

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента - доктора медичних наук, професора, провідного наукового співробітника відділення неонатології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» Воробйової Ольги Володимирівни на дисертаційну роботу Юзви Олександра Олександровича «Оптимізація діагностики епілептичних енцефалопатій з симптоматикою розладів аутистичного спектру у дітей», поданої до разової спеціалізованої вченої ради ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» створеної відповідно до рішення Вченої ради ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (Протокол 4 від 23.03.2023 р.) та наказу ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» №2.5-33/1/44 від 24.03.2023 р. на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 – «Педіатрія».

Актуальність теми. В усьому світі протягом останніх десятиліть виявлена тенденція до зростання поширеності розладів аутистичного спектру (РАС) у дітей. У США станом на 2020 рік діагноз РАС встановлюється одній із 54 дітей, згідно зведеного висновку Центру контролю за хворобами, тоді як в 2016 році повідомлялось про 1 на 62 випадки. Ґрунтовних вітчизняних епідеміологічних досліджень рівня захворюваності дітей на РАС в Україні на сьогодні не проводилось, але ймовірно має таку ж тенденцію.

Основними причинами такої ситуації є поєднання покращення діагностики та істинного зростання кількості хворих дітей. На сьогодні не встановлено етіологічного фактору, що призводить до виникнення розладів аутистичного спектру серед дитячого населення. Дослідниками виявлений тісний взаємозв'язок між розладами аутистичного спектру та епілептичними енцефалопатіями, хоча це питання дискутується. У міжнародних наукових джерелах часто описуються поєднання епілепсії або епілептиформної

активності на ЕЕГ з аутистичними розладами, тому каузальна кореляція епілептиформної активності та спектру аутистичних розладів потребують подальшого вивчення.

Серед епігенетичних факторів в наукових дослідженнях була приділена велика увага вивченню порушення обміну есенціальних жирних кислот, що можуть бути в основі розвитку РАС у дітей. Зокрема, дослідження показників перинатального рівня жирних кислот вагітних та породіль показало достовірні дані щодо розвитку РАС у дітей, народжених від матерів з низьким рівнем омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) та з порушеним співвідношенням омега-3 : омега-6 ПНЖК. Крім того доведений взаємозв'язок порушення співвідношення між арахідоною кислотою (АК) та ейкозапептановою кислотою (ЕПК) у дітей з РАС.

Крім того, на сьогодні залишається дискутабельним питання зв'язку епілептичних енцефалопатій (судомні і безсудомні) у дітей раннього віку з розвитком РАС, а також роль ПНЖК у виникненні патологічного процесу. Проблема залишається відкритою і потребує подальшого вивчення.

Таким чином невизначеність етіологічних та патогенетичних механізмів, алгоритму ранньої діагностики і лікування РАС у дітей раннього віку обумовлює актуальність і цінність обраної теми дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії Юзви Олександра Олександровича «Оптимізація діагностики епілептичних енцефалопатій з симптоматикою розладів аутистичного спектру у дітей».

Для проведення дисертаційного дослідження була сформована мета роботи - підвищення ефективності діагностики епілептичних енцефалопатій з симптоматикою РАС у дітей на підставі вивчення клінічних особливостей перебігу, оцінки функціонування нейротрансмітерів (ГАМК) та біохімічних показників спектру жирних кислот плазми крові.

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

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» і є фрагментом комплексної планової НДР відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями «Розробити критерії ранньої діагностики та комплексне лікування безсудомних нерозпізнаних форм епілептичних енцефалопатій та визначити їх роль у формуванні когнітивної епілептиформної дезінтеграції з розладами аутистичного спектру у дітей раннього віку» (номер державної реєстрації 0119U000146). Здобувач є співвиконавцем вказаної роботи.

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

Дисертаційну роботу виконано на високому методологічному рівні. Чітко сформульовані та обґрунтовані мета та завдання дослідження, розроблено його дизайн, обрані групи спостереження. Методи обстеження, які було обрано дисертантом, є сучасними, відповідають меті та завданням роботи, рівню розвитку сучасної медичної науки. Автором представлені чіткі, науково обґрунтовані висновки, які мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення, розробити рекомендації, що є корисними для практичної ланки охорони здоров'я.

Наукові положення, висновки і рекомендації, які було запропоновано автором, є науково аргументованими, їх підґрунтям є сучасні методи статистичного аналізу; обсяг останніх є достатнім для досягнення обраної автором мети та виконання запланованих завдань дослідження.

Отже, представлені наукові завдання та методи, шляхи їх вирішення сформульовані висновки базуються на достатньому фактичному матеріалі з достатнім ступенем доказовості.

