

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента Шоробури Марії Стефанівни
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 із дебютом у дитячому віці (pediatric-onset multiple sclerosis, POMS) є однією з найскладніших проблем сучасної дитячої неврології, оскільки поєднує високу запальну активність, ранній початок нейродегенерації та триваюче дозрівання центральної нервової системи. Це створює унікальну клініко-радіологічну ситуацію, коли лікар змушений відрізнити патологічні структурні зміни від вікових варіантів норми, а також своєчасно виявляти «приховану» інвалідизацію, котра не завжди відображається традиційними шкалами.

На сучасному етапі розвитку нейронаук особливе значення набувають кількісні методи нейровізуалізації, передусім МР-воліометрія, які дозволяють об'єктивно оцінити втрату об'єму мозкової тканини, виявити ранні ознаки ураження глибокої сірої речовини та лімбічних структур, а також інтегрувати ці показники з клінічними шкалами інвалідизації й інструментами оцінки якості життя. Саме у дитячій популяції РС, де моторний дефіцит може бути мінімальним при вже виражених когнітивних і психоемоційних порушеннях, така комплексна оцінка є критично важливою для довгострокового прогнозу.

Запропонована дисертація, присвячена нейровізуалізаційним маркерам POMS у порівняльному аспекті (діти – дорослі, хворі – контроль),

із використанням стандартизованого МРТ-протоколу та автоматизованої волюметрії (volBrain), а також інтеграції з показниками EDSS і PedsQL 4.0, є безсумнівно актуальною, відповідає сучасним міжнародним тенденціям (MAGNIMS–CMSC–NAIMS, ECTRIMS, McDonald 2017/2024) та заповнює суттєву прогалину у вітчизняній доказовій базі щодо POMS.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної тематики кафедри неврології НДП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», що стосується вивчення клініко-радіологічних особливостей демієлінізуючих захворювань нервової системи в дитячому віці, удосконалення діагностичних алгоритмів із використанням сучасних нейровізуалізаційних технологій та інструментів оцінки якості життя. Здобувач є співвиконавцем вказаних тем, що підтверджується відповідною документацією.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Сформульовані у дисертаційній роботі положення, висновки та практичні рекомендації є логічно послідовними, чітко випливають із отриманих клінічних, нейровізуалізаційних та психометричних даних і ґрунтуються на коректній статистичній обробці. Дизайн дослідження із залученням чотирьох груп (групи дітей із POMS, групи хворих на РС із дебютом у дорослому віці (adult-onset multiple sclerosis, AOMS), контрольної групи здорових дітей та контрольної групи здорових дорослих), використання стандартизованого протоколу МРТ із використанням послідовності 3D T1, автоматизованої сегментації мозкових структур, а також валідація вибірки за критеріями репрезентативності забезпечують достатню надійність і відтворюваність результатів.

Методологічний підхід, що включає волюметричну оцінку таламуса, білої та сірої речовини, мозочка, стовбура мозку, лімбічних структур і

шлуночкової системи, у поєднанні з оцінкою інвалідизації за шкалою EDSS та якості життя дітей за опитувальником PedsQL 4.0 (самозвіт дітей та проксі-звіт батьків), є обґрунтованим та відповідає поставленій меті і завданням дослідження. Статистична обробка із застосуванням кореляційного аналізу, порівняння міжгрупових показників і аналізу зв'язків між волюметрією та клініко-психометричними шкалами виконана адекватно.

Наукова новизна отриманих результатів.

У представленій дисертаційній роботі уточнено та розширено наукові уявлення про структурні зміни головного мозку при POMS у порівнянні як із практично здоровими дітьми, так і з дорослими пацієнтами з AOMS у дебюті захворювання. Вперше в умовах вітчизняної клінічної бази комплексно показано, що у дітей із POMS вже на ранніх стадіях відзначається зниження загального об'єму білої речовини та таламуса, збільшення об'єму шлуночкової системи, а також специфічні регіональні волюметричні зміни, які мають клінічно значущі кореляції з показниками якості життя.

Новим є обґрунтування інтегрованої моделі оцінки перебігу POMS, де провідну роль відіграють волюметричні маркери (насамперед об'єм таламуса, білої речовини півкуль, мозочка та шлуночкової системи) у поєднанні з показниками EDSS та індексами PedsQL 4.0. Дисертант переконливо продемонстрував, що саме ці структурні показники можуть виступати ранніми предикторами прогресування та «прихованої» інвалідизації, навіть за мінімальних значень EDSS.

Важливим елементом наукової новизни є показ взаємозв'язку між волюметрією окремих структур глибокої сірої речовини (таламус, хвостате ядро, лушпина, мигдалина, септальна область) та показниками якості життя, зокрема індексами фізичного та психо-соціального здоров'я, що

розширює розуміння нейробіологічних механізмів когнітивного та емоційного дефіциту при POMS.

