

ВІДГУК

рецензента, професора, доктора медичних наук, Насонової Тетяни Іванівни на дисертацію Костенка 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

Актуальність теми дисертації пов'язана з інтересом до проблеми прогресуючого нейродегенеративного захворювання невідомої етіології – хвороби рухового нейрону (ХРН), яке уражає моторну систему, сприяє швидкій інвалідизації пацієнтів та смертності. За оцінками дослідників, середня тривалість життя після встановлення діагнозу бічного аміотрофічного склерозу (БАС) коливається від 20 до 48 місяців.

Хоча за літературними даними вважається, що для спорадичної форми показник захворюваності складає 0,2—2,4 випадку на 100 000 населення ми наразі набагато частіше зустрічаємо в клінічній практиці пацієнтів з БАС. При чому, вік пацієнтів помолодшав.

Нерідко при ХРН у пацієнтів можуть розвинутися генералізований тривожний розлад, тривожно-депресивний стан.

Сучасні дані свідчать про те, що патоморфологічні зміни при ХРН можуть відбуватися не лише в центральній нервовій системі, а і в деяких екстраневральних органах. Крім того, було показано, що на МРТ (ЗТ) у пацієнтів з ХРН з різними дебютами виявляють атрофії не лише в ділянці первинної моторної кори, а і в префронтальній корі, у лобній і скроневій, мозочку, а також у базальних гангліях.

Результати міжнародних досліджень свідчать, що немоторні симптоми за різними джерелами, зустрічаються від 5 до 80 % випадків у пацієнтів з ХРН. До них належать тривожно-депресивні розлади, психовегетативні розлади, шлунково-кишкові порушення, серцево-судинні захворювання, порушення сну.

Логічним поясненням цих чисельних симптомів може бути відносно нещодавно описана гіпотеза “поширення нейродегенративних захворювань”, суть якої полягає в тому, що спочатку уражені нейрони можуть поширювати різні протеїнові агрегати уздовж аксонів на сусідні ділянки головного мозку, включаючи немоторні ділянки. Дисфункція елементів нейроваскулярної одиниці, насамперед мікросудин, астроцитів та полідендроцитів, може бути однією з важливих ланок патогенезу ХРН, що призводить до дегенерації рухового нейрона.

Дослідження на тему немоторних симптомів при ХРН нечисельні, зазвичай з вибірками невеликого розміру. В Україні досліджень на цю тему не проводилося.

Тому, звичайно, подальше вивчення даної проблеми являється актуальним.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертація Костенко Володимира Васильовича «Особливості диференціальної діагностики, перебігу та визначення важливості немоторних симптомів при хворобі рухового нейрона» виконана згідно з планом підготовки науково-педагогічних працівників під час навчання в очній аспірантурі на кафедрі неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Договір про використання даних патогістологічних досліджень за номером № 4141773 в дисертаційній роботі між науково-дослідним інститутом Лернера і

НУОЗ України імені П. Л. Шупика до публікації матеріалів у наукових журналах був підписаний і набув чинності.

Новизна досліджень та одержаних результатів.

Уперше досліджено структуру, частоту, різноманітність та особливості немоторних проявів ХРН в українській популяції. Уперше в українській популяції пацієнтів з ХРН вивчено локалізацію, характер, частоту та інтенсивність болювого синдрому. Проведено співставний аналіз болювих відчуттів за різних дебютів ХРН. Методику надшвидкого забору автопсійного матеріалу (6-7 годин після смерті пацієнта) було вперше застосовано під час дослідження тканин пацієнтів з ХРН. В автопсійному матеріалі первинної моторної кори осіб з ХРН виявили велику кількість амебоїдних, добре помітних клітін-полідендроцитів NG2 з потовщеними біля основи, та слабко розгалуженими відростками, згрупованими у реактивні кластери, що оточують нейрони як клітини-сателіти. Реактивні кластери NG2-клітин було виявлено як у пацієнтів з мутаціями *SOD1* та *C9orf72*, так і у пацієнтів з спорадичним ХРН.

Практичне значення результатів дослідження.

Обґрунтовано доцільність проведення рутинного генетичного дослідження як мінімум двох найпоширеніших мутацій *SOD1* та *C9orf72* при підозрі на ХРН. У разі виявлення мутацій, ці дані можуть допомогти з диференціальної діагностикою, прогнозом, а також вибором лікувальної тактики.

Результати проведеного комплексного, всебічного вивчення немоторних симптомів при ХРН розширили уявлення даної проблеми в українській популяції пацієнтів з ХРН і виділили головні напрямки подальших досліджень у сфері немоторних виявів.

Доведена необхідність зарахування дослідження немоторних симптомів до переліку заходів діагностичного алгоритму ведення пацієнтів із ХРН.

В роботі показана висока частота, характер, локалізація, інтенсивність болювого синдрому у хворих із ХРН, який потрібно своєчасно виявляти та адекватно лікувати з метою поліпшення якості життя пацієнтів.

Основні наукові положення дисертації аспіранта Костенко В.В доцільно використовувати в клінічній практиці.

