

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Заместитель директора по науке и  
международным связям ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского,  
д.м.н., профессор  
Молочков А.В.**

2017 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Курбатова Сергея Александровича на тему: «Клинико-электромиографические характеристики дистрофических и недистрофических миотоний», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни**

#### **Актуальность темы выполненной работы**

Наследственные миотонические синдромы (НМС) одни из самых частых наследственных заболеваний мышц, из 13 описанных нозологических форм основной груз (>90%) принадлежит врожденной миотонии (ВМ) и дистрофической миотонии 1 типа (ДМ1). ВМ включает аллельные состояния: врожденную миотонию Томсена (ВМТ) с аутосомно-доминантным и Беккера (ВМБ) с аутосомно-рецессивным типом наследования и однотипными клиническими проявлениями. Симптомы ВМ и ДМ1 имеют перекрытия на разных стадиях заболевания и в разной степени дезадаптируют пациентов, способствуя повышенному травматизму и инвалидизации, которые возможно избежать при ранней диагностике и тщательном подборе трудовой деятельности. Последние эпидемиологические исследования в России предполагают крайне высокую частоту (1 на 600 населения) ВМ и ДМ1, свидетельствуя о повсеместной низкой выявляемости последних.

Основной симптом ВМ и ДМ1 – миотония (нарушения расслабления мышц), причина которой в повреждении ионных каналов мембран мышечных волокон. Электронейромиография (ЭМГ) является основным методом инструментальной диагностики для выявления и регистрации патологической возбудимости мембран



мышечных волокон. Однако широкий список заболеваний, не относящихся к НМС, имеет схожие феномены на ЭМГ, затрудняя диагностику миотоний. Все это привело к широкому применению разных ЭМГ методик в диагностике НМС, большинство из которых разрабатывались на пациентах в «догеномный период» и имели неоднородный и зачастую противоречивый характер.

Представленная работа направлена на определение достоверного и достаточного по объему клинико-электромиографического исследования для дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1 вне зависимости от длительности течения болезни, тяжести обнаруженных симптомов и пола. Достоверность и актуальность работы Курбатова Сергея Александровича не вызывает сомнения в связи с проведением всех исследований на верифицированных методом ДНК пациентах и включением группы контроля для валидации результатов, чего ранее не было представлено ни в одной работе.

### **Объем и содержание работы**

Диссертация С.А. Курбатова построена по классическому типу, состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций и изложена на 167 страницах машинописного текста, иллюстрирована 4 клиническими примерами, 22 таблицами и 24 рисунками. Список литературы включает 42 отечественных и 224 зарубежных литературных источников. Таким образом, структура работы соответствует требованиям ВАК.

Во введении автор приводит данные, подтверждающие актуальность выбранной темы, описывает степень разработанности проблемы, на основании чего формулирует цель и задачи исследования. Введение также содержит описание научной новизны, значимости работы, сведения о личном вкладе автора и о публикациях по теме исследования.

Первая глава представляет собой обзор литературы, посвященный известным формам НМС с обсуждением генетических, эпидемиологических и клинико-

нейрофизиологических аспектов. Подробным образом разбираются формы ВМТ, ВМБ и ДМ1 с акцентом на проблемные моменты клинической и нейрофизиологической диагностики этих состояний. Автор излагает имеющиеся в литературе сведения по данному направлению, структурируя обзор на 3 раздела.

Во второй главе описываются материалы и методы исследования. Все этапы клинического осмотра, медико-генетического консультирования выполнены автором лично. Автором проведены ЭМГ тесты, проанализированы полученные результаты, с выделением значимых параметров для создания диагностического алгоритма. Исследование выполнено на 72 больных с ранее установленными формами ВМТ (6), ВМБ (36) и ДМ1 (36 случаев) и 36 здоровых испытуемых. При выполнении работы были использованы: клинический осмотр с определением фенотипа наследственных нарушений, анализ родословной, полуколичественная и модифицированная количественная оценка миотонии, стандартная сЭМГ и иЭМГ для оценки функционального состояния периферических сенсорных и моторных нервов и мышц, а также специальные моторные методы Ритмической стимуляции (РС) частотой 10, 30, 50 Гц и метод Короткого теста с нагрузкой (КТН).

