

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, керівника відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина»

Черненка Максима Євгеновича

на дисертаційну роботу Паламарчука Юрія Олександровича «Нейровізуалізаційні маркери розсіяного склерозу у дітей в порівняльному аспекті», представлену до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.156 ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність теми дисертації.

Розсіяний склероз у сучасному розумінні – це хронічне аутоімунне захворювання з вираженим нейродегенеративним компонентом, який проявляється вже на ранніх стадіях хвороби. Розсіяний склероз з дебютом у дитячому віці (POMS) поєднує високу запальну активність, інтенсивне накопичення уражень та формування атрофічних змін на тлі незавершеного нейророзвитку. Для клінічної неврології це означає, що традиційна вогнищево-орієнтована МР-оцінка є недостатньою для прогнозу перебігу захворювання, а ключового значення набувають кількісні маркери нейродегенерації.

На цьому тлі особливої ваги набуває оцінка об'єму глибокої сірої речовини (насамперед таламуса), загальної білої речовини півкуль головного мозку, мозочка, стовбура та лімбічних структур, а також змін шлуночкової системи як непрямого маркера втрати мозкової тканини. Для фахівця з аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи очевидно, що саме такі маркери мають потенціал слугувати основою для ранньої стратифікації ризику й прогнозу.

У цьому контексті дисертаційна робота Паламарчука Ю.О., присвячена нейровізуалізаційним маркерам РС у дітей у порівнянні з дорослими пацієнтами й контрольними групами, співставними за віком та статтю, є надзвичайно актуальною, відповідає сучасним тенденціям розвитку нейровізуалізації при демієлінізуючих захворюваннях і має як теоретичне, так і практичне значення для неврології.

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

Тематика дисертації органічно узгоджується з науковими напрямками, які реалізуються у спеціалізованих неврологічних установах, зокрема в підрозділах, що займаються аутоімунними та дегенеративними захворюваннями нервової системи. Робота поєднує підходи, властиві неврології у дорослих (оцінка ступеня нейродегенерації, глибокої сірої речовини) з особливостями дитячого віку, що відповідає загальній тенденції до безперервності спостереження пацієнта протягом усього його життя. Здобувач є співвиконавцем відповідних планових науково-дослідних тем, що підтверджується документально.

Ступінь обґрунтованості та достовірності результатів, висновків і рекомендацій.

Дисертація базується на чітко сформульованому клініко-радіологічному дизайні: порівнюються діти з POMS, дорослі пацієнти з AOMS у дебюті та здорові контрольні групи. Такий підхід дозволяє оцінити як віковий профіль змін, так і їх зв'язок із патогенетичними механізмами.

Застосування стандартизованого МРТ-протоколу з 3D T1-послідовністю, автоматизованого волюметричного аналізу структур головного мозку (платформа volBrain), а також використання клінічної шкали інвалідизації EDSS та якості життя за опитувальником PedsQL 4.0 забезпечує комплексність оцінки. Статистичні методи обрані коректно, кореляційні зв'язки між волюметричними показниками, інвалідизацією та якістю життя

продемонстровані переконливо. Це дозволяє вважати наукові положення, висновки та практичні рекомендації обґрунтованими й достовірними.

Мета та завдання дослідження.

Мета роботи – удосконалення клініко-радіологічної оцінки перебігу POMS за рахунок інтеграції МР-волюметричних показників із клінічними та психометричними шкалами – сформульована чітко й відповідає ключовим викликам сучасної неврології. Завдання (опис волюметричних змін у дітей й дорослих, аналіз їх кореляцій з клінікою, якістю життя, обґрунтування алгоритму використання маркерів) логічно випливають із мети й реалізовані в повному обсязі.

Наукова новизна дисертаційної роботи.