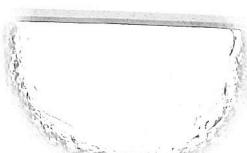
Загальна характеристика змісту і структури дисертації.

Дисертація написана за традиційною схемою. Послідовність викладення матеріалу відповідає вимогам ДАК України. Робота включає наступні розділи: анотація, вступ, перелік умовних скорочень, розділ використаних у дисертації джерел (містить 152 посилань на першоджерела), огляд літератури, присвячений аналізу новітніх літературних даних проблеми, методи і матеріали, методи статистичних досліджень, 3 розділи результатів власних оригінальних медичних досліджень: немоторні симптоми при хворобі рухового нейрона, особливості болювого синдрому при хворобі рухового нейрона, гістологічна картина патологічних змін компонентів нейроваскулярної одиниці, висновки, та рекомендації лікарям-практикам і дослідникам.

В анотації стисло і послідовно викладені основні результати та розроблені наукові положення.

Вступ написаний за традиційною схемою. В ньому продемонстрована актуальність дослідження, сформульовані мета та завдання роботи, перелічені використані методи дослідження, охарактеризовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказані особистий внесок автора, структура та обсяг роботи. Показано, що неухильне прогресування провідних симптомів ХРН, значне зниження якості життя, високий рівень інвалідизації, відсутність етіотропної терапії явилося головною причиною наукового дослідження даної когорти пацієнтів.

У 1 розділі – огляд літератури «Сучасні погляди на стіологію, диференціальну діагностику, патогенез та перебіг хвороби рухового нейрона»



здобувач демонструє глибоке знання проблеми. Базуючись на аналізі публікацій, більшість з яких за останні роки, автор показує сучасне розуміння патогенезу формування розладів при ХРН, чинників, що можуть вплинути на виникнення захворювання, надає клінічні ознаки, сучасну класифікацію та діагностичні критерії ХРН. Автор акцентує увагу на класифікацію, що рекомендована для застосування практичними лікарями. Розділ написаний гарною літературною мовою. Принципових зауважень немає.

Другий розділ поділений на два підрозділи. В розділі представлені матеріали та методи дослідження. Дослідження виконано у 2017-2021 рр. на базі Комунального некомерційного підприємства “Київська міська клінічна лікарня № 9” – клінічний базі кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Протягом усього дослідження враховували і застосовували етичні принципи Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000 рр.) та “Конвенції Ради Європи щодо прав людини та біомедицини”.

В першому підрозділі охарактеризована обстежена група пацієнтів. Важливо, що діагноз ХРН підтверджено клінічними та нейрофізіологічними методами, в суворій відповідності до критеріїв Агадзі (Awaji) розробленими для раннього, більш точного діагностування хвороби, та переглянутими Ель-Ескоріальськими критеріями. Автор застосував сучасні методи дослідження. Використувалось неврологічне комплексне обстеження, формалізовані шкали: шкала немоторних симптомів (ШНС), візуально-аналогова шкала (ВАШ), розширенна шкала оцінки функціонування хворих на ХРН (ALSFRS-R) — для аналізу тяжкості моторних симптомів та моніторингу прогресування хвороби, діагностичні методи такі як електронейроміографія та магнітно-резонансна томографія спинного і головного мозку, які використовували у процесі диференціальної діагностики з іншими нервово м'язовими розладами.

В другому підрозділі «Застосування імуногістохімічних методів у диференціальній діагностиці хвороби рухового нейрона» детально описано методику надшвидкого забору і обробки автопсійного матеріалу, підготовку тканин головного та спинного мозку, фарбування вільно-плаваючих зрізів головного мозку

за допомогою авідин-біотинового комплексу та стереологічний підрахунок мотонейронів. Її унікальною особливістю є якісна, оперативна підготовка і виділення тканин головного і спинного мозку, що займає не більше шести-семи годин після смерті пацієнта. Метод фарбування вільно плаваючих зрізів — авідин-біотиновий комплекс (АБК, англ. ABC). Протокол імуногістохімічних методів було схвалено наглядовою етичною радою інституту Лернера США. Розділ ілюстрований рисунками.

В кінці розділа наведений перелік статистичних методів, що застосовувались при обрахунках отриманих даних з обґрунтуванням їх використання.

Розділ 3 «Немоторні симптоми при хворобі рухового нейрона» присвячений опису основних симптомів, що винайшов здобувач у обстежених пацієнтів. Загалом в основній групі виявлено 30 немоторних симптомів. Такі немоторні симптоми хвороби мотонейрона, як втрата маси тіла, ознаки депресії, порушення смаку, сну, біль недостатньо описано в світовій літературі. Автор виявив, що переважна кількість пацієнтів із ХРН відзначали гіпергідроз і втрату ваги до появи рухових порушень. Пацієнти із ХРН статистично значуще частіше мали такі симптоми, як біль, втрата ваги, пітливість, падіння, ніж особи без нейродегенеративних захворювань. Стать на вираженість немоторних симптомів не впливала.