Робота виконана із дотриманням вимог, норм і основних положень критеріїв біоетики, оскільки проведене дослідження відповідає етичним принципам медичного дослідження за участю людини та вимогам

європейських та вітчизняних документів. Текст представлених матеріалів у дисертації Юзви Олександра Олександровича є оригінальним та не порушує принципів академічної доброчесності. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

Вперше під час цілеспрямованого клінічного спостереження та проведення нічного відео-ЕЕГ-моніторингу дисертантом була акцентована увага на судомних та безсудомних пароксизмальних станах, які виникають на першому році життя і призводять до регресу комунікативних та когнітивних функцій на другому та третьому роках життя.

Встановлена роль епілептичних нападів, а також субклінічної (безсудомної) епілептичної активності, як домінуючого «пускового механізму» розвитку захворювання у дітей раннього віку. Показано, що для дітей з РАС характерними є електрофізіологічні зміни коркової ритміки у вигляді фокальної епілептиформної активності та наявності локального уповільнення ритму у лобних відведеннях лівої півкулі та тім'яно-скроневих відділах правої півкулі мозку в незалежності від наявності чи відсутності епілептичних нападів у них.

Вперше в Україні визначено інформативну цінність оцінки індексу не насиченості жирних кислот в неврології та нейропедіатрії як інтегрального показника дисбалансу омега-3/омега-6 ПНЖК, що може бути врахована для комбінованої терапії протисудомними препаратами з додаванням комплексів омега-3, оскільки вони покращують функціонування іонних каналів клітинної мембрани.

Практичне значення отриманих результатів.

Автором дисертації було проведене комплексне обстеження 101 дитини з встановленим діагнозом розлад аутистичного спектру, яке включало ретельний збір анамнезу, загально-клінічний та неврологічний огляди,

психологічне тестування, електроенцефалографію, відео-ЕЕГ моніторинг, дослідження рівня жирних кислот сироватки крові та ГАМК плазми крові.

У роботі встановлено, що у дітей раннього віку (від 2-х до 6 ти років) з РАС в основі розвитку захворювання є не діагностовані епілептичні енцефалопатії або субклінічна епілептиформна активність, яка описується як доброякісна або «умовно епілептиформна». Відмічені кореляційні зв'язки між зниженням рівня ГАМК плазми крові у дітей з РАС і різким зниженням показника у дітей з епілептичними енцефалопатіями. При дослідженні рівня співвідношення омега-3/омега-6 поліненасичених кислот сироватки крові встановлено достовірно низький рівень омега-3 та перенасичення омега-6.

На основі проведеного дослідження дисертантом розроблений та запропонований для практичної охорони здоров'я клінічний маршрут пацієнта та алгоритм диференційної діагностики епілептичних енцефалопатій з клінічними проявами РАС. Після проведеного дослідження у дітей з епілептичними енцефалопатіями та РАС виявлений дефіцит омега-3 поліненасичених кислот в плазмі крові, який може піддаватись корекцій для покращення лікування.

Отримано 2 патенти на корисну модель: «Спосіб оцінки індексу не насиченості жирних кислот у дітей з розладами аутистичного спектру», «Спосіб діагностики порушень мови у дітей раннього віку та дошкільного віку з розладами аутистичного спектру» та авторське свідоцтво на науковий твір «Алгоритм генетичної діагностики епілептичних енцефалопатій з розладами аутистичного спектру у дітей», де дисертант є співавтором.

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 3 статті – у міжнародних фахових наукових виданнях (Scopus) та 3 роботи у матеріалах з'їздів, конгресів, конференцій, отримано 2 патенти України на корисну модель та науковий твір. В цих роботах повністю висвітлено всі положення дисертації. Основні положення дисертаційної роботи

обговорювалися на науково-практичних конференціях і з'їздах в Україні та за її межами.

Одержані здобувачем науково обґрунтовані результати та положення, які сформульовані в дисертації, мають практичне значення для клінічної дитячої неврології та педіатрії. У сукупності вони розв'язують важливе наукове завдання, що полягає в розширенні уявлень про патогенез, особливості клінічних проявів і діагностики епілептичних енцефалопатій та розладів аутистичного спектру у дітей раннього віку.

Оцінка оформлення та змісту дисертації.

Дисертація Юзви О.О. викладена на 143 сторінках машинописного тексту (основний текст - 119 сторінок). Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, 5-х розділів власних досліджень, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 12 таблицями і 17 рисунками. Список використаної літератури містить 178 джерел.

Викладення дисертаційної роботи державною мовою, грамотне та доступне. Автор позиціонує себе як добре підготовлений, уважний лікар педіатр, дитячий невролог та перспективний науковець, який вміє не тільки зібрати і правильно інтерпретувати дані літератури та власних клінічних спостережень, вміє їх аналізувати, обґрунтовувати свої тези та ідеї в рамках обраного наукового напрямку.