Серед найбільш значущих елементів наукової новизни слід відзначити наступні:

- вперше в умовах вітчизняної клінічної бази комплексно проаналізовано нейровізуалізаційні (волюметричні) маркери у дітей із POMS у порівнянні з дорослим дебютом AOMS і здоровими контрольними групами;

- виявлення ранніх волюметричних змін, а саме зниження об'єму білої речовини та таламуса, збільшення об'єму шлуночкової системи, у дітей із POMS, що підтверджує наявність нейродегенеративного компонента вже в дебюті;

- показ взаємозв'язку між волюметричними показниками та індексами якості життя, що дозволяє інтерпретувати МР-зміни не тільки як морфологічний феномен, а як структурну основу клінічних проявів;

- пропозицію інтегрованої моделі, у якій волюметричні маркери (насамперед об'єми таламуса, загальної білої речовини, мозочка, шлуночкової системи) розглядаються як можливі ранні предиктори несприятливого перебігу POMS.

Практичне значення отриманих результатів.

Практична цінність дисертаційної роботи полягає в тому, що автор не лише описує волюметричні зміни, а й пропонує конкретний підхід до їх

практичного використання: формування «паспортів» волнометричних показників для дітей із POMS із фіксацією базових значень; можливість використання об'єму таламуса, білої речовини та шлуночкової системи як додаткових критеріїв для оцінки активності процесу й ризику прогресування; акцент на необхідності врахування якості життя при прийнятті клінічних рішень, що відповідає сучасній парадигмі пацієнт-орієнтованої медицини.

Результати можуть бути впроваджені в практику спеціалізованих неврологічних і радіологічних центрів, а також використані при розробці локальних протоколів ведення дітей із РС.

Аналіз змісту розділів дисертації.

Огляд літератури ґрунтовний, відображає сучасні уявлення про поєднання запального та нейродегенеративного компонентів при РС. Автор слушно акцентує увагу на ролі хронічно активних вогнищ, мікрогліальної активації, ушкодження глибокої сірої речовини, зокрема таламуса, та атрофії кортикальних і підкоркових структур. Показано, що ці процеси мають ключове значення для когнітивного й клінічного прогресування захворювання – підхід, цілком співзвучний сучасним концепціям неврології.

Розділ «Матеріали та методи» чітко описує критерії включення й виключення, структуру груп, протокол МРТ, методику волнометрії й статистичні підходи. З точки зору спеціаліста, важливо, що автор враховує вікові особливості мозкового об'єму, застосовує як абсолютні, так і відносні показники, що мінімізує ризик хибних висновків щодо атрофії.

Розділи власних досліджень. Найбільш інформативним для невролога є розділ, де представлено результати волнометричного аналізу. У дітей із POMS виявлено зменшення загального об'єму білої речовини, таламуса, зміну об'єму шлуночкової системи, що повністю узгоджується з концепцією ранньої нейродегенерації. Особливу увагу привертає показ того, що глибока сіра речовина (таламус, окремі елементи лімбічної системи) є надзвичайно чутливою до патологічного процесу.

Для дорослих із AOMS у дебюті автор демонструє децю інший профіль: виразніше залучення базальних гангліїв, мигдалини, сентальної області, що підтверджує диференційований характер нейродегенерації залежно від віку дебюту. Такий порівняльний аналіз є енльним боком роботи, адже дає змогу поглянути на POMS не ізольовано, а в загальному «континуумі» РС.

Цікавою і важливою є частина, де зіставляються волнометричні показники з якістю життя: автор показує, що саме зменшення об'єму глибокої сірої речовини, білої речовини й збільшення шлуночкової системи мають прямий зв'язок із зниженням фізичного й психосоціального компонентів PedsQL, насамперед за дитячими самозвітами.

Розділ аналізу та узагальнення результатів. В узагальноючому розділі автор чітко підкреслює роль таламічної атрофії, глобальної втрати мозкового об'єму й змін шлуночкової системи як маркерів прогресування, що узгоджується із сучасними даними дорослої неврології. Важливо, що ці маркери розглядаються в контексті дитячого віку, де мозок не завершив свого розвитку, що суттєво ускладнює інтерпретацію й робить роботу науково складною та цінною.

