



**«УТВЕРЖДАЮ»**  
директор ФГБНУ НЦН,  
академик РАН

**А. Пирадов**

\_\_\_\_\_ 2017 г.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»**

Диссертация «Клинико-электромиографические характеристики дистрофических и недистрофических миотоний» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в 5-м неврологическом отделении.

В период подготовки диссертации соискатель Курбатов Сергей Александрович работал в Автономном учреждении здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр» (АУЗ ВО «ВОККДЦ») в должности врача-невролога, врача функциональной диагностики в порядке совместительства. В январе 2016 года был прикреплен к Федеральному государственному бюджетному научному учреждению «Научный центр неврологии» для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре.

В 2003 году окончил Государственное учреждение высшего и послевузовского профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» по специальности «Лечебное дело». В 2004 году прошел обучение в интернатуре Государственное учреждение здравоохранения «Воронежская областная клиническая больница №1» по специальности «Неврология».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2016 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

#### **Научный руководитель:**

**Иллариошкин Сергей Николаевич**, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга, научный координатор 5-го неврологического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

## **Научный консультант:**

**Никитин Сергей Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, председатель «Общества специалистов по нервно-мышечным болезням», главный редактор реферируемого научного журнала «Нервно-мышечные болезни».

## **По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

**Актуальность темы** обусловлена тем, что наследственные миотонические синдромы (НМС) - одни из самых распространенных орфанных болезней (частота встречаемости варьирует от 14 до 23 случаев на 100 000 населения и зависит от страны и этнической принадлежности) и являются социально значимыми болезнями, в разной степени дезадаптирующие пациентов, приводя к затруднению выполнения повседневных движений и способствуют повышенному травматизму.

НМС представлены недистрофическими (НДМ) и дистрофическими миотониями (ДМ), которые объединены в два десятка нозологических форм. Отсутствие нозологической специфичности миотонии всегда ставит вопрос о проведении дифференциального и диагностического поиска для установления формы заболевания. Своевременная диагностика в свою очередь обеспечит снижение материальных затрат на трудовую реабилитацию, профилактику и лечение больных. Верный диагноз позволит провести корректное медико-генетическое консультирование и при необходимости провести профилактику заболевания в отягощенных семьях.

Для дифференциальной диагностики НМС на любой стадии заболевания ведущим параклиническим методом является электромиография (ЭМГ). Игольчатая ЭМГ (иЭМГ) обнаруживает патологическую возбудимость мембран мышечных волокон в виде характерных миотонических разрядов (МР) и первично мышечный характер поражения, последний лежит в основе групповой классификации НМС. При стимуляционной ЭМГ (сЭМГ) в диагностике НМС широко используется ритмическая стимуляция (РС) с частотой 5–60 Гц и короткий тест с нагрузкой (КТН).

Для подтверждения диагноза сегодня используется ДНК диагностика, однако анализ всех возможных генов, отвечающих за развитие НМС представляет собой трудоемкий, длительный и дорогостоящий процесс. Поэтому с внедрением подтверждающей ДНК диагностики остро стоит вопрос в обобщении современных научных данных и оптимизации клинико-нейрофизиологического алгоритма для выбора ДНК метода и последовательности тестирования генов при НМС.

Основной груз НМС составляет дистрофическая миотония 1 типа (ДМ1) и врожденная миотония (ВМ) (> 90%). До настоящего времени клинических исследований с участием генотипированных больных с ВМ и ДМ1 в России не проводилось, не было попыток создания унифицированного клинико-

нейрофизиологического алгоритма, в котором бы учитывались современные подходы к диагностике миотоний и выбора последовательности молекулярно-генетического тестирования генов при НМС.

**Связь темы с планом научных исследований центра:** диссертационная работа Курбатова С.А. выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ ИЦН в рамках тем научно-исследовательских работ №115013010108.

**Личное участие автора в получении результатов:** автор принимал участие в планировании и осуществил экспериментальную часть работы. Все этапы клинического осмотра, медикогенетического консультирования выполнены автором лично. Самостоятельно проведены все нейрофизиологические тесты, полученные результаты игольчатой и стимуляционной ЭМГ проанализированы, с выделением значимых параметров для создания диагностического алгоритма. Автором проведен анализ и статистическая обработка данных, сформулированы выводы по результатам работы, подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах. Проанализировано 29 отечественных и 230 зарубежных источников литературы.

**Степень достоверности результатов проведенных исследований:** достоверность полученных результатов не вызывает сомнения и определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных нейрофизиологических, клинко-генеалогического, молекулярно-генетического методов исследования, применением актуальных методов статистического анализа.

