

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
	Кафедра нервных болезней с курсом нейрохирургии	Отзыв	Редакция: 1
			Страница 1 из 5

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой нервных болезней с курсом нейрохирургии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова С.Т. Туруспековой 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

Спинальные мышечные атрофии (СМА) являются одними из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний детского возраста, характеризующихся генерализованной мышечной слабостью и атрофическими миогенными изменениями с прогрессирующим снижением функциональных возможностей и формированием тяжелой инвалидизации. СМА приобретают все более отчетливое медико-социальное звучание и представляют собой одну из важных проблем практического здравоохранения – ввиду постоянного увеличения частоты их встречаемости. Исследования за последние десятилетия заложили основу для системной генной терапии, включая применение антисмысловых олигонуклеотидов и малых молекул, благодаря которым синтезируется функционально полноценный «белок выживаемости мотонейронов», позволяя таким образом стабилизировать клиническое состояние ребенка, **но без регресса нарушений уже вызванных болезнью.** В настоящее время форсирование барьеров, возникающих перед перспективой эффективного оказания помощи пациентам со СМА, заключается в ранней диагностике и динамической верификации задействованных уровней поражения нейромышечной интеграции, что позволит сформировать персонализированные подходы комплексного патогенетически направленного лечения, предупредить формирование осложнений и максимально сохранить двигательный потенциал на ранних этапах заболевания. С учетом естественных патогенетических механизмов СМА, индивидуализированный комплексный подход долгосрочной курации больных СМА имеет первостепенное значение, поскольку может оказать положительное влияние на клиническое течение и прогноз заболевания.

Таким образом, диссертационная работа М.Р. Шаймурзина представляется весьма актуальной, с четко сформулированной целью и задачами, направленная на оптимизацию подходов к терапии пациентов со СМА на основе результатов клинко-неврологических и электронейромиографических (ЭНМГ) исследований с учетом

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
	Кафедра нервных болезней с курсом нейрохирургии	Отзыв	Редакция: 1
			Страница 2 из 5

индивидуальных особенностей патофизиологических и саногенетических механизмов развития и течения заболевания.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и практических рекомендаций

Методология проведенного исследования опирается на современные теоретические и практические представления отечественных и зарубежных авторов о проблеме СМА. Объем выборки обследованного контингента был достаточным для проведения исследования: обследовано в качестве объекта 95 пациентов со СМА 2 и 3 типа, которые составили две группы сравнения в зависимости от стратегических подходов к терапии. У 65 детей основной группы стратегия персонализированной комбинированной терапии определялась на основе результатов клинко-электронейромиографического исследования. Терапия у 30 участников группы сравнения назначалась на основании федеральных и международных клинических рекомендаций, в которых рекомендована курсовая симптоматическая терапия, проводимая без учета данных ЭНМГ.

Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. В обследовании использованы современные инструментальные, молекулярно-генетические методы исследования. Клинко-функциональное состояние оценивалось с помощью международных верифицированных шкал, рекомендованных к применению в детской практике. В исследовании применялись общепринятые современные методы медицинской статистики. Исползованные методы статистического анализа полученного материала адекватны поставленным целям и задачам. Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы и аргументированы, логично вытекают из диссертационной работы.

Автор принимал непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах: от разработки идеи исследования, проектирования дизайна исследования до статистического анализа, обсуждения и публикации результатов исследования.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы

Выполнение диссертационного исследования позволило автору решить актуальную научную проблему – разработать персонализированные подходы к организации инфраструктуры долгосрочной курации пациентов со СМА на основе оценки клинко-функционального состояния двигательной системы. Несомненной новизной исследования является описание оригинальной методики комбинаторного клинко-диагностического мониторингирования на различных этапах заболевания, способа ранней диагностики вторичного неврального и миопатического поражения у пациентов со СМА с использованием метода ЭНМГ.

При изучении анамнеза были получены сведения о преморбидных особенностях СМА 2 и 3 типа. Углубленный анализ инициальных клинко-неврологических признаков у детей с различными фенотипическими вариантами СМА позволил уточнить ведущие симптомы на ранних этапах заболевания.

Полученные данные об особенностях ранних клинических проявлений СМА позволили более четко спрогнозировать дальнейшее развитие моторных симптомов,

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
Кафедра нервных болезней с курсом нейрохирургии	Отзыв	Редакция: 1	
		Страница 3 из 5	

оказывающих негативное влияние на течение заболевания. На основе полученных результатов клинико-электронейромиографического исследования были определены существенные различия клинического течения заболевания у пациентов СМА 2 и 3 типа, что позволило разработать методологию персонализированной комплексной терапии.

Проведенный корреляционный анализ позволил установить тесные корреляционные взаимосвязи между значениями амплитуды М-ответа как маркера аксональной невропатии и силой в мышцах дистальных отделов конечностей. Таким образом автор установил, что одним из триггеров развития нейрогенных контрактур является формирующаяся аксональная дегенерация, что необходимо учитывать при планировании лечебно-профилактических мероприятий, а именно: при выявлении по данным ЭНМГ-исследования признаков аксональной невропатии в комплекс лечения нейрогенных контрактур целесообразно включать терапию, направленной на потенцирование процессов аксоплазматического транспорта (тиоктовая кислота, актовегин).