Третья глава посвящена изложению собственных результатов и представлена 4 разделами. В первых двух разделах автор проводит анализ результатов клинического исследования ВМТ, ВМБ и ДМ1 с последующей разработкой клинического протокола для дифференциальной диагностики обсуждаемых форм. В третьем и четвертом разделе представлен весь спектр методов иЭМГ и сЭМГ используемых в диагностике ВМ и ДМ1, которые проведены у больных и здоровых испытуемых с последующим определением необходимого и достаточного объема тестов ЭМГ позволяющих в разы уменьшить время на ЭМГ исследование пациентов без потери информативности.

В обсуждении результатов автор сопоставляет полученные данные с имеющимися в современных литературных источниках. Автор заключает об исключении не валидных тестов КТН и РС 10 и 30 Гц из диагностического протокола ВМ и ДМ1, которые получили мировое признание. Обсуждается



нерешенный вопрос оценки тяжести клинических проявлений миотонии, где автор предлагает оценивать тяжесть миотонии посредством нового теста ЭМГ, требующего дальнейшей валидации.

Заключение и выводы логично вытекают из содержания работы. На основании полученных результатов автор формулирует практические рекомендации и описывает перспективы дальнейшей разработки темы. Завершает работу список литературы, включающий 266 источников – 42 отечественных и 224 зарубежных.

### **Связь темы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа С.А. Курбатова выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности ФГБНУ «Научный центр неврологии», в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ НЦН в рамках тем научно-исследовательских работ №115013010108.

### **Цель исследования**

У генотипированных пациентов с ВМ и ДМ1 провести сравнительный анализ клинико-нейрофизиологических характеристик обоих заболеваний с выделением наиболее характерных диагностических паттернов, а также разработать оптимальный алгоритм выбора мутационного анализа генов у пациентов с ВМ и ДМ1 на ранней стадии и в случаях с развернутой клинической картиной.

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

Научная новизна работы заключается в том, что автор впервые провел исследование на большой группе пациентов с генетически доказанными ВМТ, ВМБ и ДМ1, где показан большой пул ошибочных диагнозов при использовании в диагностике международных и отечественных протоколов. Автор впервые представил доказательства отсутствия клинико-электрофизиологических

достоверных различий пациентов с ВМТ и ВМБ, предложив при постановке диагноза применение общего термина «врожденные миотонии». В работе показано значительное преобладание ВМБ с низким генетическим риском, над ВМТ с высоким генетическим риском, единственным способом уточнения которых является ДНК-диагностика, что представляется обоснованным в использовании нозологических форм ВМТ и ВМБ только для корректного медико-генетического консультирования.

Автор провел анализ и выделил 12 простых в оценке, высокоинформативных клинических признаков, которые существенно сокращают время установления диагноза ВМ и ДМ1.

Автор впервые провел известные ЭМГ тесты, описанные в дифференциальной диагностике ВМ и ДМ1, исследование которых занимают более 3 часов. В работе проведен анализ полученных результатов с контрольной группой, что позволило выявить отсутствия достоверных различий при ритмической стимуляции 10, 30 Гц и теста-« короткий тест с нагрузкой» с контролем и позволило исключить эти тесты из стандартного протокола при диагностике ВМ и ДМ1. Только тест ритмической стимуляции 50 Гц показал эффективность в дифференциальной диагностике указанных форм миотоний с установленной диагностически значимой границей декремент М-волны в 60%.

Автор проанализировал длительность миотонических разрядов (МР) и впервые предложил оценивать среднюю длительность 3 МР, что позволило эффективно разграничить ВМ и ДМ1 с определением диагностически значимой границы средней длительности МР величиной 1500 мс.

Автором впервые сформирован необходимый и достаточный объем тестов ЭМГ на генотипированных пациентах с включением последовательного проведения: ЭМГ игольчатыми электродами скелетных мышц для определения паттерна изменений, с обязательным обнаружением и анализом длительности средней длительности 3 МР и анализ декремента М-волны в ответ на ВСП 50 Гц. Данный протокол позволяет оптимизировать продолжительность обследования до



10-15 мин при постановке задачи дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1 перед нейрофизиологом.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы С.А. Курбатова носят новаторский характер и основаны на достаточном объеме клинического материала, что в совокупности с использованием современных нейрофизиологических методов исследования и корректной статистической обработкой свидетельствует в пользу их достоверности.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Диссертационная работа С.А. Курбатова является прикладным исследованием в области практической неврологии и патологической физиологии, которое вносит значительный вклад в решение важной задачи – диагностики и дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1.

