

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента Боженко Наталії Леонідівни
на дисертаційну роботу Паламарчука Юрія Олександровича
«Нейровізуалізаційні маркери розсіяного склерозу у дітей в порівняльному
аспекті», подану до захисту в разову Спеціалізовану вчену раду ДФ
35.600.156 у ДНТ «Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність теми. Розсіяний склероз з дебютом у дитячому віці (pediatric-onset multiple sclerosis, POMS) сьогодні розглядається не лише як рідкісне захворювання, а як окрема клініко-патогенетична форма, що суттєво відрізняється від дорослого дебюту за профілем запальної активності, темпами накопичення неврологічного дефіциту та спектром когнітивно-поведінкових порушень. Особливістю POMS є розвиток патологічних змін у центральній нервовій системі в період інтенсивного нейророзвитку, коли тривають процеси мієлінізації, формування нейрональних мереж та структурне дозрівання мозку. У таких умовах навіть помірне ушкодження білої та сірої речовини може мати суттєві наслідки для когнітивного розвитку, психоемоційного стану та соціальної адаптації дитини.

Водночас клінічна оцінка перебігу захворювання у дітей часто не відображає повною мірою ступінь структурного ураження мозку. Традиційні методи діагностики, зокрема стандартна магнітно-резонансна томографія та клінічні шкали інвалідизації, не завжди дозволяють своєчасно виявити ранні нейродегенеративні зміни та так звану «приховану» інвалідизацію, яка може проявлятися передусім когнітивними

або психоемоційними порушеннями. Це створює суттєві труднощі для ранньої стратифікації ризиків прогресування захворювання та оптимізації тактики ведення пацієнтів.

У цьому контексті особливого значення набувають сучасні кількісні нейровізуалізаційні методи, зокрема магнітно-резонансна воллюметрія (MP-воллюметрія), що дозволяє об'єктивно оцінювати об'ємні показники різних структур мозку та виявляти субклінічні прояви нейродегенерації. Зростання частоти діагностування POMS, поява нових хворобо-модифікуючих препаратів, а також зміна критеріїв ранньої діагностики (перегляди критеріїв McDonald) вимагають сучасних, кількісно орієнтованих інструментів моніторингу, які виходять за межі суто вогнищевого підходу за даними МРТ.

Особливо важливим є виявлення та кількісна оцінка нейродегенеративної складової у дітей – атрофії глибокої сірої речовини, лімбічних структур, глобальної втрати об'єму мозку, яка може розвиватися навіть на тлі клінічно мінімальної інвалідації. У цьому контексті MP-воллюметрія, інтегрована з клінічними шкалами (EDSS) та показниками якості життя (PedsQL 4.0), є перспективним напрямком, що дозволяє ранньо ідентифікувати пацієнтів групи високого ризику.

Тема дисертаційної роботи Паламарчука Ю.О., присвячена нейровізуалізаційним маркерам РС у дітей у порівняльному аспекті з дорослими хворими та здоровими контингентами, є надзвичайно актуальною як з клінічної, так і з науково-методичної точки зору та повністю відповідає сучасним тенденціям розвитку дитячої неврології та нейрорадіології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького на кафедрі неврології в рамках

науково-дослідної роботи «Клініко-патогенетичні особливості захворювань нервової системи різного генезу (розсіяний склероз, епілепсія, вертебро-неврологічні розлади, хвороба Паркінсона) в мешканців Західноукраїнського регіону» (Державний реєстраційний номер – 0113U000210).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій.

Роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні, дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини. Дисертаційна робота базується на достатній кількості досліджень з використанням комплексу сучасних адекватних поставлених меті і завданням методів дослідження. Наукові положення, сформульовані в дисертації, базуються на аналізі значного клінічного й нейровізуалізаційного матеріалу, отриманого у стандартизованих умовах. Чітко описаний дизайн дослідження з формуванням чотирьох груп (діти з POMS, дорослі з AOMS у дебюті, здорові діти, здорові дорослі), використанням уніфікованого МРТ-протоколу з високороздільною 3D T1-послідовністю, подальшою автоматизованою сегментацією структур мозку та застосуванням валідованого інструментарію оцінки якості життя (за опитувальником PedsQL 4.0) і ступеня інвалідизації (за шкалою EDSS).

