

ВІДГУК

рецензента, доктора медичних наук, старшого дослідника Глоби Марини Василівни, на дисертацію Костенко Володимира Васильовича «Особливості диференціальної діагностики, перебігу та визначення важливості немоторних симптомів при хворобі рухового нейрона», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

Актуальність обраної теми дисертації.

Хвороба рухового мотонейрона (бічний аміотрофічний склероз) є однією з найскладніших проблем в неврології. В розвинених країнах захворюваність становить 2–5 випадків на 100 тисяч осіб на рік, і спостерігається тенденція до її зростання. Неухильне прогресування перебігу та фатальне завершення хвороби рухового нейрона (ХРН) зумовлює високу наукову і соціальну важливість цього захворювання. Тривалість життя пацієнта з бічним аміотрофічним склерозом не перевищує 5–6 років, не існує гарантій одужання пацієнтів з ХРН. Захворювання є гетерогенним синдромом, окрім провідних моторних симптомів перекривається із багатьма іншими станами, супроводжується когнітивними розладами у 20–50%, розвитком деменції у 3–5%, значним зниженням якості життя за рахунок таких немоторних симптомів як тривожно-депресивні та психовегетативні розлади, порушення сну, шлунково-кишкові, серцево-судинні порушення. Дані міжнародних досліджень стосовно немоторних симптомів при ХРН нечисленні, різні джерела вказують на частоту від 5 до 80 % випадків, недостатньо уваги приділено раннім немоторним виявам, комплексному їх лікуванню. Особливо актуальним також є подальше вивчення ланок патогенетичного процесу ХРН, спрямоване на визначення чинників прискорення дегенерації мотонейронів, пошук шляхів цільового терапевтичного впливу на такий процес. Саме цим питанням присвячена дана дисертаційна робота, метою якої було встановити структуру і вираженість немоторних симптомів на ранніх стадіях хвороби рухового нейрона у пацієнтів з урахуванням гендерних чинників; ідентифікувати та проаналізувати патологічні зміни компонентів нейроваскулярної одиниці в центральній нервовій системі у пацієнтів з хворобою рухового нейрона.

Наукова новизна отриманих результатів.

В дисертаційній роботі вперше досліджено структуру, частоту, різноманітність та особливості немоторних виявів ХРН в українській популяції, а саме вивчено локалізацію, характер, частоту у чоловіків та жінок, інтенсивність больового синдрому. Проведено

співставний аналіз больових відчуттів за різних дебютів ХРН. Вперше застосовано методику надшвидкого забору автопсійного матеріалу (6–7 годин після смерті пацієнта) під час дослідження тканин пацієнтів з ХРН. Автором в автопсійному матеріалі первинної моторної кори осіб з ХРН вперше виявлено велику кількість амебоїдних клітин-полідендроцитів (NG2) з потовщеними біля основи, та слабо розгалуженими відростками, згрупованими у реактивні кластери, що оточують нейрони як клітини-сателіти. Виявлені реактивні кластери NG2-клітин переважно розташовані у шарі V моторної кори, як у пацієнтів з мутаціями SOD1 та C9orf72, так і у пацієнтів зі спорадичним ХРН, такі зміни NG2-клітин характеризують одну з ланок патологічного процесу при ХРН. Встановлені різного ступеня пошкодження гематоенцефалічного бар'єра первинної моторної кори у хворих ХРН, що свідчать про різнохарактерні механізми розвитку захворювання залежно від дебюту хвороби та генетичної гетерогенності процесів у мотонейронах і гліальних клітинах-сателітах. Виявлено дисфункцію елементів нейроваскулярної одиниці, насамперед мікросудин, астроцитів та полідендроцитів, як одну з важливих ланок патогенезу ХРН, що призводить до дегенерації рухового нейрона.

Практичне значення одержаних результатів.

