

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, директора Национального центра детской реабилитации Корпоративного Фонда University Medical Center в Республике Казахстан Булекбаевой Шолпан Адильжановны 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

Выбранная соискателем тема представляет большой интерес среди научного сообщества, так как спинальная мышечная атрофия (СМА) – тяжелое нейромышечное заболевание, с диапазоном тяжести клинического состояния от злокачественной инфантильной формы с тетраплегией и высокой смертностью (СМА 1 типа) до умеренных проявлений (СМА 2 типа) и доброкачественного течения заболевания с нормальной продолжительностью жизни (СМА 3 и 4 типа). Значительный прогресс в разработке молекулярно-генетических технологий позволил объединить точную информацию о генетическом фоне СМА с методами этиотропного лечения и улучшить функциональные возможности пациентов. В настоящее время современные терапевтические стратегии сфокусированы, главным образом, в диапазоне от замены гена SMN1 до модуляции SMN2 гена. Некоторые исследователи указывают на клинические улучшения у пациентов со СМА (принимающих таргетную терапию) в виде измеримого увеличения функциональных возможностей и мышечной силы. Литературные данные, посвященные предварительным и промежуточным результатам клинических исследований в сегменте геномодулирующих технологий, имеют крайне важное

значение для формирования модульной гибкости и обеспечения потенциального успеха проводимого лечения.

Вместе с тем, остаются недостаточно понятными вопросы патогенеза двигательных расстройств и их скелетно-мышечных осложнений, оказывающих влияние на прогрессирование заболевания, а также способы их профилактики и эффективной коррекции.

В этой связи следует отметить актуальность проведенного диссертационного исследования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Основные положения диссертации, полученные выводы в результате исследования и предложенные практические рекомендации обоснованы и обладают высокой степенью достоверности.

В обзоре литературы подробно обсуждены современные вопросы, касающиеся определения, этиопатогенеза, распространенности, клинической картины СМА, современных методов диагностики и принципов лечения. Особое внимание отведено молекулярно-генетическим технологиям, данным ЭНМГ. До настоящего времени для детей со СМА не было предложено комплекса нейрореабилитации.

Диссертантом проанализирован материал, включающий данные 95 детей и результаты генетического анализа 122 родителей, с полным описанием данных клинических, инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования.

При обсуждении результатов проведенного исследования соискатель ссылается на литературные источники. Означает ли это, что данные методы ранее были описаны и применялись другими авторами?

В проведенном клинико-электрофизиологическом исследовании установлено, что у детей со СМА 2 типа заболевание протекает в более тяжелой форме, с большей гибелью мотонейронов, ранним присоединением вторичного

миогенного и неврогенного поражения, быстрым прогрессированием двигательных нарушений в сравнении с пациентами со СМА 3 типа.

Также установлено, что развитие вторичного неврогенного поражения, протекающего по типу аксональной дегенерации с большей дистальной локализацией, сопровождается снижением мышечной силы и тонуса в дистальных отделах конечностей, приводящей к формированию костно-суставных деформаций, что необходимо учитывать при планировании лечебно-профилактических мероприятий.

Соискателем установлена прямая корреляционная связь между величиной бокового отклонения позвоночного столба по Коббу и выраженностью вторичного миогенного поражения (по данным ЭНМГ), что важно знать при выборе тактики лечения и профилактики сколиоза у детей со СМА.

Автор аргументировал важность учета анамнестических данных с анализом факторов, провоцирующих дебют заболевания (перенесенные ОРВИ, вакцинация), выявление нарушений в костно-мышечной системе (задержка моторного развития, мышечная гипотония, гипермобильный суставной синдром, дисплазия тазобедренных суставов, патологическая установка стоп), что позволяет посредством проактивных лечебно-реабилитационных мероприятий предупредить формирование осложнений и максимально сохранить двигательную активность на ранних этапах заболевания.