Практична значимість дисертаційної роботи.

Практичне значення перш за все виявляється в обґрунтуванні та демонстрації комплексного підходу до моніторингу POMS, який поєднує стандартизований МРТ-протокол (із обов'язковим включенням 3D T1 MPRAGE послідовності та фіксацією базових волюметричних значень) із паспортом волюметричних маркерів, чутливих до ранніх нейродегенеративних змін. Крім того, запропонована модель дозволяє використовувати об'єм таламуса, білої речовини півкуль, мозочка та шлуночкової системи як додаткові об'єктивні критерії для стратифікації ризику, планування частоти контрольних МРТ та оптимізації хворобомодифікуючої терапії в педіатричній популяції.

Поєднання МР-волюметрії з розширеною оцінкою якості життя за PedsQL 4.0 (дитячий самозвіт і проксі-звіт батьків) формує практичний інструмент для виявлення «м'яких» когнітивно-поведінкових порушень, які можуть не відображатися в показниках EDSS, але мають критичне значення для повсякденного функціонування дитини. Результати дослідження можуть бути впроваджені в роботу спеціалізованих неврологічних та МРТ-центрів, а також використані у навчальному процесі на профільних кафедрах неврології та радіології.

Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано низку статей у фахових вітчизняних та міжнародних виданнях, включно з журналами, що індексуються в міжнародних наукометричних базах, а також тези доповідей на українських та закордонних науково-практичних конференціях. Структура публікацій відображає основні розділи дисертації – від сучасних критеріїв діагностики POMS до волюметрії структур головного мозку та її

кореляцій із якістю життя. Загалом, кількість і рівень опублікованих праць можна вважати достатніми для кваліфікаційної наукової роботи на здобуття ступеня доктора філософії.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійним та завершеним науковим дослідженням. Автор самостійно здійснив патентно-інформаційний та бібліографічний пошук, аналіз і узагальнення сучасних джерел з проблеми POMS та нейровізуалізаційних маркерів РС. Спільно з науковим керівником визначив мету, сформулював завдання, обрав дизайн дослідження та методологію МРТ і волюметрії.

Здобувач брав безпосередню участь у клінічному обстеженні дітей із POMS та дорослих із AOMS, організації та супроводі МРТ-досліджень, підготовці й обробці МР-даних на платформі volBrain, проведенні статистичного аналізу, інтерпретації результатів, формулюванні висновків та практичних рекомендацій. У наукових публікаціях, виконаних у співавторстві, внесок Паламарчука Ю.О. є провідним.

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

Дисертаційна робота Паламарчука Юрія Олександровича «Нейровізуалізаційні маркери розсіяного склерозу у дітей в порівняльному аспекті» оформлена відповідно до чинних вимог МОН України до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Робота викладена українською мовою, має традиційну структуру: анотація, вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи», три розділи власних досліджень із висновками до кожного, розділ аналізу та узагальнення результатів, загальні висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки.

Фактичний матеріал подано в достатньому обсязі, проілюстровано таблицями й рисунками, які добре відображають отримані результати.

Вступ дисертації містить чітке обґрунтування актуальності, визначення мети, завдань, об'єкта, предмета дослідження, висвітлює наукову новизну та практичне значення, особистий внесок автора й апробацію результатів. Огляд літератури ґрунтовно відображає сучасні уявлення про POMS, роль МРТ та волюметрії, значення таламічної атрофії, шлуночкової системи та показників якості життя.

Розділ «Матеріали та методи» докладно описує структуру вибірки, критерії включення/виключення, стандартизований МРТ-протокол, підходи до волюметрії (volBrain) та статистичний аналіз, що дозволяє відтворити дослідження.

Розділ 3 дисертації присвячений власним дослідженням і містить детальний аналіз змін об'єму структур головного мозку у дітей із POMS та дорослих із AOMS у дебюті захворювання, а також порівняння з контрольними групами. У підрозділах послідовно подано результати загальної та регіональної волюметрії, оцінено стан білої речовини, мозочка, стовбура, шлуночкової та підкіркових структур і лімбічної системи, наведено численні кореляції з клінічними показниками та індексами якості життя. Розділ 4 має прикладну спрямованість і містить запропонований автором алгоритм використання нейровізуалізаційних маркерів POMS у клінічній практиці, з акцентом на стандартизації МРТ-протоколу, фіксації базових волюметричних значень і виділенні ключових показників, що можуть бути використані для стратифікації ризику прогресування. У розділі 5 здійснено узагальнення отриманих результатів; автор стисло, але аргументовано зіставляє власні дані з сучасними літературними відомостями та підкреслює роль МР-волюметрії у поєднанні з клінічними шкалами та оцінкою якості життя як інструменту комплексної оцінки перебігу POMS.

