

## **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**

Врожденная миотония Беккера (ВМБ) с аутосомно-рецессивным, Томсена (ВМТ) и дистрофическая миотония 1 типа (ДМ1) с аутосомно-доминантным типом наследования на разных стадиях заболевания имеют однотипные клинические проявления. Из 13 известных наследственных миотонических синдромов (НМС) три этих формы занимают более 90%. Заболевания в разной степени дезадаптируют пациентов, способствуя повышенному травматизму и инвалидизации, что возможно избежать при ранней диагностике и тщательном подборе последующей трудовой деятельности. Широкий спектр алгоритмов дифференциальной диагностики НМС, часто входящие в противоречье, в сочетании с предположительно крайне высокой частотой ВМТ, ВМБ и ДМ1 (1 на 600 населения), требует разработки новых алгоритмов диагностики этих форм.

Электромиография (ЭМГ) является важным методом инструментальной диагностики миотонии - основного симптома ВМБ, ВМТ и ДМ1. Однако, выявляемые ЭМГ феномены встречаются при широком спектре нервно-мышечных заболеваний и перекрываются внутри группы НМС, то есть имеют невысокую специфичность.

Представленная работа направлена на определение необходимого и достаточного по объему клинического и электромиографического обследования для дифференциальной диагностики ВМБ, ВМТ и ДМ1 вне зависимости от длительности заболевания, выраженности симптоматики и пола. Достоверность полученных результатов 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.

### **Цель исследования**

У генотипированных пациентов с ВМ и ДМ1 провести сравнительный анализ клинико-нейрофизиологических проявлений указанных 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 заболевания.

### **Достоверность и новизна результатов работы**

Автор впервые провел исследование на большой группе пациентов с генетически доказанными ВМТ, ВМБ и ДМ1, показав низкую информативность ранее используемых международных и отечественных протоколов обследования. В работе показано, что единственным способом уточнения нозологической формы врожденной миотонии (ВМБ и ВМТ) является ДНК-диагностика, в связи с отсутствием клинических и электрофизиологических достоверных различий между ВМБ и ВМТ. Обоснована целесообразность применения общего термина «врожденные миотонии» (ВМ). Использование нозологических форм ВМТ и ВМБ рекомендовано только для корректного медико-генетического консультирования. В работе так же развеяны представления о преобладании ВМТ, которое является первым диагнозом в перечне состояний, клинически сопровождающихся миотонией, с представлением неоправданно высокого (50%) генетического риска в отягощенных семьях. В исследуемой группе установлено абсолютное преобладание случаев ВМБ с благоприятным генетическим риском, что при отсутствии семейного анамнеза практически исключает ВМТ.

Автором определены 12 простых в оценке, высокоинформативных клинических признаков, которые существенно сокращают время постановки диагноза ВМ и ДМ1 уже на этапе клинического осмотра.

Определен необходимый и достаточный объем ЭМГ обследования пациентов с ВМ и ДМ1. В работе тесты ритмической стимуляции соотнесены с контрольной группой, что позволило исключить невалидные тесты РС 10, 30 Гц и теста-КТН из обследования при диагностике ВМ и ДМ1. Тест РС 50 Гц показал наибольшую значимость в дифференциальной диагностике указанных форм миотоний при диагностически значимой границе декремента М-волны в 60%.

Автору удалось избежать методических ошибок предыдущих исследований в анализе и оценке длительности миотонических разрядов. Впервые предложено оценивать длительность наложившихся МР при развертке 20-50 мс и 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, позволяющий оптимизировать продолжительность обследования при постановке задачи перед нейрофизиологом в дифференциальной диагностике ВМ и ДМ1. Данный протокол включает последовательное проведение трех тестов: ЭМГ игольчатым электродом для определения паттерна изменений, с обязательным обнаружением и анализом средней длительности 3 МР и анализ декремента М-волны в ответ на РС 50 Гц.

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

### **Ценность для науки и практики выполненного исследования**

Диссертационная работа С.А. Курбатова представляет ценность для практической неврологии и патологической физиологии, позволяя решить важную задачу диагностики и дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1.

Теоретическая значимость исследования заключается в разработке нового протокола ЭМГ обследования пациентов, позволяющего дифференцировать ВМ и ДМ1.

Практическая значимость диссертационной работы – снижение материальных затрат на генетическое тестирование и сокращение времени до постановки правильного диагноза пациентам с ВМ и ДМ1. Ранняя диагностика позволит оптимизировать выбор трудовой деятельности, социализировать больных.

### **Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом**

Работа 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.

Во введении автор отражает состояние проблемы диагностики ВМБ, ВМТ и ДМ1, отражает научную новизну, значимость работы, приводит литературные данные, подтверждающие актуальность выбранной темы, описывает степень разработанности проблемы, на основании чего формулирует цель и задачи исследования.

Обзор литературы, состоящий из 3 разделов, включает проанализированные автором отечественные и зарубежные исследования, посвященные вопросам патогенеза, диагностики, дифференциальной диагностики и клинических проявлений всех форм НМС, с подробным разбором ВМТ, ВМБ и ДМ1.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. В исследование включены 72 больных с ранее установленными формами ВМТ (6), ВМБ (36) и ДМ1 (36 случаев) и 36 здоровых испытуемых. Подробно описаны используемые автором методы обследования: 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 автор проводит анализ результатов клинического исследования ВМТ, ВМБ и ДМ1 с последующим представлением клинического протокола для дифференциальной диагностики обсуждаемых форм. В третьем и четвертом разделе аналогично проводится анализ и разработка нейрофизиологического протокола. Разделы включают описания 4 собственных случаев с акцентом на типичные ошибки в диагностике ВМТ, ВМБ и ДМ1.

В обсуждении результатов автор сопоставляет полученные данные с имеющимися в современных литературных источниках. Автор доказывает, что тесты КТН, РС 10 и 30 Гц не валидны и должны быть исключены из диагностического протокола ВМ и ДМ1. Обсуждается нерешенный вопрос объективизации тяжести клинических проявлений миотонии.

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.

Работа написана хорошим научным и литературным языком, свидетельствует о глубоком профессиональном знании и понимании сути 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 апробацию на конференциях Всероссийского и международного уровней.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации С.А. Курбатова соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практической значимости.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе С.А. Курбатова 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 алгоритма для дифференциальной диагностики ВМ и ДМ1. Работа имеет существенное значение для врачей - неврологов, нейрофизиологов и генетиков.

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.

Профессор кафедры нервных болезней  
и нейрохирургии лечебного факультета  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России,

д.м.н.

О.Е.Зиновьева

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Доктор медицинских наук

О.Е. Зиновьева

Подпись Зиновьевой Ольги Евгеньевны

Ученый секретарь ФГАОУ ВО  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России,

д.м.н, профессор

О.Н. Воскресенская

119991, г. Москва

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

тел.: 8 (495) 609-14-00

«05» 09 2017 г.