Висновки та практичні рекомендації чітко відображають основні результати, підкреслюють місце МР-волнометрії та якості життя в оцінці перебігу POMS. Практичні рекомендації заслуговують позитивної оцінки: вони вказують, у яких випадках доцільно використовувати волнометричні маркери як допоміжні критерії ризику, які структурні показники слід контролювати, як інтегрувати їх у клінічне рішення.

Зауваження до дисертаційної роботи.

1. У роботі детально проаналізовано об'ємні зміни, однак лише побіжно згадано про можливі взаємозв'язки з характеристиками вогнищ (локалізація, активність, наявність хронічно активних («гім») уражень). Було б цікавим, хоча б на рівні обговорення, розглянути потенційний зв'язок між кортикальною/глибокою атрофією та специфічними типами вогнищ при POMS.

2. У частині, де аналізується глибока сіра речовина (таламус, базальні ганглії, лімбічні структури), можна було б дещо ширше обговорити можливі патофізіологічні механізми виявлених змін (антероградна/ретроградна дегенерація, роль мікроглії, заліозалежні механізми) – навіть без власних морфологічних даних, на рівні сучасних гіпотез.

3. Питання стандартних величин і порогів (cut-off) для клінічної інтерпретації волюметричних показників у дитячому віці лише позначено. На перспективу доцільним було б окреслити можливі підходи до нормування (з урахуванням віку, статі, розміру черепа, тривалості хвороби), що могло б стати основою для майбутніх мультицентрових досліджень.

4. Текст містить окремі стилістичні й редакційні неточності, які, однак, не впливають на зміст і можуть бути усунені при остаточному редагуванні.

Зазначені зауваження мають рекомендаційний характер і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Питання до здобувача (у плані дискусії).

1. Як Ви вважаєте, чи можуть атрофія таламуса та зміни об'єму шлуночкової системи в дитячому віці бути використані як незалежні прогностичні маркери переходу до більш агресивного перебігу РС (у тому числі з ризиком раннього вторинно-прогресуючого варіанту), і які часові інтервали МР-контролю для цього є доцільними?

2. Чи бачите Ви потенціал поєднання волюметричних маркерів, описаних у роботі, з іншими кількісними МР-методами (дифузійно-зважена МРТ, QSM, аналіз perineural rim lesions) для більш точного розмежування запально-дегенеративного профілю при POMS? Як би Ви будували таке комбіноване дослідження?

3. У випадку клініко-радіологічної дисоціації (мінімальний EDSS при значній атрофії глибокої сірої речовини) якого підходу до зміни терапевтичної

3. У випадку клініко-радіологічної дисоціації (мінімальний EDSS при значній атрофії глибокої сірої речовини) якого підходу до зміни терапевтичної стратегії Ви дотримуетесь: орієнтації переважно на МР-дані, на клінічну картину чи на їх комбіновану оцінку з урахуванням показників якості життя?

ВИСНОВОК


Дисертаційна робота Паламарчука Юрія Олександровича «Нейровізуалізаційні маркери розсіяного склерозу у дітей в порівняльному аспекті» є самостійною завершеною науковою працею, у якій вирішено важливе завдання сучасної неврології – показано можливість використання МР-волюметрії структур головного мозку як частини інтегрованої моделі оцінки перебігу POMS. Робота поєднує клінічний та нейровізуалізаційний підходи, узгоджується з актуальними науковими трендами й має практичне значення.

За актуальністю, рівнем наукової новизни, теоретичною й практичною значущістю отриманих результатів, а також за відповідністю чинним нормативним вимогам дисертація відповідає критеріям, що пред'являються до кваліфікаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук,

завідуючий відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина»



/Черненко М.

