

Отзыв официального оппонента

**На диссертационную работу Курбатова Сергея Александровича
«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

Результаты эпидемиологических исследований последних лет свидетельствуют в пользу повсеместной крайне высокой частоты врожденной миотонии (ВМ) и дистрофической миотонии 1 типа (ДМ1), основной симптом которых - миотония (нарушение расслабления мышц). ВМ включает врожденную миотонию Томсена (ВМТ) с аутосомно-доминантным типом наследования, которая является первым и часто ошибочным диагнозом в перечне состояний, клинически сопровождающихся миотонией и врожденную миотонию Беккера (ВМБ) с аутосомно-рецессивным наследованием. Согласно результатам последних лет, в группе ВМ и ДМ1 в разы преобладает ВМБ и ДМ1, а ВМТ переходит в разряд эксклюзивных состояний.

Осложняет диагностику ВМТ, ВМБ и ДМ1 выраженные перекрытия клинических проявлений миотонии на разных стадиях заболевания.

Миотония в разной степени может инвалидизировать пациентов, способствуя повышенному травматизму, которые возможно избежать при ранней диагностике и тщательном подборе трудовой деятельности.

Основным методом дифференциальной диагностики ВМТ, ВМБ и ДМ1 является электронейромиография (ЭМГ) с выявлением специфических феноменов. Однако широкий список нервно-мышечных заболеваний имеет схожие феномены на ЭМГ, затрудняя диагностику миотоний. Это привело к поиску и применению разных ЭМГ методик в диагностике НМС, большинство из которых разрабатывались на пациентах без верификации методами ДНК.

Выявляемые алгоритмы в таких исследованиях носят неоднородный и зачастую противоречивый характер.

Представленная работа, благодаря включению верифицированных методов ДНК пациентов и группы контроля, позволила сформировать достоверное и достаточное по объему клиническое и электромиографическое исследование для дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1 вне зависимости от длительности течения болезни, тяжести обнаруженных симптомов и пола.

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.

Достоверность и новизна результатов работы

Автор впервые представил и обосновал отсутствие клинико-электрофизиологических различий между ВМТ и ВМБ, которыми обусловлена повсеместная ошибочная диагностика ВМТ, являющаяся по факту крайне редким заболеванием. Учитывая однообразие форм ВМ, автор предложил при постановке диагноза применять общий термин «врожденные миотонии», а нозологические формы ВМТ и ВМБ использовать только при медико-генетическом консультировании, так как генетический риск при этих заболеваниях различный.

Исходя из проведенного клинического анализа, автор выделил 12 простых в оценке, высокоинформативных клинических признаков, которые существенно сокращают время установления диагноза ВМ и ДМ1.

Автор впервые провел большой спектр известных ЭМГ тестов, описанных в дифференциальной диагностике ВМ и ДМ1, суммарное исследование которых занимают более 3 часов. Включение группы контроля в исследование позволило

доказать отсутствие достоверных различий при РС 10, 30 Гц и теста-КТН исключив эти тесты из стандартного протокола при диагностике ВМ и ДМ1. Между ВМ, ДМ1 и группой контроля зарегистрирована достоверная разница в выраженности декремента М-волны только при тесте РС 50 Гц с установленной диагностически значимой границы декремента на уровне 60%.

Автор продемонстрировал необходимость анализа длительности как минимум трех миотонических разрядов (МР) для исключения возможных перекрытий результатов, что позволило эффективно разграничить ВМ и ДМ1 с определением диагностически значимой границы средней длительности МР величиной 1500 мс.

После оценки диагностической значимости каждого ЭМГ теста был сформирован протокол, позволивший сократить время на ЭМГ исследование до 10-15 мин без потери информативности с включением последовательного проведения: ЭМГ игольчатым электродом большеберцовой мышцы для определения паттерна изменений, с обязательным обнаружением и анализом длительности средней длительности трех МР и анализа декремента М-волны в ответ на РС 50 Гц.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы С.А. Курбатова свидетельствует в пользу их достоверности и основаны на достаточном объеме клинического материала, современных нейрофизиологических методах исследования и корректной статистической обработке.

