

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора,

завідувача кафедри нервових хвороб

Полтавського державного медичного університету

Дельви Михайла Юрійовича

на дисертаційну роботу

Костенка Володимира Васильовича

**«Особливості диференціальної діагностики, перебігу та визначення
важливості немоторних симптомів при хворобі рухового нейрона»,**

представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.087
Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на
здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22- «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Нервові хвороби»)

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Хвороба мотонейрону (ХМН) в даний час є однією з найскладніших проблем сучасної неврології. Незважаючи на відносно незначні показники розповсюженості в популяції, медична, соціальна і наукова важливість ХМН загалом та бічного аміотрофічного склерозу зокрема є незаперечними. Неухильне прогресування симптоматики, значне зниження якості життя, відсутність ефективної етіотропної терапії та інші різноманітні негативні чинники лягають важким тягарем на пацієнта, на його родину та на медичну систему країни в цілому.

Наявна база наукових та практичних знань з ХМН до теперішнього часу не дає кінцевих відповідей на переважну низку питань з цієї проблематики. Зокрема, остаточно не з'ясовані імуногістохімічні аспекти ураження центральної нервової системи при ХМН, досить мало відомостей про ранні немоторні прояви цієї патології. Тому, завданнями дослідження було

встановлення структури і вираженості немоторних симптомів на ранніх стадіях ХМН з урахуванням гендерних чинників та ідентифікація і аналіз патологічних змін компонентів нейроваскулярної одиниці автопсійного матеріалу пацієнтів з ХМН.

Враховуючи недостатність і суперечливість даних про особливості немоторних симптомів на ранніх стадіях ХМН, а також відсутність достовірних даних про морфологічний стан нейроваскулярної одиниці при ХМН, дисертаційна робота Костенка Володимира Васильовича є безсумнівно актуальною та важливою як в теоретичному, так і в практичному аспектах.

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

Дисертаційна робота виконана в рамках наукової діяльності кафедри неврології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

3. Новизна наукових положень, висновків та рекомендацій.

Уперше досліджено структуру, частоту та якісні особливості немоторних проявів ХМН в українській популяції, вивчено клінічні варіанти бальового синдрому при ХМН.

В дисертаційній роботі розглядаються окремі можливі патогенетичі механізми дегенерації рухового нейрона, зокрема порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру у вигляді дисфункції мікросудин, астроцитів та полідендроцитів.

Вперше застосовано методику надшвидкого забору автопсійного матеріалу для дослідження тканин пацієнтів з ХМН.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та наведено новий погляд на актуальну наукову проблему диференціальної діагностики та важливості немоторних симптомів при ХМН, сутність якого

полягає в покращенні діагностики немоторних розладів на основі комплексного клінічного обстеження, результатів тестування за специфічними шкалами, нейрофізіологічного обстеження та застосування удосконаленої методики імуногістохімічного фарбування зрізів тканини мозку.

Результати проведеного комплексного, всебічного вивчення немоторних симптомів при ХМН та патоморфологічних маркерів стану гематоенцефалічного бар'єру дають можливість розширити наші уявлення про цю проблему, а також виділити головні напрями подальших досліджень у цій сфері.

5. Практичне значення отриманих результатів дослідження.

На основі отриманих даних про значну розповсюдженість, особливості характеру, локалізації та інтенсивності болевого синдрому у хворих із ХМН обґрунтована необхідність його своєчасного виявлення та адекватного лікування з метою поліпшення якості життя пацієнтів.

Показана необхідність у випадках підозри на ХМН застосування в рутинній клінічній практиці генетичного дослідження двох найпоширеніших мутацій *SOD1* та *C9orf72*, що може бути корисним в диференціальній діагностиці та прогнозуванні подальшого перебігу хвороби.

Застосування методу надшвидкого забору автопсійного матеріалу, за рахунок запобігання появі фіксаційних артефактів та уповільнення автолізу тканини, оптимізує виявлення морфологічних змін в нервовій системі при ХМН.

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

Наукові положення дисертаційної роботи, її рекомендації та висновки базуються на результатах комплексного клініко-неврологічного, нейрофізіологічного та імуногістохімічного дслідження.

