



«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО «Казанский
Государственный медицинский
Университет» Минздрава России
профессор А.С.Созинов

«18» ноября 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения – Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский Государственный медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Логиновой Натальи Викторовны «Клиническая характеристика гиперкинеза и серотонин периферической крови пациентов с фокальными мышечными дистониями до и после ботулинотерапии», представленной в диссертационный совет Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ РЕЦЕНЗИРУЕМОЙ РАБОТЫ

Фокальные мышечные дистонии имеют высокую степень социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов вследствие формирования у них функционального дефекта при патологических позах. Мышечная дистония занимает 3-е место по распространенности среди двигательных расстройств после болезни Минора и болезни Паркинсона. Термин "тортиколлис" впервые ввел в XVI веке Франсуа Рабле, но несмотря на длительную историю изучения этого заболевания, до сих пор нет единой точки зрения на этиологию и патогенез спастической кривошеи. Сохраняются некоторые трудности своевременной диагностики спастической кривошеи, которые связаны с фенотипической вариабельностью дебюта болезни и разнообразием жалоб. В половине случаев начало заболевания характеризуется болью и напряжением в мышцах шеи, дрожанием головы без соответствующей патологической позы. В связи с этим, очень важным представляется вопрос дифференциальной

диагностики дистонического и других видов тремора, поставленный и разрешенный в диссертационном исследовании.

Патогенетические механизмы болевого синдрома при кривошее дискуссионны. Действительно, болевой синдром при спастической кривошее существенно влияет на качество жизни пациентов и может иметь как ноцицептивный, так и смешанный характер, в том числе дисфункциональный при ингибции серотонинергической антиноцицептивной системы. Автор диссертации поставлены задачи, которые позволят внести ясность в некоторые механизмы патогенеза болевого синдрома при спастической кривошее, что повышает социальную значимость исследования.

Методом выбора терапии мышечных дистоний является ботулинический токсин типа А, обладающий высоким терапевтическим потенциалом и хорошим профилем безопасности [Орлова О.Р., 2016]. Влияние ботулинического токсина типа А на серотонинергическую систему ранее не проводилось.

Таким образом, работа Н.В. Логиновой направлена на углубление представлений о патогенезе моторных и «немоторных» симптомов при спастической кривошее и блефароспазме, как наиболее распространенных фокальных мышечных дистониях, что определяет фундаментальное научно-теоретическое и практическое значение.

СВЯЗЬ ТЕМЫ С ПЛАНАМИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА

Диссертационная работа Логиновой Натальи Викторовны «Клиническая характеристика гиперкинеза и серотонин периферической крови пациентов с фокальными мышечными дистониями до и после ботулинотерапии» выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности в рамках комплексной темы научных исследований по направлению «Изучение патогенетически обоснованных механизмов, инновационных подходов к

лечению и реабилитации в неврологии» ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России (№ госрегистрации - 0120.0800816).

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.11-нервные болезни, в области исследований п. 1 «Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы».

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Представленные в диссертационном исследовании результаты, выводы и практические рекомендации обладают научной новизной. Автором впервые выявлено низкое количественное содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови в группе пациентов с фокальными мышечными дистониями, которое ассоциировано со степенью тяжести дистонии и баллом инвалидизации. Определено, что существенно меньше содержание серотонина сыворотки крови у пациентов с блефароспазмом, у пациентов при тонической форме спастической кривошеи без тремора головы и тяжелым течением гиперкинеза.

Н.В.Логиновой с соавторами запатентован способ дифференциальной диагностики тремора головы и верхних конечностей, доказано, что уровень серотонина сыворотки может служить дифференциальным маркером и способствовать своевременной диагностике клонической формы спастической кривошеи и дрожания при болезни Паркинсона (патент на изобретение №2642984). Также автором впервые выявлено, что наличие дистонического тремора головы при спастической кривошее характеризуется более легким течением заболевания и сопровождается повышением количественного содержания серотонина сыворотки крови.