Ценность для науки и практики выполненного исследования

Результат диссертационной работы вносит значительный вклад в решение важной задачи – диагностики и дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1.

Разработанные практические рекомендации в виде 12 клинических признаков и ЭМГ протокол с проведением трех методик позволяют на любой стадии заболевания провести дифференциальный диагноз между ВМ и ДМ1, снизить материальные затраты обследуемых на генетическое тестирование. Более ранняя

диагностика позволяет проводить профилактику возможных осложнений ВМ и ДМ1, оптимизировать выбор трудовой деятельности, и провести корректно медико-генетическое консультирование пробанда и членов его семьи.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом

Работа изложена на 167 страницах машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций.

Работа иллюстрирована 4 клиническими примерами, 22 таблицами и 24 рисунками. Завершает работу список литературы, включающий 266 источников – 42 отечественных и 224 зарубежных, 16 из которых публикации автора.

Во введении автор приводит данные, отражающие общее состояние проблемы диагностики и дифференциальной диагностики ВМТ, ВМБ и ДМ1, что подчеркивает актуальность выбранной темы, описывает степень разработанности проблемы, на основании чего формулирует цель и задачи исследования. Введение также содержит описание научной новизны, значимости работы, а также приведены основные положения, выносимые на защиту.

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 методы и объем исследования. Исследование выполнено на 72 больных с ранее установленными формами заболевания. Пациенты разделены на 4 группы: 6 пациентов с ВМТ, 36 с ВМБ, 36 с ДМ1 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). Для статистической обработки данных использовались параметрические и непараметрические методы анализа с помощью пакета программы Statistic 10 (StatSoft, США).

Третья глава посвящена изложению собственных результатов и представлена 4 разделами. В первых двух разделах сформированы данные и проведен анализ с представлением результатов в виде клинического протокола для дифференциальной диагностики ВМТ, ВМБ и ДМ1. В третьем и четвертом разделе аналогично сформированы данные иЭМГ и сЭМГ с последующим определением необходимого и достаточного объема тестов ЭМГ, все разделы сопровождаются клиническими примерами с представлением типичных диагностических ошибок.

В обсуждении результатов автор сопоставляет полученные данные с имеющимися в современных литературных источниках. Автор заключает об отсутствии достоверных различий при КТН, РС 10 и 30 Гц между ВМ, ДМ1 и группой контроля, ставя под сомнения результаты, опубликованные зарубежными коллегами. Впервые автор предлагает новый тест ЭМГ с набором РС разной частоты, показавший связь с тяжестью клинических проявлений миотонии, открывающий новые возможности для исследования и требующего дальнейшей валидации.

Работа написана хорошим научным и литературным языком, охватывает весь спектр изучаемой проблемы, свидетельствует о глубоком профессиональном знании и понимании анализируемой проблемы.

Сведения о полноте опубликования научных результатов

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

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации С.А. Курбатова соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, основные результаты и их обсуждение, выводы и практическая значимость.

Замечания

Принципиальных замечаний к выполненной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Курбатова Сергея Александровича «Клинико-электромиографические характеристики дистрофических и недистрофических миотоний», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи практической медицины – разработка и обоснование применения достаточного объема клинического и ЭМГ обследования для дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1, имеет существенное значение для неврологов, нейрофизиологов и генетиков в клинической медицине.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа С.А. Курбатова «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. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертационным работам на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.11 — Нервные болезни.

Меркулова Д.М.

профессор, доктор медицинских наук,

Руководитель Неврологического Центра

им. проф. Б.М. Гехта ЦКБ №2

им. Семашко ОАО «РЖД»

Адрес: г. Москва, ул. Будаевская, д.28

тел.: 8 (499) 181-24-52

Д.М.Меркулова

Даю согласие на сбор, обработку и хранение моих данных

Доктор медицинских наук

Д.М. Меркулова

Подпись Меркуловой Д. М.,

Заверяю главный врач ЦКБ №2

Им. Семашко ОАО «РЖД»

Гавалишина Г.П.

«17» августа 2017 г.