Теоретическая значимость работы заключается в получении новых данных, расширяющих представления о методах ЭМГ и их использования в количественной оценке выраженности миотонии. В работе исследована РС разными частотами с установлением связи изменения амплитуд М-волны с выраженностью клинических проявлений миотонии. Данный факт открывает широкие перспективы использования ЭМГ в оценке эффективности клинических исследований.

Практическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты снижают материальные затраты обследуемых на генетическое тестирование, позволяют сократить время и путь пациента до верного диагноза. Снижение времени установления диагноза позволяет прогнозировать появление возможных осложнений ВМ и ДМ1, оптимизировать выбор трудовой деятельности, социализировать больных, провести скрининг в отягощенных семьях и, самое главное, корректно провести медико-генетическое консультирование пробанда и членов его семьи.

Полученные при выполнении диссертационной работы результаты внедрены в учебный процесс Негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования «Учебный центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию», г. Москва; в практическую работу ООО «Практическая неврология», г. Москва; ООО МЦ «Диагностика плюс», г. Воронеж; АУЗ ВО «ВОККДЦ», г. Воронеж.

### **Обоснованность и достоверность результатов**

Обоснованность научных положений, выводов и заключения диссертационной работы не вызывает сомнений. Достоверность результатов исследования определяются достаточным объемом выборки генотипированных пациентов с ВМТ, ВМБ и ДМ1, включением в исследование группы контроля, сопоставимой по возрасту и полу с группой выборки ВМ и ДМ1. Использование комплекса современных клинических тестов и нейрофизиологических методик, корректной статистической обработкой с использованием методов описательной статистики полностью удовлетворяют требованиям доказательной медицины.

### **Личный вклад автора**

С.А. Курбатову принадлежит разработка протокола исследования, постановка задач. Все этапы клинического осмотра, медико-генетического консультирования выполнены автором лично. Автором проведены все ЭМГ тесты, полученные результаты проанализированы, с выделением значимых параметров для создания диагностического алгоритма. Автором разработан протокол регистрации КТН на открытом программном обеспечении «Нейрософт» с возможностью быстрой предварительной оценки нейрофизиологических паттернов (I-III).

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**



Результаты и выводы диссертационной работы могут быть использованы в практической работе амбулаторной и неврологической службы.

Материалы диссертации могут быть включены в курс лекционных и практических занятий для преподавания ординаторам, аспирантам и врачам при повышении квалификации и сертификационных циклах по неврологии и функциональной диагностике.

### **Замечания**

При анализе диссертации С.А. Курбатова принципиальных замечаний не возникло. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

### **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах**

Результаты исследования отражены в 16 печатных работах, в том числе в 3 журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Работа прошла апробацию на конференциях Всероссийского и международного уровней.

### **Заключение**

Диссертационная работа Курбатова Сергея Александровича на тему «Клинико-электромиографические характеристики дистрофических и недистрофических миотоний», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 — Нервные болезни, выполненная под руководством член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Иллариошкина Сергея Николаевича, является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи — разработка методики дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1 на основании клинического и ЭМГ обследования, что имеет существенное значение для неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа С.А. Курбатова на тему «Клинико-



электромиографические характеристики дистрофических и недистрофических миотоний» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор С.А. Курбатов заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 — Нервные болезни.

Отзыв ведущей организации по диссертации Курбатова Сергея Александровича на тему: «Клинико-электромиографические характеристики дистрофических и недистрофических миотоний», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - Нервные болезни, обсужден, одобрен и утверждён на научной конференции сотрудников неврологического, детского неврологического отделения и кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», протокол №24 от 22 августа 2017 г.

Руководитель неврологического отделения,  
заведующий кафедрой неврологии  
факультета усовершенствования врачей  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
д.м.н., профессор

Курбатов С.В.

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных

Курбатов С.В.

Государственное бюджетное учреждение  
"Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им.  
М.Ф. Владимирского"  
129110 г. Москва, ул. Щепкина 61/2  
Тел.: +7(495) 681-55-85  
e-mail: moniki@monikiweb.ru  
http://www.monikiweb.ru

Государственное бюджетное учреждение  
"Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им.  
М.Ф. Владимирского"

24.08.2017.



института

сов ДА