Достоверность выводов и практических рекомендаций подтверждается объемом полученных в результате работы данных, с применением современных и адекватных методов статистического анализа.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Предложены персонализированные подходы к организации инфраструктуры долгосрочной курации пациентов со СМА, основанные на 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.

Заслуживают внимания методика комбинаторного клинико-диагностического мониторингирования на различных этапах заболевания, разработанный способ ранней диагностики вторичного невралного и миопатического поражения у пациентов со СМА с использованием метода ЭНМГ.

Автор на основе собственных данных и проведенного анализа литературных источников сформулировал представления о дополнительных патофизиологических факторах, влияющих на течение СМА.

Доказано, что признаки неврогенного и миогенного поражения, полученные в результате ЭНМГ-мониторирования, являются неблагоприятными прогностическими факторами, влияющими на формирование костно-мышечных осложнений. Обоснована тесная взаимосвязь между степенью нарушений, выявляемых при ЭНМГ, и тяжестью клинических проявлений заболевания.

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

Модифицирована и дополнена методика немедикаментозной коррекции функциональных нарушений, включая мануальную терапию, дифференцированный массаж и комплекс упражнений, направленных на разработку наименее задействованных групп мышц для выравнивания функциональных возможностей мышечного аппарата у детей СМА.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Сформулированные патофизиологические механизмы развития СМА расширяют представление о патогенезе прогрессирования заболевания и предполагают проведение дальнейших научных исследований, направленных на более глубокое изучение маркеров, позволяющих судить о характере течения и темпах прогрессирования СМА, прогнозировать и оценивать эффективность различных видов лечения.

Шаймурзиным М. обосновывается важность метода ЭНМГ в клинической практике, позволяющего сократить сроки диагностики СМА, проводить мониторинг течения заболевания, своевременно выявлять вторичное миогенное и

неврогенное поражения, определяться со стратегией персонализированной терапии и осуществлять контроль эффективности реабилитационных мероприятий.

При выборе тактики лечения и для профилактики нейрогенных контрактур и сколиозов у детей со СМА диссертант предлагает методику комплексного воздействия, включающая ортопедические вспомогательные приспособления, комплекс упражнений, направленных на увеличение амплитуды движений пораженных суставов, щадящую мануальную терапию, сегментарный массаж, фармакопунктуру, дополнительное назначение необходимой медикаментозной терапии.

При составлении лечебно-реабилитационных программ, направленных на профилактику скелетно-мышечных нарушений и повышения эффективности лечения предложено определять мышечные группы, которые в меньшей степени вовлечены в патологический процесс для последующего их максимального вовлечения в терапевтические мероприятия.

Результаты выполненной диссертационной работы внедрены в научную деятельность и учебную работу различных кафедр и неврологических отделений республиканских и городских больниц.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По материалам исследования опубликовано 49 печатных работы, из которых 22 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Донецкой Народной Республики, Украины и Российской Федерации. Диссертантом издано 2 монографии. Получено 3 рационализаторских предложения, подано заявление о выдаче патента Российской Федерации на изобретение.

Результаты проведенного исследования многократно представлялись на международных научно-практических конференциях, конгрессах, форумах. Полученные диссертантом результаты могут быть рекомендованы для внедрения в повседневную практику неврологических и педиатрических отделений различного уровня, реабилитационные центры, кабинеты диспансерного наблюдения, диагностические отделения.

Общая оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 278 страницах машинописного текста, состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитированной литературы. Приложения изложены на 30 страницах. Список литературы состоит из 166 отечественных и 499 зарубежных источников. В работе представлено 27 таблиц и 27 рисунков.

Автореферат отражает содержание диссертации и соответствует существующим требованиям ВАК Донецкой Народной Республики.

Принципиальных замечаний к работе не имею, но на мой взгляд, автору необходимо обратить внимание на следующие моменты:

1. При постановке цели и задач автор не использовал термин «реабилитация» вразрез названия самой диссертации. В связи с чем, возникают вопросы:

- 1) Что такое реабилитационный процесс?
- 2) Реабилитация и лечение тождественны?
- 3) Какой врач называется реабилитологом? Каковы его функции?