Статистична обробка даних виконана з дотриманням методологічних вимог, включає міжгрупові порівняння та аналіз кореляцій між показниками волюметрії та клініко-психометричними характеристиками. Це дозволяє вважати отримані результати достовірними, а зроблені висновки – обґрунтованими.

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертантом вперше проведено глибокий аналіз нейровізуалізаційних маркерів розсіяного склерозу у дітей хворих на РС у порівняльному аспекті з дорослими

хворими та здоровими контингентами. Дисертант отримав низку результатів, що мають елемент наукової новизни й доповнюють сучасні уявлення про POMS:

- показано, що у дітей із POMS на ранніх етапах захворювання вже відзначається зниження об'єму білої речовини півкуль та таламуса, збільшення об'єму шлуночкової системи у порівнянні з віковою нормою;
- продемонстровано специфіку волюметричних змін у хворих на РС із дебютом в дорослому віці (adult-onset multiple sclerosis, AOMS) із акцентом на ураженні глибокої сірої речовини (таламус, хвостате ядро, лущина, мигдалина), що дозволяє порівняти профіль нейродегенерації структур головного мозку із дебютом в дитячому та дорослому віці;
- обґрунтовано інтегровану модель оцінки перебігу POMS, де провідними предикторами негативного прогнозу виступають об'єм таламуса, загальної білої речовини півкуль головного мозку, мозочка та шлуночкової системи в поєднанні з показниками інвалідації EDSS та індексами якості життя за опитувальником PedsQL 4.0;
- обґрунтовано доцільність використання кількісних МР-волюметричних показників структур головного мозку як потенційних маркерів клінічного перебігу та функціональних наслідків РС.

Практична значимість дисертаційної роботи.

Практичне значення роботи полягає у створенні чіткого, клінічно орієнтованого підходу до використання МР-волюметрії в моніторингу POMS. Обґрунтовано доцільність проведення використання МР волюметрії в моніторингу POMS. Виділення набору чутливих маркерів (об'єми таламуса, загальної білої речовини півкуль головного мозку, мозочка, шлуночкової системи) дає можливість:

- ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком швидкого прогресування на ранньому етапі розвитку хвороби;

- обґрунтовувати рішення щодо зміни інтенсивності хворобо-модифікуючої терапії;
- планувати індивідуалізовану частоту МР-контролю;
- акцентувати увагу на якості життя як окремому, важливому клінічному результату.

Результати дослідження можуть бути використані у практиці дитячих неврологів та радіологів, інтегровані у локальні клінічні протоколи ведення дітей із РС, а також застосовані в навчальному процесі при підготовці лікарів-неврологів.

Повнота опублікування результатів дисертації.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць, з яких: 3 статті – у виданнях, які включено в міжнародну наукометричну базу Scopus, 2 статті – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 публікація – у збірнику матеріалів закордонних науково-практичних конференцій, 1 публікація – у збірниках матеріалів вітчизняних науково-практичних конференцій. Публікації відображають ключові напрямки дисертації – від загальної характеристики POMS до детального аналізу волюметричних змін та їх зв'язку з якістю життя. Обсяг і рівень опублікування результатів відповідають вимогам до кваліфікаційної наукової роботи на здобуття ступеня доктора філософії.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувач брав участь у формуванні концепції роботи, визначенні мети й завдань, організації клінічного обстеження пацієнтів, супроводі МРТ-досліджень, підготовці й обробці МР-зображень для волюметричного аналізу.

Автор самостійно здійснив статистичну обробку та інтерпретацію отриманих даних, сформулював основні положення, висновки й практичні

рекомендації, підготував більшість наукових публікацій за темою дисертації. У співавторських роботах внесок здобувача є провідним.