Основні положення роботи є обґрунтованими та достовірними, базуються

на достатній кількості клінічного матеріалу (52 пацієнти з ХМН та 44 пацієнти контрольної групи, співставні за віком та статтю), забезпечені адекватним методичним підходом (відповідно меті та завданням дослідження), з використанням сучасних методів дослідження.

Загалом, ступінь обґрунтованості положень дисертаційної роботи визначається необхідною кількістю досліджуваних пацієнтів, достатнім обсягом досліджень із використанням інформативних сучасних діагностичних шкал та статистичних методів. Представлені у роботі таблиці та малюнки є переконливими. На основі досліджень дисертанту зробив обґрунтовані і повні висновки, що логічно випливають зі змісту роботи та відображають основні положення дисертації.

7. Оцінка змісту, оформлення й обсягу дисертації, аналіз її розділів

Структура роботи традиційна, написана українською мовою.

Дисертація викладена на 131 сторінці друкованого тексту та складається із анотації, вступу, переліку умовних позначень, розділу використаних джерел, розділ аналізу літературних даних, З розділів результатів власних досліджень, висновків.

Роботу ілюстровано 7 таблицями та 25 рисунками. Бібліографічний список включає 152 посилань на першоджерела, оформлені згідно вимог сучасної бібліографії.

В анотації здобувач наводить підсумкову оцінку виконаної роботи, проводить аналіз та узагальнення отриманих результатів. Автор розставляє логічні акценти на найбільш важливих аспектах проблеми, що вивчались у роботі, наводить принципові фрагменти аналізу власних досліджень, звертає увагу на значення отриманих важливих наукових результатів.

Вступ присвячено обґрунтуванню актуальності роботи, визначеню мети і завдань дослідження, викладенню наукової новизни роботи, практичної значимості та результатів впровадження, наведено результати апробації результатів, перелік публікацій. Здобувач змістово показав актуальність даної

проблеми, обґрунтував мету дослідження, яка сформульована чітко і відповідає обсягу проведених досліджень. Методично вірно означені об'єкт та предмет дослідження, методики вибрані відповідно до визначеної мети. Особистий внесок здобувача визначений конкретно.

Розділ 1 «Огляд літератури» займає 10 сторінок, викладений логічно, містить сучасні літературні джерела, висвітлює основні нерозв'язані питання.

Слід відмітити, що літературні джерела, які використовуються автором є більшою частиною за останні 5 років.

Розділ написаний професійно, але дещо стисло. В якості побажань, можна було б висвітлити останні рекомендації з менеджменту ХМН (2019 рік), які мають на меті спростити градації та критерії, необхідні для постановки діагнозу бічного аміотрофічного склерозу, що, в кінцевому випадку, значно полегшує діагностику і ведення таких пацієнтів.

Загалом, огляд літератури написаний грамотно, добре сприймається, підкреслює ерудицію та широку обізнаність автора з теми дисертації. Дисертант чітко резюмував ті сторони проблеми, які залишилися невирішеними і визначив місце свого дослідження у їх розв'язанні.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» дисертант подає дизайн дослідження, критерії включення та виключення, ретельно описує методи дослідження. Автором проводилось обстеження 52 пацієнтів з ХМН на базі Комунального некомерційного підприємства “Київська міська клінічна лікарня № 9”. В якості контрольної групи зачленено 44 особи без нейродегенеративних захворювань. Перед зачлененням в дослідження у всіх пацієнтів отримано інформовану згоду.

Дисертантом дана вичерпна характеристика методів дослідження: клініко-неврологічних, нейрофізіологічних, патоморфологічних.

На кожному етапі дослідження проводилась статистична обробка отриманих результатів.

Розділ 3 «Немоторні симптоми при хворобі рухового нейрона» має 2 підрозділи. Автором проаналізована структура немоторних симптомів, характер, частота та клінічне значення на ранніх стадіях бічного аміотрофічного склерозу, зв'язок вираженості немоторних проявів та статі. Всі данні підтверджено статистично.

Розділ закінчується підсумовуючими висновками, що відображає суть власних досліджень.

Розділ 4 присвячений дослідженню болевого синдрому при ХМН. Автором продемонстрована висока частота болевого синдрому при ХМН, що узгоджується з даними інших дослідників. Розділ проілюстрований 3 рисунками та 1 таблицею. Матеріал розділу викладений чітко та грамотно.