**Научная новизна полученных результатов:** впервые в России у пациентов с генетически доказанными ВМ и ДМ1 осуществлен комплексный клинко-нейрофизиологический анализ с использованием последних принятых международных протоколов. На основании анализа клинических и нейрофизиологических данных определены информативные параметры диагностики ВМ и ДМ1. Впервые определен возраст появления симптома миотонии позволяющий дифференцировать ВМ и ДМ1. Показана необходимость не только выявления, но и обязательного определения средней длительности трех МР (ср-3МР) для дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1. Значение ср-3МР, равное 1500 мс оказалось диагностически значимой границей для дифференциальной разграничения ВМ и ДМ1. Предложен оригинальный нейрофизиологический алгоритм для оптимизации последовательности тестирования генов при НМС и дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1, с исключением не валидных тестов РС на 10 Гц, 30 Гц и КТН. Для ВМ доказана необходимость последовательного ДНК-

тестирования всего гена *CLCN1* для исключения ошибочной диагностики ВМТ с неоправданно высоким (50%) генетическим риском в семье.

**Практическая значимость:** создан регистр генотипированных больных с НМС в Воронежской области. Исследование показало высокую распространенность НМС в Воронежской области, сопоставимую по частоте с зарубежными исследованиями. Разработан клинический алгоритм диагностики ВМ и ДМ1 включающий 12 высокоинформативных признаков, для оценки которых не требуется дополнительное обучение врачей неврологов.

Предложено нейрофизиологическое исследование, включающее определение паттерна при иЭМГ, оценку средней длительности трех типичных МР и выраженность декремента М-волны при РС 50 Гц относительно установленных границ, существенно сокращающих объем и время ЭМГ исследования до 15 мин при диагностике пациентов с ВМ и ДМ1.

Все протоколы разработаны с учетом и коррекцией недостатков при формировании выборок исследований предыдущих лет. Установлено клинко-электрофизиологическое однообразие пациентов с ВМТ и ВМБ, что позволяет применение общего термина «врожденные миотонии» при постановке диагноза.

**Ценность научных работ соискателя:** результаты, полученные автором настоящей диссертационной работы, позволяют провести дифференциальную диагностику и оптимизировать ДНК-исследование в каузативных генах при подозрении на наличие у пациента ВМ или ДМ1.

**Сведения о полноте изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем:** по теме диссертации опубликовано 20 работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения научных публикаций.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России:

1. Иванова, Е.А. Спектр мутаций в гене *CLCN1* у пациентов с недистрофическими миотониями Томсена и Беккера / Е.А. Иванова, Е.Л. Дадали, В.П. Федотов, С.А. Курбатов и др. // Генетика. - 2012. - Т. 48. - № 9. - С. 1113-1123. (Ivanova, E.A. The spectrum of *CLCN1* gene mutations in patients with nondystrophic Thomsen's and Becker's myotonias / E.A. Ivanova, E.L. Dadali, V.P. Fedotov, S.A. Kurbatov et al. // Rus. J. Genetics. - 2012. - V. 49. - № 9. - P. 952-961.)

2. Курбатов, С.А. Случай дистрофической миотонии 1-го типа с утяжелением клиники по линии отца / С.А. Курбатов, В.П. Федотов, Н.М. Галеева и соавт. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. - № 2 (9). – С. 47-52.

3. Курбатов, С.А. Случай миотонии Беккера с псевдоминантным типом наследования: современные подходы к дифференциальной диагностике миотоний Томсена и Беккера / С.А. Курбатов, С.С. Никитин, С.Н. Иллариошкин и соавт. // Нервно-мышечные болезни. – 2016. - № 1 (6). – С. 74-81.

**Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендована к защите:** материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранной специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Диссертация «Клинико-электромиографические характеристики дистрофических и недистрофических миотоний» Курбатова Сергея Александровича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Заключение принято на расширенном заседании научных сотрудников отдела исследований мозга, отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, третьего и пятого неврологических отделений, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, лаборатории клинической нейрофизиологии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

На заседании присутствовало 35 человек. Результаты голосования: «за» - 35 человек, «против» - нет, «воздержались» - нет, протокол №2 от 23 мая 2017 года.

**Председатель заседания**

главный научный сотрудник  
3-го неврологического  
отделения ФГБНУ НЦН,  
доктор медицинских наук, профессор

А.С. Кадыков

Подпись главного научного сотрудника 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, доктора медицинских наук А.С. Кадыкова заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,  
кандидат медицинских наук

А.Н. Евдокименко

30.05.2017г.