Автором при підозрі на ХРН виведені рекомендації проведення рутинного генетичного дослідження як мінімум двох найпоширеніших мутацій SOD1 та C9orf72 з огляду на те, що у більшості пацієнтів з вказаними мутаціями генів не виявлено сімейної історії ХРН. У разі виявлення мутацій, ці дані можуть допомогти з диференціальної діагностикою, прогнозом, а також вибором лікувальної тактики.

Обґрунтовано доцільність зарахування дослідження немоторних симптомів до переліку необхідних заходів діагностичного алгоритму ведення пацієнтів із ХРН, необхідність своєчасного виявлення та адекватного лікування больового синдрому у хворих із ХРН, рекомендації щодо консультативної підтримки суміжних спеціалістів.

Застосована методика надшвидкого забору автопсійного матеріалу спрямована на поліпшення виявлення морфологічних особливостей зразків тканин головного мозку завдяки запобіганню появі фіксаційних артефактів і уповільненню автолізу. Рекомендована удосконалена методика імуногістохімічного фарбування вільно плаваючих зрізів головного мозку (АБК), що дала змогу зберегти антигенні властивості деяких білків, які важко забарвлюються, максимально знизити інтенсивність дифузного фонового фарбування тканини, візуалізувати полідендроцити в ПМК людини.

Обсяг, структура та оцінка змісту дисертаційної роботи.

Послідовність викладення дисертаційного матеріалу відповідає вимогам ДАК України. Робота складається із анотації двома мовами (українською та англійською),

змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури за темою дослідження, п'яти розділів власних досліджень, кожний з яких завершується коротким резюме, а також списком використаної літератури відповідно розділам, висновків та додатків. В анотації стисло і послідовно викладені основні результати та розроблені наукові положення. У вступі відображена актуальність дослідження, сформульовані мета та завдання роботи, перелічені використані методи дослідження, охарактеризовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказані особистий внесок автора, апробація результатів дослідження, структура та обсяг роботи.

Розділ 1 «Сучасні погляди на етіологію, диференціальну діагностику, патогенез та перебіг хвороби рухового нейрона (огляд літератури)» демонструє глибоке вивчення здобувачем проблеми ХРН. Базуючись на аналізі останніх публікацій, автор відображає сучасне уявлення про етіологію, чинники ризику захворювання, механізми пошкодження мотонейрона. Лаконічно представлено класифікаційні критерії, типи та клінічна картина ХРН, ключові інструментальні методи діагностики. Автор аналізує сучасні підходи та перспективи лікування. Крім поданого в даному розділі матеріалу здобувач починає кожний з розділів власних досліджень (3, 4, 5) короткою характеристикою сучасних проблемних питань відповідно напрямку розділу і подає перелік літературних джерел наприкінці розділу, що полегшує та систематизує сприйняття матеріалу. Принципових зауважень немає.

В розділі 2 представлені методи і матеріали дослідження. В першому підрозділі (2.1) наведено дизайн дослідження, характеризується основна група пацієнтів, критерії відбору, оціночні шкали. На погляд рецензента, було б доцільно надати більше інформації про критерії формування когорти контролю; було б цікаво також дізнатись про особливості нейрофізіологічних показників у досліджених пацієнтів. Другий підрозділ (2.2) присвячений описанню застосованих імуногістохімічних методів дослідження, характеризує глибоке розуміння здобувачем методології, в якій автор брав особисту участь. Для підготовки тканин головного та спинного мозку використовували методику надшвидкого забору і обробки автопсійного матеріалу, унікальною особливістю котрої є негайна фіксація, із запобіганням механічних, термічних пошкоджень, а також висихання зразків. Таку методику при дослідженні тканин пацієнтів з ХРН застосовано вперше. Для аналізу матеріалу використано метод імуногістохімічного фарбування вільно-плаваючих зрізів головного мозку за допомогою авідин-біотинового комплексу. В підрозділі 2.3 наведені використані методи статистичної обробки даних з обґрунтуванням їх застосування.