Впервые показано, что после проведения ботулинотерапии у пациентов со спастической кривошеей повышается концентрация серотонина в

тромбоцитах периферической крови комплементарно с уменьшением степени гиперкинеза, выраженности боли, тревоги и депрессии.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Значимость результатов научного исследования Н.В.Логиновой высоко оценивается в теоретическом аспекте и имеет практическое значение. В работе обозначен вклад гуморального звена серотонинергической системы в формирование моторных и «немоторных» симптомов фокальных мышечных дистоний. Определено, что снижение количественного содержания серотонина тромбоцитов крови свидетельствует о центральных механизмах хронического болевого синдрома и социальной дезадаптации пациентов со спастической кривошеей.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в том, что показатель количественного содержания серотонина сыворотки крови рекомендуется использовать при трудностях дифференциальной диагностики дрожания при фокальной мышечной дистонии и болезни Паркинсона. В процессе наблюдения пациентам с болями в области шеи при цервикальной дистонии необходимо использовать нейропсихологические тесты для оценки степени тревоги, депрессии. Доказанная в исследовании роль серотонина периферической крови при спастической кривошее расширяет сведения о патофизиологических механизмах формирования болевого синдрома и создает предпосылки для поиска возможностей методов терапии пациентов и улучшения их качества жизни. Также важен факт впервые полученных сведений о серотонинпротективном влиянии ботулинического токсина у пациентов со спастической кривошеей и блефароспазмом.

Теоретическая и практическая значимость исследования подтверждается внедрением результатов диссертационного исследования в учебный и научный процесс медицинских вузов, а также в практическую деятельность здравоохранения. Методика ведения пациентов с фокальными мышечными

дистониями, методы оценки степени тяжести гиперкинеза, тремора, болевого синдрома мышц шеи с исследованием количественного содержания серотонина сыворотки крови внедрена в работу Краевого центра диагностики и лечения экстрапирамидных заболеваний и неврологического отделения ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница». Способ дифференциальной диагностики тремора головы и верхних конечностей и оценка эффективности ботулинотерапии с помощью оценочных шкал используется в работе ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница им. С.Н. Гринберга» г. Перми.

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе со студентами, ординаторами и практических занятиях с врачами-курсантами на кафедре неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, а также в лекционном курсе на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия».

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы проведенного исследования, а также выводы по нему представляют интерес для неврологов, занимающихся проблемами экстрапирамидных заболеваний.

Показатель количественного содержания серотонина сыворотки крови рекомендуется использовать при трудностях дифференциальной диагностики дрожания при фокальной мышечной дистонии и болезни Паркинсона. Разработанный в ходе исследования способ дифференциальной диагностики дрожания головы и верхних на основе иммуноферментного анализа может быть внедрен в практику лабораторной сети.

В целях своевременности установки диагноза в сложных клинических случаях начала спастической кривошеи с болей в шее, резистентных к терапии, необходимо использовать нейропсихологические тесты для оценки степени

боли, тревоги, депрессии, стандартизированную бальную шкалу спастической кривошеи Западного Торонто (TWSTRS) и количественное содержание серотонина сыворотки крови. При блефароспазме, учитывая существенное влияние функциональной слепоты на все сферы повседневной жизнедеятельности пациентов, автором доказана необходимость более широкого внедрения и использования шкал депрессии, тревоги, опросника качества жизни MOS SF-36 и определения серотонина в сыворотке венозной крови и тромбоцитах (нг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

По результатам проведенного автором динамического исследования ботулинотерапия рекомендуется для коррекции не только патологических поз при мышечных дистониях, но и боли, депрессии, тревоги, а также для увеличения количества серотонина в тромбоцитах крови пациентов, что может расширить сведения о дополнительных механизмах действия препарата.

Материалы и результаты научной работы рекомендуется включать в учебные программы образовательных учреждений высшего профессионального образования медицинского профиля при чтении лекций и проведении практических занятий для студентов и врачей по изучению вопросов диагностики и лечения экстрапирамидных заболеваний.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЙ

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается репрезентативностью выборки, последовательным применением автором методов научного познания наряду с использованием клинических, лабораторных, инструментальных, аналитических и статистических методов исследования.