Оцінка змісту роботи, її значення в цілому, зауваження щодо оформлення дисертації.

Дисертація Паламарчука Ю.О. має чітку структуру, побудована за загальноприйнятою схемою й оформлена відповідно до чинних нормативних вимог. Вступ логічно обґрунтовує актуальність теми, містить чітке формулювання мети, завдань, об'єкта й предмета дослідження, визначає наукову новизну та практичне значення роботи, висвітлює особистий внесок автора.

Огляд літератури є інформативним, добре структурованим, відображає сучасні підходи до діагностики POMS, роль МР-візуалізації, волюметрії та інструментів оцінки якості життя, включає актуальні міжнародні рекомендації та результати мультицентрових досліджень. Розділ «Матеріали та методи» подає достатньо детальну характеристику обстежених груп, опис МРТ-протоколу, методів волюметричного аналізу та статистичного опрацювання.

Розділ власних досліджень дисертації присвячений детальному викладенню результатів власних досліджень і структурований на підрозділи, що послідовно розглядають зміни об'єму структур головного мозку у дітей із POMS, їх зв'язок із клінічними характеристиками, показниками якості життя та особливостями перебігу захворювання у дорослих із AOMS. У підрозділах 3.1–3.1.5 наведено дані щодо загальної й регіональної волюметрії, зокрема змін білої речовини, стовбура, мозочка, шлуночкової та підкіркових структур, а також лімбічної системи, з докладним аналізом статистично значущих відмінностей і клінічних інтерпретацій. У підрозділі 3.2 автор послідовно демонструє кореляційні зв'язки між волюметричними показниками й індексами якості життя за PedsQL 4.0 (зокрема індексами фізичного та психосоціального здоров'я),

підкреслюючи провідну роль показників таламуса, мозочка, білої речовини та шлуночкової системи. Підрозділ 3.3 присвячений оцінці регіональних волюметричних змін у дорослих із AOMS у дебюті, що дозволяє здійснити коректне порівняння профілю нейродегенерації при дитячому та дорослому дебюті РС.

Розділ імплементації результатів має прикладний характер і стосується імплементації запропонованого нейровізуалізаційного алгоритму використання маркерів POMS у клінічну практику. Автор узагальнює отримані результати, формує практичні підходи до стандартизації МРТ-протоколу з обов'язковим включенням 3D T1 MPRAGE, описує принципи фіксації «базових» волюметричних значень, виділяє ключові маркери (таламус, біла речовина півкуль, мозочок, шлуночкова система), пропонує орієнтовний алгоритм стратифікації ризику для дітей із POMS та обговорює можливості його застосування при плануванні динамічного спостереження й корекції терапії.

У розділі 5 здійснено аналіз та узагальнення результатів дослідження. Дисертант у стислій, але аргументованій формі співставляє власні дані з літературними джерелами, демонструючи їх узгодженість із сучасними уявленнями про нейродегенеративний компонент РС та водночас підкреслюючи особливості, виявлені у вітчизняній когорті дітей. Особливо акцентовано, що поєднання МР-волюметрії із оцінкою якості життя дозволяє більш точно стратифікувати ризик прогресування і формує підґрунтя для розробки персоналізованих підходів до моніторингу POMS.

Висновки дисертаційної роботи є логічними, чітко структурованими та повною мірою відповідають поставленим меті й завданням. У них послідовно відображено основні результати дослідження: виявлені особливості волюметричних змін у дітей із POMS та дорослих із AOMS, встановлені клініко-радіологічні та психометричні кореляції, обґрунтовано роль ключових нейровізуалізаційних маркерів (таламуса, білої речовини півкуль, мозочка,

шлуночкової системи) у прогнозуванні перебігу захворювання. Практичні рекомендації дисертації є конкретними й прикладними: вони містять пропозиції щодо стандартизації МРТ-протоколу з обов'язковим включенням 3D T1-послідовності, використання воллометричних показників для стратифікації ризику прогресування POMS, а також інтеграції оцінки якості життя за PedsQL 4.0 у рутинну клінічну практику. Запропоновані підходи можуть бути використані у спеціалізованих неврологічних та радіологічних центрах і сприятимуть підвищенню ефективності моніторингу дітей, хворих на розсіяний склероз.

