

ВІДГУК

офіційного опонента кандидата медичних наук, старшого наукового співробітника, завідуючого відділом психічних розладів дітей та підлітків ДУ "Інститут психіатрії, судово-психіатричної експертизи та моніторингу наркотиків МОЗ України" Марценковського Ігоря Анатолійовича 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 дисертації.

Проблема дослідження причин розвитку, патогенезу та лікування розладів аутистичного спектру у дітей є надзвичайно актуальною. Актуальність, по-перше, зумовлена високою поширеністю та стрімким зростанням частоти діагностики РАС у світі. За даними національних епідеміологічних досліджень у США в 2000 – 2002 роках первазивний розлад розвитку має місце у одного з 50 дітей, у 2010 – 2012 роках - у однієї з 68, у 2020 році – одного з 38 дітей у віці 8 років. По-друге, відомо, що РАС мають високий рівень коморбідності з іншими психічними та неврологічними розладами. Широко обговорюється питання клінічних особливостей первазивних розладів розвитку при епілептичних енцефалопатіях, що з часом призвело до формування нової діагностичної категорії - енцефалопатій розвитку. Раніше всі відомі варіанти генетичного поліморфізму з епілептичними випадками позначалися в каталозі генів і генетичних

захворювань людини з менделевським типом успадкування (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)) у категорії «Ранні дитячі епілептичні енцефалопатії» відповідними номерами, іноді додатковими синдромальними назвами. Надалі, після введенні терміну «енцефалопатії розвитку» різні форми ранніх епілептичних енцефалопатій поступово були кваліфіковані, як «енцефалопатії розвитку» чи / та як «епілептичні енцефалопатії» (EP + EE). Особливу дискусію викликали енцефалопатії без епілептичних випадків, але зі специфічною активністю на ЕЕГ, або психічні розлади з епілептичними випадками або специфічною епілептичною активністю на ЕЕГ. Ще нещодавно 60 форм EE відносили до категорії «епілептичні енцефалопатії + енцефалопатії розвитку», а 24 захворювання залишалися у діагностичній категорії «епілептичні енцефалопатії». Надалі дослідники дійшли висновку, що в основі всіх описаних на цей час форм ранніх епілептичних енцефалопатій, обумовлених генетичними причинами, передусім лежать і є визначальними розлади загального розвитку (клінічні фенотипи аутистичного спектру), на які нашаровуються на якомусь етапі або протягом всього захворювання прояви епілептичного процесу (епілептичних енцефалопатій). В пошуках пояснення особливостей зв'язку між генетичним і клінічним поліморфізмом під впливом середовищних факторів було розроблено концепцію «епігенетичного фактору», описані та досліджені «екологічно чутливі гени». Проте на сьогодні немає достовірно встановленого епігенетичного фактору розвитку РАС при певних варіантах генетичного поліморфізму. Пошук можливих етіопатогенетичних та епігенетичних факторів РАС має важливе клінічне значення.

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

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» і є фрагментом комплексної планової НДР відділення

психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними 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).

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

Наукова новизна даної роботи полягає у комплексному підході до клінічного спостереження неврологічного обстеження дітей з ознаками різко дизгармонічного (первазивного) розвитку, ознаками психічної дезінтеграції та епілептичного процесу (епілептичних енцефалопатій). Наукова новизна дослідження також полягає в його методології, в тому, що проводилися клінічні, неврологічні, короткотривалі та довготривалі ЕЕГ дослідження, нічний відео-ЕЕГ-моніторинг у дітей з судомними та безсудомними пароксизмальними станами, які виникали на першому році життя і, в подальшому, на другому та третьому роках життя, супроводжувалися регресом комунікативних та когнітивних функцій.

На основі розробленого діагностичного алгоритму пошукувачу вдалося покращити рівень діагностики епілептичних енцефалопатій розвитку, асоційованих з певними варіантами генетичного поліморфізму у дітей з РАС. Дослідження індексу ненасиченості жирних кислот у дітей з РАС та ознаками епілептичного процесу як інтегрального показника дисбалансу омега-3/омега-6 ПНЖК дозволило рекомендувати використання лікувального харчування комплексами омега-3 додатково до терапії протисудомними лікарськими засобами.