Автором изучен и структурирован большой объем актуальных данных отечественной и зарубежной литературы, определена степень разработанности

темы, сформулирована научная гипотеза, согласно которой механизмы формирования собственно гиперкинеза и хронического болевого синдрома в области шеи у пациентов с цервикальной мышечной дистонией связаны с дефицитом гуморального серотонина, что опосредованно свидетельствует о снижении функциональной активности серотонинергической системы головного мозга.

Для подтверждения теоретических положений автором проведено комплексное исследование, целью и задачами которого является динамическое исследование клинических особенностей, психовегетативного статуса, качества жизни и количественного содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови у пациентов со спастической кривошеей и блефароспазмом до и после ботулинотерапии.

Полученные результаты обладают научной новизной, не противоречат данным экспериментальных и клинических исследований, представленных в независимых источниках по данной тематике в последнее десятилетие. Заключение, выводы и практические рекомендации диссертации закономерно вытекают из результатов проведенного исследования, логично обоснованы и достоверны.

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики больных и описания методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. В список изученной литературы вошло 82 отечественных и 149 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 45 рисунками и 21 таблицей, двумя клиническими примерами.

Автореферат в полной мере соответствует основным положениям диссертации. Он содержит обоснование актуальности исследования, научной новизны, практической значимости, основные результаты исследования и их обсуждение, выводы и практические рекомендации.

По результатам диссертационной работы опубликовано 16 печатных работ, в том числе 6 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК

Министерства образования и науки Российской Федерации, 2 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования; получен патент на изобретение.

Представленная работа является законченным самостоятельно выполненным научным исследованием, актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость которого не вызывает сомнения. Принципиальных замечаний по работе нет.

При прочтении диссертационной работы возникли следующие уточняющие вопросы, которые показывают интерес к исследованию:

1. Могут ли полученные вами данные о количественном снижении серотонина сыворотки и тромбоцитов крови при мышечных дистониях свидетельствовать о дисфункции серотонинергической системы головного мозга? Однонаправленны ли эти сдвиги?
2. Поясните что первично при мышечных дистониях: снижение серотонина, затем развитие болей и гиперкинеза, либо наоборот патологические позы вызывают болевой синдром, который приводит к истощению серотонина в периферическом гуморальном звене?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация «Клиническая характеристика гиперкинеза и серотонин периферической крови пациентов с фокальными мышечными дистониями до и после ботулинотерапии» Логиновой Натальи Викторовны, представленная на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, выполненная под руководством профессора Каракуловой Юлии Владимировны, является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи неврологии – углубление знаний о патогенезе формирования моторных и «немоторных» симптомов при фокальных мышечных дистониях.

Диссертация соответствует требованиям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Логинова Наталья Викторовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.11 – нервные болезни.

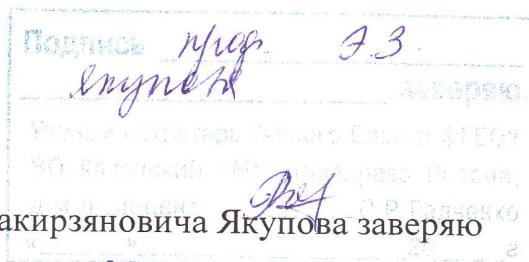
Отзыв подготовлен заведующим кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук, профессором Якуповым Эдуардом Закирзяновичем

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и мед. Генетики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол от « 12 » ноября 2019 г. № 7

Заведующий кафедрой неврологии,
нейрохирургии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор


Якупов Эдуард Закирзянович

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49
Тел.: 8(843) 236-06-52
E-mail: rector@kazangmu.ru
веб-сайт: <https://kazangmu.ru/>



Подпись д. м. н., профессора Эдуарда Закирзяновича Якупова заверяю