следующим вопросам:

1. На ваш взгляд, какой из используемых в исследовании клинико-диагностических методов является основным с позиции стратегических подходов к назначению персонализированной терапии больных спинальными мышечными атрофиями?

2. Отмечались ли в вашем исследовании пациенты с нехарактерной для генофенотипического варианта СМА 2 и 3 типа локализацией миогенного поражения?

3. В вашем исследовании поражение мотонейрона и аксональное поражение характеризовалось однородными изменениями показателей амплитуды потенциалов двигательных единиц, в таком случае: по каким нейрофизиологическим критериям осуществлялась дифференциация между нейронопатией и аксонопатией?

Заключение

Диссертация Шаймурзина Марка Рафисович на тему: «Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями: механизмы саногенеза, стратегия терапии» представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, отражающую новое решение актуальной задачи по оптимизации подходов долгосрочной курации пациентов со СМА 2 и 3 типа на основе патофизиологических механизмов развития и течения заболевания, индивидуальных клинических и ЭНМГ-характеристик, разработанных автором. Новые научные результаты, полученные соискателем, имеют существенное значение для науки и практики

неврологии. Полученные автором результаты достоверны, заключение и выводы обоснованы.

Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым кандидатским диссертациям, изложенным в п. 2.2 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015г. № 2-13, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – неврология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии Государственного учреждения Луганской Народной Республики «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

«17» мая 2021 года.

Заведующая кафедрой
нervных болезней и нейрохирургии
ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ
д.мед.н., профессор

Мироненко Татьяна Васильевна

Подпись заведующего кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, д.мед.н., профессора Мироненко Татьяны Васильевны заверяю:

Государственное учреждение Луганской Народной Республики
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Тел.: (0642) 34-71-13; e-mail: kancelgmu@mail.ru

Почтовый адрес: 91045, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1-г



Мироненко Т.В.
ЗАВЕДУЮЩАЯ
ОТДЕЛА КАДРОВ
ГЗ ЛНР «ЛГМУ
СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»
Мироненко Т.В.