Висновки дисертаційної роботи є послідовними, чітко узгоджуються з метою й завданнями дослідження та коректно відображають отримані клінічні й нейровізуалізаційні результати. Практичні рекомендації мають

прикладний характер: автор пропонує використовувати стандартизований МРТ-протокол із обов'язковим залученням 3D T1-послідовності та ключових волюметричних маркерів (передусім показників таламуса, білої речовини та шлуночкової системи) у поєднанні з оцінкою якості життя за PedsQL 4.0 для покращення моніторингу перебігу POMS у дітей.

Зауваження технічного та редакційного характеру.

1. У роботі лише побіжно згадується роль когнітивного тестування; на нашу думку, короткий опис можливих нейропсихологічних шкал, які могли б доповнювати волюметричний підхід при POMS, зробив би методичну частину ще більш цілісною.

2. В окремих підрозділах розділу 3 текст дещо перевантажений описом статистичних результатів, тоді як клінічні інтерпретації подано більш стисло; доцільним виглядає розширення саме обговорення клінічного значення виявлених кореляцій між волюметриєю та показниками якості життя.

3. З методологічної точки зору перспективним було б ширше обговорити можливість включення додаткових кількісних МР-параметрів (дифузійні показники, QSM, PRL) у майбутні дослідження нейродегенеративного компоненту POMS.

Зазначені зауваження не є принциповими, не зменшують наукової та практичної цінності дисертації і не впливають на її загальну позитивну оцінку.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки матеріалів дисертаційної роботи Паламарчука Юрія Олександровича «Нейровізуалізаційні маркери розсіяного склерозу у дітей в порівняльному аспекті» ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації не виявлено. Текст

дисертації є оригінальним, запозичення супроводжуються посиланнями на відповідні джерела, робота не містить маніпуляцій із текстом чи алфавітом.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.

Дисертація в цілому викладена літературною, науково вивіреною мовою, проте в окремих місцях трапляються незначні стилістичні та пунктуаційні огріхи. Структурно робота відповідає вимогам до оформлення дисертацій, таблиці й рисунки належно підписані та пронумеровані.

Загальне зауваження до дисертаційної роботи:

Враховуючи отримані результати та їх практичне значення, доцільно було б у додатках подати короткий інформаційний лист/алгоритм для практикуючих дитячих неврологів і радіологів щодо використання волюметричних маркерів (насамперед об'єму таламуса, білої речовини та шлуночкової системи) у моніторингу дітей із РС, з прикладами інтерпретації ключових показників.

Загалом зроблені зауваження жодним чином не зменшують наукову та практичну цінність проведеного дослідження.

Поряд з цим при ознайомленні з дисертаційною роботою виникли наступні запитання до здобувача:

1. Які основні труднощі Ви зустрічали при відмежуванні МР-волюметричних змін, пов'язаних із POMS, від вікових варіантів норми в дитячій популяції, і які підходи дозволили мінімізувати ризик помилки?

2. Чи спостерігали Ви клініко-радіологічну дисоціацію (мінімальний EDSS при виражених волюметричних змінах) у окремих дітей, і як у таких випадках, на Вашу думку, слід корегувати тактику спостереження та реабілітації?

3. Які психоемоційні або когнітивні прояви в дітей із POMS, за Вашими спостереженнями, найкраще корелюють зі змінами об'єму таламуса та структур лімбічної системи?

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Паламарчука Юрія Олександровича «Нейровізуалізаційні маркери розсіяного склерозу у дітей в порівняльному аспекті» є самостійною завершеною науковою працею, у якій представлено нові, науково обґрунтовані результати в галузі «Охорона здоров'я», спеціальності 228 «Педіатрія». Отримані дані вирішують важливе науково-практичне завдання – удосконалення клініко-радіологічної оцінки перебігу розсіяного склерозу з дебютом у дитячому віці шляхом інтеграції МР-волюметричних показників структур головного мозку з клінічними шкалами інвалідизації та показниками якості життя.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Паламарчука Ю.О. на тему «Нейровізуалізаційні маркери розсіяного склерозу у дітей в порівняльному аспекті» є завершеною науковою працею, у якій наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуального завдання сучасної дитячої неврології. Автором удосконалено підходи до клініко-радіологічної оцінки перебігу розсіяного склерозу з дебютом у дитячому віці шляхом комплексного аналізу МР-волюметричних параметрів головного мозку, неврологічного дефіциту за шкалою EDSS та показників якості життя, що має суттєве значення для підвищення точності діагностики та моніторингу захворювання.

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), 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,
завідувач кафедри неврології

ДНТ «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»



/Шоробура М.С./

свідчую _____
Головний фахівець
відділу кадрів
ДНТ "ЛМНУ імені Данила Галицького"