Теоретичне значення отриманих результатів.

Результати дослідження суттєво доповнили наукові знання щодо взаємозв'язку епілептичних енцефалопатій з розладами аутистичного

спектру, а також вплив дисбалансу омега-6/омега-3 ПНЖК на розвиток патологічних станів у дітей, що має значну теоретичну цінність.

Практичне значення отриманих результатів.

Практична значимість роботи полягає в рекомендаціях включення в діагностичний процес при РАС нічного відео-ЕЕГ-моніторингу та лікувального харчування поліненасиченими жирними кислотами та препаратами гамма-аміномасляної кислоти в разі їх дисбалансу.

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

Вірогідність основних наукових положень і висновків ґрунтується на порівнянні результатів обстеження 101 дитини у віці від 2 до 6 років з наявною затримкою або регресом психомовленевого розвитку, порушеннями комунікації, соціальних функцій та поведінки, наявністю або відсутністю епілептичних нападів або епілептиформних змін на ЕЕГ. Критеріями виключення при формуванні порівняльних груп були розумова відсталість, вроджені вади розвитку, прогресуючі захворювання нервової системи, підтвержені методами нейровізуалізації. Додаткових пояснень та висвітлення потребують використані дисертантом методи клінічного та нейрофізіологічного дослідження дітей, застосовані статистичні методи досліджень, процедури математичної обробки первинного матеріалу. Використані методи клінічної оцінки в роботі описані занадто стисло, відсутні посилання на оригінальні дослідження, показники внутрішньої узгодженості діагностичних інструментаріїв (альфа Кронбаха). Не коректним виглядає використання t-критерія Стюдента для оцінки відмінностей середніх значень у множинних (більше ніж у двох) групах порівняння. Оцінювання різниці показників між групами порівняння проводилося без перевірки на нормальність розподілу, що могло призвести до помилок при виборі статистичних тестів.

Оцінка оформлення та змісту дисертації.

Дисертаційна робота побудовано традиційно, вона складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, практичних рекомендацій та списку літератури, що включає 178 джерел та додатку. Роботу ілюстровано 12 таблицями і 17 рисунками.

Перший розділ дисертації є оглядом літератури, який подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з використанням іноземних джерел. Проводячи бібліографічний пошук, автор посиляється здебільшого на роботи останніх 10 років, 47 (26,6 %) публікацій за останні 5 років. У розділі дисертант висвітлює контраверсійні погляди на епілептичні енцефалопатії, їх зв'язок з розладами аутистичного спектру у дітей. Особлива увага в огляді літератури приділена аналізу результатів неврологічних досліджень у дітей з РАС, результатів застосування тривалої ЕЕГ діагностики з записом стадій сну та пробудження при епілептичних енцефалопатіях (енцефалопатіях розвитку). Дослідження з використанням методів структурної, функціональної, фармако-метаболическої нейровізуалізації, магнітоенцефалографії та ЕЕГ-відеомоніторингу, дозволили описати поліваріативність причинно-наслідкових зв'язків між епілептичним процесом та розладами розвитку аутистичного спектра. Також висвітлюються результати наукових досліджень щодо дисбалансу у дітей з РАС омега-3/омега-6 поліненасичених жирних кислот. Узагальнюючи результати огляду літератури дисертант робить висновок, що розлади загального розвитку аутистичного спектра можуть спостерігатися при низці варіантів генетичного поліморфізму та тяжких прогресуючих неврологічних захворюваннях.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертант наводить відомості про дизайн дослідження, методи дослідження, загальну кількість обстежених хворих та структуру сформованих для порівняльного

дослідження груп. Додаткових пояснень та висвітлення потребують використані дисертантом методи клінічного та нейрофізіологічного дослідження дітей, застосовані статистичні методи досліджень, процедури математичної обробки первинного матеріалу. Використані методи клінічної оцінки в роботі описані занадто стисло, відсутні посилання на оригінальні дослідження, показники внутрішньої узгодженості діагностичних інструментаріїв (альфа Кронбаха). Не коректним виглядає використання t – критерія Стьюдента для оцінки відмінностей середніх значень у множинних (більше ніж у двох) групах порівняння. Оцінювання різниці показників між групами порівняння проводилося без перевірки на нормальність розподілу, що могло призвести до помилок при виборі статистичних тестів. Добре висвітлені методи ЕЕГ-обстеження.