Дисертаційна робота складається з анотації в якій стисло описані наукова новизна та практичне значення проведеного дослідження, вступу та семи розділів. Перший розділ огляд літератури в якому описані сучасні бачення проблеми епілептичних енцефалопатій та розладів аутистичного спектру. В розділі «Матеріали та методи» описані дизайн дослідження та методи якими були досягненні поставлені завдання дисертаційного дослідження.

В п'яти розділах власних наукових спостережень наведені дані клінічного обстеження пацієнтів з епілептичними енцефалопатіями та клінічним проявом РАС. Відповідно до мети та завдань роботи дисертант відображає результати інструментального дослідження шляхом проведення ЕЕГ та лабораторних методів дослідження. Отримані результати грамотно оброблені з використанням сучасних статистичних методів та програм, що може підтверджувати достовірність отриманих результатів.

На основі отриманих результатів в цьому розділі наведений клінічний маршрут пацієнта з епілептичною енцефалопатією та алгоритм диференційної діагностики у дітей з клінічними проявами РАС.

Положення та висновки роботи сформульовані у вигляді узагальнюючих і конкретних висновків, які відображають основні наукові досягнення виконаного дослідження та свідчать про вирішення поставлених завдань. В кінці роботи також чітко сформульовані практичні рекомендації, які відповідають задачам дослідження.

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення і можуть використовуватись в практичній роботі лікарів педіатрів, дитячих неврологів та дитячих психіатрів.

Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації Юзви Олександра Олександровича «Оптимізація діагностики епілептичних енцефалопатій з симптоматикою розладів аутистичного спектру дітей» немає. Аналіз дисертаційної роботи дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи повністю досягнута. Дисертаційна робота заслуговує на загальну позитивну оцінку, але відповідно до окремих фрагментів та положень роботи є наступні побажання, які виникли в ході рецензування. Перераховані зауваження принципово не впливають на цінність дисертаційної роботи та не знижують науково-практичного значення проведених досліджень. Вони не є принциповими та

суттєво не впливають на основні характеристики роботи, її актуальність і науково-практичну цінність:

1. При перегляді бібліографії виявлені застарілі літературні джерела, хоча вони можуть бути ґрунтовними, варто переглянути наявність нових даних з подібної тематики.

2. Щодо недоліків оформлення можна вказати на поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, деяку недостатність полемічності.

У межах наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Чи існує за науковими міжнародними даними взаємозв'язок між спадковими захворюваннями обміну речовин і розвитком РАС у дітей? Якщо так, то з якими саме? В чому їх особливість?

2. Автором розроблено алгоритм диференційної діагностики епілептичних енцефалопатій та розладів аутистичного спектру, запропоновані методи оцінки рівня ГАМК плазми крові та дослідження рівня омега-3/омега-6 в сироватці крові. Чи можуть бути запропоновані дані методи дослідження для первинної медичної ланки?

3. Враховуючи дані літератури та результати власних досліджень, чи не вважає автор за доцільне підкреслити необхідність організації мультидисциплінарної команди з надання допомоги дітям хворим на епілептичні енцефалопатії та розлади аутистичного спектру, до якої були б залучені педіатри, дитячі неврологи, дитячі психіатри, медичні генетики та спеціалісти з вивчення метаболічних порушень, радіологи та спеціалісти функціональної діагностики?

Висновок

Дисертаційна робота Юзви Олександра Олександровича «Оптимізація діагностики епілептичних енцефалопатій з симптоматикою розладів аутистичного спектру дітей» виконана під науковим керівництвом академіка

НАМН України Юрія Геннадійовича Антипкіна та д-р. мед. наук Людмили Григорівни Кирилової, яка подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю «Педіатрія» є завершеним науковим дослідженням, у якому наведене теоретичне узагальнення та нове практичне вирішення актуальної наукової задачі в педіатрії та дитячій неврології – підвищення ефективності діагностики епілептичних енцефалопатій.

За актуальністю, науковою новизною, обсягом та методологією проведених досліджень, значимістю отриманих результатів дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п.6,7,8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 та вимогам до оформлення дисертації, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії, затвердженого наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її автор заслуговує на присудження йому наукового доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 - «Педіатрія».

Провідний науковий співробітник
відділення неонатології
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової
НАМН України»,
д. мед. наук, професор

Підпис д-р. мед. наук Воробйової О.В. засвідчує
вчений секретар ДУ «ІПАГ
ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»
к. мед. наук



Особистий підпис засвідчую:
О.В. Воробйова
Головний спеціаліст відділу кадрів

Ковальчук В.І.

О.О. Мірошников