Розділ 4. «Особливості бальового синдрому при хворобі рухового нейрона». Здобувач виявив високу частоту бальового синдрому при ХРН. Частота цього симптуму не залежала від статі та віку

пацієнтів, проте його наявність корелювала з швидшим порівняно з хворими, які не відчують болю, прогресуванням характерних моторних симптомів хвороби. Найхарактернішими для хворих із ХРН є болюві відчуття у верхніх і нижніх кінцівках та у поперековій ділянці.

Розділ 5. Гістологічна картина патологічних змін

компонентів нейроваскулярної одиниці при хворобі рухового нейрона. Було обстежено 12 пацієнтів з ХРН. У 6 пацієнтів виявлено мутації (Експансію в локусі *C9orf72*, мутації в гені *SOD1*). Цікавий, гарно написаний розділ, багато кольорових фото посмертних препаратів, рисунків, таблиць. В результаті проведених досліджень, автор припускає, що патологія астроцитів та судин є одним з ключових чинників порушення цілісності ГЕБ, внаслідок якої підвищується токсичність мікросередовища нейронів, що своєю чергою прискорює їх дегенерацію. Посмертне патоморфологічне вивчення тканин моторної кори дало змогу встановити, що у пацієнтів з ХРН змінена кількість HuR-позитивних нейронів в сегментах моторної кори, астроцити мають гіпертрофічну та реактивну морфологію, має місце пошкодження гематоенцефалічного бар'єру . підвищена мікросудинна щільність ХРН порівняно з пацієнтами без нейродегенеративних захворювань, виражений мікрогліоз та інші зміни. Автор робить висновок, що дисфункція елементів нейроваскулярної одиниці, насамперед мікросудин, астроцитів та полідендроцитів, може бути однією з важливих ланок патогенезу ХРН, яка призводить до дегенерації рухового нейрона.

Розділ «Висновки». В розділі проведені аналіз та узагальнення одержаних результатів і порівняння їх з результатами інших досліджень. Дисертантом сформульовані 5 чітких, конкретних, повністю обґрунтованих та достовірних висновків.

Наукові положення, висновки і рекомендації випливають із фактичного матеріалу, є обґрунтованими узагальненнями, які завершують роботу. Вони

достовірні, мають теоретичне і практичне значення та відповідають меті та завданням дослідження.

В списку літератури представлено 152 джерела. Більшість з них латиницею. Переважна більшість публікацій за останні п'ять років. Додатки включають наукові публікації за темою дисертації 5 робіт, апробація результатів дисертації - обговорення результатів дослідження на наукових форумах та міжнародні наукові тези та виступи здобувача 19. В опублікованих працях повністю викладені матеріали дисертації.

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

Висновки, зроблені автором за результатами дослідження, базуються на обстежені 96 пацієнтів (52 пацієнта основної групи і 44 групи порівняння без нейродегенеративного захворювання). Вказана кількість спостережень є достатньою для отримання достовірних даних та їх адекватної статистичної обробки. Висновки дисертації відображають основні результати виконаної дисертаційної роботи та закономірно випливають з проведених досліджень. Дослідження були виконані у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнтів. Отримані інформовані згоди пацієнтів на участь у дослідженні. Дотримувалися конфіденційності їх особистих та медичних даних, що засвідчено протоколом комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням адекватних та різноманітних статистичних методів. Наукові результати ілюстровані 7 таблицями та 25 рисунками.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 5 робіт у фахових наукових виданнях України та закордону, 3 з яких у виданнях, що індексуються Scopus,

апробація результатів дисертації - обговорення результатів дослідження на наукових форумах та міжнародні наукові тези та виступи здобувача - 27. В опублікованих працях повністю викладені матеріали дисертації.

Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення.

У дисертації є певні недоліки, в першу чергу, невдалі вирази та друкарські помилки. Проте, зауваження не є принциповими і не впливають на наукові досягнення, отримані в дисертаційній роботі. В цілому дисертація написана на достатньому науковому рівні, має конкретний клінічний характер. Текст гарно ілюстрований 25 фотографіями препаратів і рисунками.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли певні запитання:

Як ви вважаєте, згідно літературних даних та ваших власних досліджень з чого починається ХРН? Можливо, немоторних проявів?

Які патогенетичні механізми являлись головними у формуванні ХРН. Чому жінок менше? Можливо є якийсь захист?

Ушкодження якого елемента нейроваскулярної одиниці відіграє ключову роль у нейродегенеративних процесах при ХРН?

Висновок.

Дисертаційна робота Костенка Володимира Васильовича «Особливості диференціальної діагностики, перебігу та визначення важливості немоторних симптомів при хворобі рухового нейрона» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медicina» виконана при науковому керівництві д. мед. н., професора Головченка Ю.І., є завершеною кваліфікаційною самостійно виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, 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 12.01.22 №44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 №40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

Рецензент:

професор кафедри неврології №1,
НУОЗ України імені П. Л. Шупика,
доктор медичних наук, доцент


T. I. Насонова