Принципових зауважень до роботи немає. Варто вказати на поодинокі технічні неточності, які не знижують загального позитивного враження від дисертаційної роботи та її науково-практичного значення.

Зауваження, що мають дискусійний та технічний характер:

1. У ряді фрагментів, де подано результати воллометричного аналізу, наявна надмірна деталізація числових даних, що ускладнює сприйняття матеріалу; частину з них доцільно було б винести до додатків, залишивши в основному тексті узагальнені показники.

2. Обмеження щодо доступності спеціалізованих МРТ-платформ для воллометрії в умовах рутинної практики окреслено лише дуже стисло; більш розгорнута характеристика можливих шляхів адаптації алгоритму до ресурсів пересічних центрів зробила б практичний розділ ще кориснішим.

3. У тексті зустрічаються поодинокі редакційні недоліки (узгодження, форматування окремих таблиць), які не мають принципового значення та можуть бути усунуті в процесі технічного доопрацювання.

Зазначені зауваження не мають принципового характеру, не знижують наукового рівня та практичної цінності роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

Разом з тим, в плані дискусії, бажано отримати відповіді автора на наступні запитання:

Питання до здобувача (для наукової дискусії):

1. Які, на Вашу думку, мінімальні вимоги до технічного оснащення МРТ-центру (тип томографа, програмне забезпечення), за яких запропонований Вами волюметричний підхід може бути реально впроваджений у рутинну практику?

2. Чи бачите Ви можливість використання отриманих волюметричних маркерів як критеріїв включення дітей із POMS до клінічних досліджень нових хворобо-модифікуючих препаратів? Якщо так, які саме показники є найбільш перспективними?

3. Яким Ви бачите оптимальний інтервал повторних МР-волюметричних досліджень у дітей із POMS з огляду на баланс між інформативністю, затратами та навантаженням на сім'ю пацієнта?

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

За актуальністю, ступенем наукової новизни, обґрунтованістю, достовірністю й практичною значущістю отриманих результатів дисертаційна робота Паламарчука Юрія Олександровича «Нейровізуалізаційні маркери розсіяного склерозу у дітей в порівняльному аспекті» відповідає вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Паламарчука Ю.О. «Нейровізуалізаційні маркери розсіяного склерозу у дітей в порівняльному аспекті» є завершеною науковою роботою, яка містить нове вирішення актуальної проблеми сучасної неврології щодо удосконалення діагностичних підходів та оптимізації лікування дітей хворих на розсіяний склероз, вирішено

важливе науково-практичне завдання – удосконалено клініко-радіологічну оцінку перебігу розсіяного склерозу з дебютом у дитячому віці шляхом інтеграції МР-волюметричних показників структур головного мозку, шкали EDSS та індексів якості життя.

За актуальністю, теоретичною і практичною цінністю отриманих даних, рівнем оприлюднення та впровадження результатів дослідження, дисертація «Нейровізуалізаційні маркери розсіяного склерозу у дітей в порівняльному аспекті» відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 167 від 06.03.2019 року «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» та «Вимогам до оформлення дисертації», затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОН України № 759 від 31.05.2019 р.), які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а її автор Паламарчук Юрій Олександрович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Рецензент:


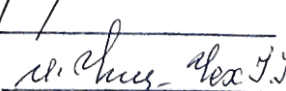
кандидат медичних наук, доцент

кафедри неврології

ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

університет імені Данила Галицького



Підпис  /Боженко Н.Л./
Засвідчую 
Провідний фахівець
відділу кадрів
ДНТ "ЛМНУ імені Данила Галицького"