Розділ 3 присвячено немоторним симптомам при хворобі рухового нейрона. Представлено структуру немоторних симптомів, в т.ч. відповідно дебютам захворювання, характер, частоту та клінічне значення на ранніх стадіях захворювання, зв'язок вираженості немоторних виявів та статі, вікові особливості. Встановлено, що серед немоторних симптомів ХРН переважають порушення, пов'язані з травленням; вже на доклінічній і ранній стадіях хвороби пацієнти відзначають появу гіпергідрозу і втрату маси тіла. Статистично доведено частоту таких симптомів як біль, втрата ваги, пітливість, падіння. Принципових зауважень до розділу немає.

У розділі 4 автором представлено особливості больового синдрому при хворобі рухового нейрона. На початку розділу наведено традиційні та нові концептуальні уявлення про походження больового синдрому в пацієнтів з ХРН. Встановлено вираженість больових відчуттів, особливості залежно від дебюту та стадії захворювання. Здобувачем доведено, що частота цього симптому не залежить від статі та віку пацієнтів, переважає у кінцівках та у поперековій ділянці, наявність і інтенсивність больового відчуття не залежить від тривалості захворювання. Проте, наявність болю корелює зі швидшим прогресуванням характерних моторних симптомів хвороби порівняно з хворими, які не відчувають болю. Автор рекомендує розробку спеціального стандартизованого опитувальника з метою уточнення больового синдрому при ХРН, приділення уваги його лікуванню. Принципових зауважень до розділу немає.

Розділ 5 присвячений дослідженню гістологічної картини патологічних змін компонентів нейроваскулярної одиниці при хворобі рухового нейрона. Здобувачем послідовно вивчено клітинні елементи нейроваскулярної одиниці з метою виявлення у пацієнтів з ХРН гістохімічних відхилень, що можливо впливають на патогенез та перебіг захворювання. Підрозділ 5.1. характеризує сучасні уявлення про нейроваскулярну одиницю; у підрозділі 5.2. досліджується дегенерація рухових нейронів спинного мозку, у підрозділі 5.3. – білок Glut -1 глюкозний транспортер-1, компонент гематоенцефалічного бар'єра, що експресується в ендотелії; в підрозділі 5.4. вивчаються зміни мікросудинної мережі; в підрозділі 5.5. автор досліджує роль клітин мікрооточення мотонейронів; в підрозділі 5.6. – екстравазацію фібриногена як активатора утворення вільних радикалів, в підрозділі 5.7. оцінюється мікроглія та нейрозапальні реакції з її боку. Автором в матеріалі первинної моторної кори осіб з ХРН вперше виявлено велику кількість амебоїдних клітин-полідендротів (NG2) з потовщеними біля основи, та слабко розгалуженими відростками, згрупованими у реактивні кластери, що оточують нейрони як клітини-сателіти. Виявлені реактивні кластери NG2-клітин переважно розташовані у шарі V моторної кори, як у пацієнтів з мутаціями SOD1 та C9orf72, так і у пацієнтів зі

спорадичним ХРН, такі зміни характеризують одну з ланок патологічного процесу при ХРН. Встановлені різного ступеня пошкодження гематоенцефалічного бар'єра первинної моторної кори у хворих ХРН. Резюмуючи результати проведених досліджень, автор припускає, що дисфункція елементів нейроваскулярної одиниці, насамперед мікросудин, астроцитів та полідендроцитів, може бути однією з важливих ланок патогенезу ХРН, яка призводить до дегенерації рухового нейрона. Слід підкреслити обсяг та новизну проведених автором фундаментальних досліджень, представлених у даному розділі, результати яких розширюють уявлення про патогенетичні механізми формування ураження мотонейрону. Матеріал подано у доступному форматі, у супроводі з коментарями щодо стану проблеми та отриманих результатів, розділ добре ілюстрований рисунками. Принципових зауважень до розділу немає.

Висновки дають відповідь на всі поставлені завдання, закономірно витікають з отриманих результатів. У додатках відображені публікації автора та апробаційні дані.

Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових положень, висновків та рекомендацій.

Достатня за об'ємом вибірка пацієнтів, інформативні сучасні обстеження та правильно вибрані методи статистичної обробки даних зумовлюють достовірність отриманих автором результатів. Висновки дисертації відображають основні результати виконаної дисертаційної роботи та закономірно впливають з проведених досліджень.

Дослідження були виконані у відповідності до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.) та “Конвенції Ради Європи щодо прав людини та біомедицини”. Від усіх учасників дослідження одержано інформовану згоду на участь. Дослідження схвалила експертна комісія з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Договір про використання даних патогістологічних досліджень в дисертаційній роботі за номером № 4141773 між науково-дослідним інститутом Лернера і НУОЗ України імені П. Л. Шупика був підписаний і набув чинності до публікації матеріалів у наукових журналах. Хворі надали письмову інформовану згоду на трупне донорство головного і спинного мозку для наукових цілей, протокол дослідження був схвалений етичною наглядовою радою клініки.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

В рамках означеної теми дисертаційної роботи опубліковано 5 статей, одна з яких є одноосібною. Три статті надруковано в провідних зарубіжних медичних спеціалізованих та рецензованих журналах, зареєстрованих в основних наукометричних системах, проіндексованих в Scopus, Google Scholar, Web of Science (impact-factor яких обчислений у 2019–2020 рр. становив відповідно 20.07, 8.57, 7.9). Дві статті надруковано у фахових

науково-практичних журналах України, віднесених до категорії «Б». Тези п'яти доповідей автора опубліковано в збірниках матеріалів наукових форумів, медичних міжнародних конференцій, інтернет-конференцій.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.

Дисертація написана на достатньому науковому рівні, гарною мовою. У роботі зустрічаються окремі непозначені скорочення (ХМН, ЕМГ, які є досить відомими та зрозумілими для сприйняття), незначні стилістичні помилки. Зауваження щодо подання даних в розділі 2 Методи і матеріали наведені вище. Вказані зауваження не носять принципового характеру, та не впливають на зміст дисертації. Текст дисертації викладений на 131 сторінці, ілюстрований 7 таблицями та 25 рисунками. Автор демонструє високий науковий рівень, переконливо аргументує представлені результати.

Під час рецензування роботи в рамках дискусії виникли певні запитання до здобувача:

1. Надайте характеристику контрольній групі пацієнтів, які критерії залучення /виключення в групі контролю Ви використовували? Що малось на увазі під «контрольними пацієнтами» при оцінці результатів імуногістологічних досліджень - кількості NuR-позитивних нейронів у сегментах моторної кори?
2. Що на Ваш погляд може відрізнити спеціальний стандартизований опитувальник задля уточнення больового синдрому, який Ви пропонуєте розробити і яке значення це має для симптоматичного лікування болю в пацієнтів з ХРН?
3. Які методи нейрофізіологічних досліджень застосовані при формуванні основної групи спостережень для диференціальної діагностики? Які показники на Вашу думку є найбільш інформативними для раннього, можливо, субклінічного виявлення ураження мотонейронів?

Висновок. Дисертаційна робота Костенко Володимира Васильовича «Особливості диференціальної діагностики, перебігу та визначення важливості немоторних симптомів при хворобі рухового нейрона» є закінченою кваліфікаційною та самостійно виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, викладеним в роботі матеріалом, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням рекомендацій дисертація повністю відповідає вимогам п.п. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії,

затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 №44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій», і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

Рецензент:

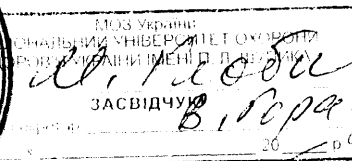
доцент кафедри радіології

НУОЗ України імені П. Л. Шупика,

доктор медичних наук,

старший дослідник

М. Глоба Марина ГЛОБА



М. Глоба
В. Ворона