У **Розділі 5** автор представляє дані гістологічної картини патологічних змін компонентів нейроваскулярної одиниці при хворобі рухового нейрона. Розділ наскічений рисунками та таблицями.

Саме в цьому розділі, автором проаналізовані основні ланки, що призводять до дегенерації рухового нейрону і розглядається гіпотеза, що патологія астроцитів та судин є одним з ключових чинників порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єру, внаслідок якої підвищується токсичність мікросередовища нейронів з наступним прискоренням процесів дегенерації.

Ця частина дисертаційної роботи написана професійно, чітко, свідчить про високий теоретичний та практичний рівень роботи, демонструє хорошу наукову кваліфікацію автора.

На підставі отриманих результатів дисертаційної роботи здобувачем сформульовані **висновки**, які логічно випливають з аналізу та обговорення отриманих результатів та повністю відповідають положенням, сформульованим у меті та завданнях роботи.

8. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 5 статей, з них – 3 в виданнях, проіндексованих в Scopus, Google Scholar, Web of Science. Усі наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертації відображені в публікаціях, цитуються в інших джерелах. Матеріали дисертаційної роботи апробовані на науково-практичних конференціях та семінарах.

9. Особистий внесок здобувача в одержанні наукових результатів, що виносяться на захист.

Автором особисто проведений літературний пошук і узагальнення його результатів для визначення напрямків дослідження. Спільно з науковим керівником д.мед.н. проф. Головченко Ю.І. вироблена мета, завдання дослідження та методичні підходи до їх вирішення, проаналізовані результати дослідження, сформульовані основні наукові положення та висновки. Дисертантом проведений підбір пацієнтів, клінічне, нейрофізіологічне та патоморфологічне дослідження. Автором самостійно виконана статистична обробка матеріалу, оформлена дисертаційна робота, підготовлені до друку наукові праці, які відображають основні положення дисертаційної роботи. У наукових розробках, які відображені в публікаціях спільно зі співавторами, участь здобувача є визначальною. Запозичених ідей та розробок співавторів публікацій не було.

10. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту і оформлення.

Дисертаційна робота за змістом та обсягом відповідає заявленій спеціальності та існуючим вимогам до подібних робіт. Щодо змісту дисертації зауважень не маю. Позитивно оцінюючи в цілому роботу, хочу висловити деякі зауваження, які не є принциповими і не зменшують її якість, а саме:

1. У тексті дисертації зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки.
2. Доцільно було б дещо розширити огляд літератури.

3. Дизайн дослідження доцільно було б подати у вигляді графологічної структури, що збільшило б наочність інформації.

Але ці зауваження є незначними та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

В порядку дискусії хотілося б почути від дисертанта відповіді на наступні запитання:

1. Внаслідок чого, у пацієнтів із ХМН серед немоторних розладів превалують саме порушення з боку травного тракту?

2. Чому на Вашу думку, у пацієнтів з ХМН на гістологічних препаратах фіксувався різний ступінь вираженості астрогліозу (від помірного до дифузного)?

3. Чому саме фібриноген, був Вами обраний в якості біомаркеру ушкодження гематоенцефалічного бар'єру?

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

Дисертаційна робота Костенка Володимира Васильовича «Особливості диференціальної діагностики, перебігу та визначення важливості немоторних симптомів при хворобі рухового нейрона» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація 14.01.15 – «Нервові хвороби») є самостійною, завершеною науковою працею, яка містить нове вирішення актуальної проблеми сучасної неврології щодо удосконалення діагностичних підходів та уточнення патоморфологічних механізмів розвитку ХМН. За актуальністю, об'ємом клінічних спостережень, методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням результатів, обґрутованістю наукових положень і висновків, повнотою викладу матеріалів в опублікованих працях і рівнем впровадження дисертаційна робота Костенка Володимира Васильовича «Особливості диференціальної діагностики, перебігу та визначення важливості немоторних симптомів при хворобі рухового нейрона» повністю відповідає

вимогам пп.10,11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №167 від 06.03.2019 щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація 14.01.15 – «Нервові хвороби»), а її автор Костенко Володимир Васильович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії.

Завідувач кафедри нервових хвороб
Полтавського державного
 медичного університету
доктор медичних наук, професор

М.Ю. Дельва