У третьому розділі «Клініко-діагностична оцінка стану нервової системи дітей з епілептичними енцефалопатіями та проявами розладів аутистичного спектру» описані клініко-динамічні особливості перебігу розладів нейророзвитку в групах порівняння. Дисертант детально висвітлює особливості перебігу РАС у дітей в залежності від виявлених на ЕЕГ патернів. У дітей з клінічними фенотипами аутистичного спектра, але без неврологічної картини енцефалопатії та специфічних епілептичних феноменів на ЕЕГ (І група) розлади психічного та моторного розвитку, розвитку мовлення, комунікації та соціально – адаптивної поведінки були порівняно нетяжкими. У дітей з клінічними фенотипами РАС, епілептичними нападами та епілептиформними змінами на ЕЕГ (3-я група) розлади розвитку, комунікації та соціально – адаптивної поведінки були тяжкими, частіше спостерігалися випадки розвитку з епізодами окресленого регресу.

Отримані пошукувачем наукового ступеню результати свідчать, що наявність епілептичних випадків, епілептиформної активності на ЕЕГ значно погіршують прогноз розвитку у дітей з РАС.

Четвертий розділ дисертаційного дослідження «Особливості електроенцефалографічної картини у дітей з епілептичними енцефалопатіями

та проявами розладів аутистичного спектру» присвячений результатам EEG картування у дітей з клінічними проявами РАС.

Специфічні патерни біоелектричної активності на EEG у третини (34,5%) дітей з РАС були кваліфіковані пошукувачем як умовно епілептиформні або «функціональні». Також описані феномени модифікації поодиноких спалахів спайк-хвильової активності або локальних уповільнень під час денного EEG обстеження у фокальну повільно хвильову або епілептиформну спайк-хвильову активність на відео-EEG-моніторингу під час нічного сну.

Отримані результати свідчать, що проведення тривалого EEG моніторингу та детальна оцінка EEG патернів є важливою складовою неврологічного обстеження у дітей з РАС.

У п'ятому розділі «Оцінка рівня гальмівного нейротрансмітера ГАМК у дітей з епілептичними енцефалопатіями та проявами розладів аутистичного спектру» дисертантом проведена оцінка рівня ГАМК плазми крові у дітей з епілептичними енцефалопатіями та клінічними проявами РАС у групах порівняння. За результатами дослідження встановлено, що концентрація ГАМК в плазмі крові дітей II та III груп, тобто дітей з РАС, що мали клінічні епілептичні напади або епілептиформну активність на EEG була нижчою, ніж у дітей з РАС без епілептичних нападів.

Шостий розділ «Оцінка рівня поліненасичених омега-3 жирних кислот у дітей з епілептичними енцефалопатіями та проявами розладів аутистичного спектру» присвячено дослідженню рівня поліненасичених жирних кислот у сироватці крові. Доведено низький рівень омега-3 жирних кислот та перенасичення омега-6 ПНЖК у сироватці крові всіх включених у дослідження дітей з РАС порівняно з літературними даними. Пошукувачем також приведені данні щодо дисбалансу у дітей з розладами аутистичного спектру та епілептиформними змінами на EEG есенціальних поліненасичених жирних кислот за рахунок дефіциту есенціальної ліноленової кислоти та її метаболіту докозапентаєнової кислоти. Робляться

висновки щодо доцільності лікувального харчування дітей з РАС шляхом обмеження вживання продуктів багатих омега-6 та збагачення раціону продуктами з омега-3 поліненасиченими жирними кислотами.

На мою думку, недоліком даного розділу є відсутність проведеного дослідження співвідношення омега-6/омега-3 в популяції здорових дітей.