2. Объем литературного обзора перегружен, в котором подробно освещены вопросы этиопатогенеза, генетических нарушений, методов диагностики (ЭНМГ), этиотропного лечения, применение метаболической терапии некоторыми препаратами, не имеющими доказательную базу, при этом методы немедикаментозной нейрореабилитации слабо описаны. Вопросы:

1) Как определяли эффективность использования препаратов «актовегин», «кортексин», «церебролизин»?

2) Как назначался актовегин?

3. Выводы нелаконично изложены, в связи с чем снижается восприятие того нового, что автор впервые сделал по проблеме СМА.

4. Применение мануальной терапии у детей всегда вызывало дискуссию, так как у детей недостаточно хорошо сформирован мышечный корсет и при неосторожных движениях мануалиста могут произойти повреждения позвоночника с необратимыми последствиями, тем более использование у

пациентов с выраженной мышечной гипотонией вызывает ряд вопросов:

- 1) На сколько этот метод оправдан?
- 2) Какая целесообразность применения его детям со СМА?
- 3) Как Вы пришли к включению мануальной терапии в комплекс лечения?

5. В литературных источниках достаточно активно обсуждается тема магнитно-резонансной томографии мышц туловища и конечностей у пациентов с наследственной нейромышечной патологией.

- 1) Проводилось ли такое исследование Вашим пациентам?
- 2) Может ли МРТ-диагностика мышц стать альтернативой методу ЭНМГ?

6. В подглаве 5.2 «Немедикаментозная коррекция двигательных нарушений у больных спинальными мышечными атрофиями» приведено полное описание упражнений, которые можно было бы дать в приложениях. А в данном разделе необходимо было бы привести результаты проведенных процедур со степенью достоверности. Как улучшилась двигательная активность детей после занятий?

7. Ряд опечаток, грамматических и стилистических ошибок на страницах 120, 129, 132, 133, 159, 160, 175.

8. Основным недостатком работы считаю, что недостаточно уделено внимания функциям пациентов, согласно Международной классификации функционирования (МКФ). Не приведены данные какие функции были сохранены до исследования, через год, 3 года, т.е. не отражена динамика. Автор в основной главе 6 «Оценка эффективности разработанной методологии лечения СМА детского возраста» приводит балльную оценку по шкалам, которые отражают силу мышц, ссылается на данные ЭНМГ, представляет мониторинг показателей игольчатой ЭНМГ, динамику выраженности сколиоза. Но не оценивает активность пациентов и их участие по доменам МКФ.

Вместе с тем, диссертационная работа Шаймурзина М.Р. «Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями: механизмы саногенеза, стратегия терапии» оценивается положительно, является законченным научным исследованием.

Заключение

Диссертация Марка Рафисовича Шаймурзина «Нейрореабилитация детей со спинальными мышечными атрофиями: механизмы саногенеза, стратегия терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является завершенным научно-квалификационным исследованием, в которой содержится решение актуальной научной проблемы - улучшение качества диагностики и лечения СМА. Объем полученных в процессе исследования данных служит основанием квалифицировать работу как научное достижение в такой области знаний, как нервные болезни. По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям, 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, Марк Рафисович Шаймурзин, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент,

директор Национального центра детской реабилитации

Корпоративного Фонда University Medical Center

в Республике Казахстан,

доктор медицинских наук



Булекбаева Ш.А.

Согласие Булекбаевой Шолпан Адильжановны на автоматизированную обработку данных получено

Адрес места работы официального оппонента:

Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, пр.Туран, 36,

тел.: +7 (7172) 511 544; e-mail: ncdr@umc.org.kz

*подпись Булекбаевой Ш.А.
директор Астана Адамдары К.О.*