Установлено, что высокие показатели девиации максимальной амплитуды потенциалов и девиации средней частоты потенциалов, как маркеров миогенного поражения, характеризуют активность развития миопатического повреждения и коррелируют с большей выраженностью нейромышечного сколиоза, что важно учитывать в профилактике и лечении сколиоза у детей СМА, а именно: при обнаружении по данным ЭНМГ-исследования признаков миопатического повреждения целесообразно назначение медикаментозной терапии метаболической и антиоксидантной направленности (цитруллина маллат, фосфокреатинин, витамина D3, убихинон, коэнзим).

Практическая значимость является следствием безусловной научной новизны полученных данных. Автором предложены инновационные методы 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 костно-мышечных осложнений. Предложена методика медикаментозного патогенетического лечения сопутствующего невралного и миопатического повреждения в различные периоды течения заболевания. Тщательно изученный паттерн двигательных нарушений больных СМА позволил дифференцировать топико-этиологическую детерминацию миогенного поражения, что легло в основу терапевтической концепции вовлечения наименее задействованных групп мышц для выравнивания функциональных возможностей нейромышечной интеграции.

Реализация и апробация результатов исследования

Апробация диссертационной работы М.Р. Шаймурзина является достаточной. Основные положения диссертации доложены на многочисленных конференциях, форумах и конгрессах различного ранга, в том числе и за рубежом.

По теме диссертации опубликовано 49 печатных работы, из них 22 в периодических изданиях, рекомендуемых перечнем ВАК Донецкой Народной

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
	Кафедра нервных болезней с курсом нейрохирургии	Отзыв	Редакция: 1
			Страница 4 из 5

Республики, Украины и России, издано 2 монографии, зарегистрировано 3 рационализаторских предложения.

Результаты проведенного диссертационного исследования внедрены научную деятельность и учебную работу ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», 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, а также внедрены в лечебную работу неврологических отделений республиканских и городских больниц Минздрава Донецкой Народной Республики.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 318 страницах машинописного текста, состоит их списка сокращений, введения, аналитического обзора литературы, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитированной литературы, приложения. Работа содержит 27 таблиц и 27 рисунков. Список литературы включает в себя 665 источников, из которых 166 отечественных авторов и 499 зарубежных.

Во введении автором представлено современное состояние проблемы СМА детского возраста, обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, а также научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре диссертант проводит анализ современного состояния проблемы и обосновывает необходимость проведения данного исследования. Описывает современные клинко-диагностические аспекты СМА. Освещает приоритетные направления этиотропной и симптоматической терапии СМА. Обосновывает необходимость проведения исследования.

Во второй главе представлена подробная характеристика и описание дизайна исследования. Детально описаны применяемые в работе методы обследования и оценочные шкалы. Подробно изложены методы и инструменты проведения статистического анализа. Собственные данные, полученные диссертантом, подтверждаются достаточным объемом представленных выборок, адекватными методами статистической обработки полученных данных, заданными уровнями статистической значимости и статистической мощности.

В главах собственных исследований изложено последовательное, научно-обоснованное обсуждение результатов исследования. Описаны и проанализированы инициальные симптомы и преморбидные особенности СМА 2 и 3 типа. Подробно представлена клинко-функциональная и ЭНМГ- характеристика СМА 2 и 3 типа. Показана тесная взаимосвязь между клинко-неврологическими, ЭНМГ и рентгенологическими исследованиями. Детально описана методология персонализированной комбинаторной терапии. Представлены результаты мониторинга клинко-неврологических, ЭНМГ- показателей. Описана динамика выраженности нейромышечного сколиоза за период наблюдения исследования. Приведен алгоритм диспансерного наблюдения больных СМА 2 и 3 типа.

Выводы сформулированы четко, логично вытекают из полученных результатов,

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
Кафедра нервных болезней с курсом нейрохирургии	Отзыв	Редакция: I	Страница 5 из 5

полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации, предложенные автором, целесообразны к применению врачами неврологами, а также другими специалистами, сталкивающимися с проблемой СМА.

В целом, работа имеет большое как научное, так и практическое значение, выполнена на современном уровне.

Аннотация диссертационной работы написана логично, хорошо изложен, доступен для восприятия. По структуре и объему соответствует всем требованиям ВАК.

Принципиальных замечаний к диссертации нет. В ходе знакомства с диссертацией возникло несколько вопросов к автору:

1. Исходя из полученных в ходе работы результатов исследования, актуальны ли предложенные вами клинико-диагностические подходы для других генетических вариантов СМА и нозологических форм болезней мотонейрона у детей и взрослых?

2. Какие факторы и в какой временной интервал от начала заболевания влияют на прогрессирование заболевания?

3. Как известно, одной из распространенных форм СМА детского возраста является болезнь Верднига-Гоффмана? Но в ваше исследование пациенты с подобным генофенотипическим вариантом СМА не включены? Как вы можете прокомментировать этот факт?

Заданные вопросы не меняют общего положительного впечатления от диссертации и носят дискуссионный характер.

Заключение

Диссертация Шаймурзина Марка Рафисовича на тему: «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 законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи неврологии, имеющей существенное научно-практическое значение, а именно улучшение диагностики и оптимизация подходов к лечению СМА у детей.

Диссертационная работа Шаймурзина Марка Рафисовича соответствует всем 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 заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

**Официальный оппонент,
заведующий кафедрой
нервных болезней с курсом нейрохирургии
Казахского национального медицинского
университета имени С. Д. Асфендиярова
доктор медицинских наук,
Главный невролог МЗ РК**



С.Т. Туруспекова