Сьомий розділ «Алгоритм діагностики епілептичних енцефалопатій з розладом аутистичного спектру у дітей» присвячено обговоренню запропонованого пошукувачем алгоритму комплексного обстеження дітей з епілептичними енцефалопатіями та клінічними проявами РАС. Запропоноване застосування певного клінічного маршруту та схеми диференційної діагностики розладів аутистичного спектру у дітей.

Дисертаційне дослідження є завершеною науковою працею. Дослідження проведене методологічно коректно, групи порівняння репрезентативні. Поставлені задачі відповідають меті дослідження. Висновки відповідають поставленим задачам. Додаткових пояснень потребують статистичні процедури.

Висновки та практичні рекомендації відповідають отриманим під час дисертаційного дослідження результатам.

Повнота викладу матеріалів дисертації в наукових публікаціях.

За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них: 3 статті – у міжнародних фахових наукових виданнях (Scopus), 3 роботи у матеріалах з'їздів, конгресів, конференцій, отримано 2 патенти України на корисну модель та науковий твір.

Рекомендації щодо використання матеріалів дисертації у практиці.

Результати дослідження впроваджено в роботу ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М.Лук'янової НАМН України»; КЗ «Рівненська обласна дитяча лікарня»

Рівненської обласної ради; Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні.

Результати роботи можуть бути в подальшому впроваджені в практичну діяльність лікарів педіатрів, дитячих неврологів та дитячих психіатрів. Було б доцільно використовувати їх у навчальному процесі студентів старших курсів медичних вузів та в післядипломній освіті.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи

Принципових зауважень до мети, поставлених завдань, підходів до їх реалізації, змісту та інтерпретації досліджень, проведених у рецензованій дисертаційній роботі, немає. В роботі відмічається багата кількість граматичних та пунктуаційних помилок, які потребують виправлення. Відмічені вище зауваження не мають принципового характеру і не знижують цінності даного дослідження, отриманих результатів та зроблених автором узагальнень.

Під час захисту дисертації в плані дискусії бажано отримати відповіді дисертанта на такі питання:

1. Які діагностичні критерії та діагностичні процедури ви використовували для діагностики у дітей PAC. Діагностичні критерії МКХ 10, МКХ 11, DSM 5? Чому для діагностики PAC ви не використовували напівструктуровані інтерв'ю з батьками (ADI-R) та напівструктуровану оцінку ігрової діяльності (ADOS)? Яку роль при діагностиці PAC у дітей ви відводили інструментам PDDST-II, CARS, АТЕС, які, як відомо є скринінговими, а не діагностичними?

2. Поясніть ще раз, за результатами Вашого дослідження, який причинно – наслідковий зв'язок між епілепсіями та первазивними (аутистичними) розладами розвитку. Яке значення мають генетичний поліморфізм та вплив середовищних факторів?

Висновок

Дисертаційна робота Юзви Олександра Олександровича «Оптимізація діагностики епілептичних енцефалопатій з симптоматикою розладів аутистичного спектру дітей», ка подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю «Педіатрія» є завершеним науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення та нове практичне вирішення актуальної наукової задачі в педіатрії та дитячій неврології – підвищення якості діагностики епілептичних енцефалопатій (енцефалопатій розвитку).

За актуальністю, науковою новизною, обсягом та методологією проведених досліджень, значимістю отриманих результатів дисертаційна робота відповідає з зауваженнями 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».

Завідуючий відділом психічних розладів дітей та підлітків ДУ "Інститут психіатрії, судово-психіатричної експертизи та моніторингу наркотиків МОЗ України»,
к.мед.н., ст. наук. співробітник



Ігор МАРЦЕНКОВСЬКИЙ



ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
ІНСТИТУТ ПСИХІАТРІЇ, СУДОВО-ПСИХІАТРИЧНОЇ
ЕКСПЕРТИЗИ ТА МОНІТОРИНГУ НАРКОТИКІВ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
З А С В І Д Ч У Ю

Завідуючий відділу кадрів
Григорій Т. Григорій