

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,завідуючої відділом дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» Танцури Людмили Миколаївнина дисертаційну роботу Юзви Олександра Олександровича «Оптимізація діагностики епілептичних енцефалопатій з симптоматикою розладів аутистичного спектру 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.**

Дисертаційне дослідження Юзви Олександра Олександровича надзвичайно актуальне та своєчасне, адже невинне зростання кількості хворих на розлади аутистичного спектру (РАС) в усьому світі фіксують дослідження, які були проведені в останні роки. Поширеність РАС в Україні на цей час невідома, оскільки епідеміологічні дослідження даної патології в межах нашої країни не проводилися. Одним із чинників зростання РАС в дитячій популяції – є покращення діагностики цього захворювання, однак, в процесі встановлення діагнозу часто не враховуються інші прояви та симптоми, зокрема зміни у вигляді епілептиформних патернів на електроенцефалограмі (ЕЕГ) та наявність пароксизмальних станів на першому році життя, а основна увага приділяється порушенням поведінки та когнітивному регресу, що призводить до встановлення хибного діагнозу.

Перед науковою спільнотою гостро стоїть питання розробки чіткого алгоритму діагностики та диференційної діагностики РАС, зокрема

виокремленню епілептичних енцефалопатій (ЕЕ) у дітей з клінічними проявами РАС. Термін епілептична енцефалопатія був виділений в класифікації Міжнародної протиепілептичної Ліги (МПЕЛ, 2010) та доповнений терміном «енцефалопатія розвитку та епілептична енцефалопатія» в класифікації МПЕЛ (2017), що є ще одним кроком для розуміння особливостей найбільш важкої групи епілепсії дитячого віку.

Саме цьому надважливому питанню присвячена дисертаційна робота на здобуття наукового ступеня доктора філософії Юзви Олександра Олександровича «Оптимізація діагностики епілептичних енцефалопатій з симптоматикою розладів аутистичного спектру у дітей», метою якої є покращення діагностики епілептичних енцефалопатій (ЕЕ) з симптоматикою розладів аутистичного спектру у дітей шляхом оцінки даних отриманих за допомогою рутинної електроенцефалограми та ЕЕГ-відео-моніторингу, визначення вмісту гальмівного нейромедіатора - гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) в сироватці та дослідження рівня і співвідношення омега-6 та омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) плазми крові.

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

Дисертаційна робота виконана згідно 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 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). Здобувач є співвиконавцем вказаної роботи.

**Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.**

В межах дисертаційної роботи «Оптимізація діагностики епілептичних енцефалопатій з симптоматикою розладів аутистичного спектру у дітей»,

автором вперше показана роль субклінічної (безсудомної) фокальної умовно епілептиформної активності на ЕЕГ з локалізацією у лобових відділах лівої півкулі та тім'яно-скроневих відділах правої півкулі мозку, як домінуючого «пускового механізму» розвитку розладів аутистичного спектру у дітей раннього віку.

Вперше, завдяки комплексному соматичному, психо-неврологічному дослідженню, проведенню рутинної ЕЕГ та нічного відео-ЕЕГ-моніторингу, автором визначені чинники ризику формування регресу комунікативних та когнітивних функцій на другому та третьому роках життя, якими є судомні та безсудомні пароксизми у дітей на першому році життя.

Вперше доведена роль співвідношення поліненасичених жирних кислот в неврології та нейропедіатрії як інтегрального показника, що може виступати в якості надійного маркера дисбалансу омега-6/омега-3 ПНЖК (за рахунок дефіциту омега-3) та дозволяє оцінити стан клітинних мембран, зокрема нейронів.

Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем ГАМК в сироватці крові та клінічними особливостями РАС. Виявлено достовірне зменшення найбільш важливої гальмівної амінокислоти тільки у випадках поєднання з епілептиформними змінами на ЕЕГ та/або судомними нападами.

### **Теоретичне значення отриманих результатів.**

Вперше, на основі проведеного комплексного, поетапного, сучасного дослідження дітей з РАС, доведена висока діагностична та прогностична цінність нейрофізіологічного (30 хвилинного рутинного запису ЕЕГ та/або відео-ЕЕГ-моніторингу під час сну) та лабораторних (визначення ГАМК та омега-6/омега-3 ПНЖК) досліджень для діагностики, диференційної діагностики, прогнозу перебігу та лікування захворювання у таких дітей.

Результати дослідження суттєво доповнили наукові знання, щодо взаємозв'язку між епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного

спектру у дітей. Дисертантом доведена роль етіологічних чинників у формуванні РАС, що має значну теоретичну цінність для науки.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Юзва Олександр Олександрович науково обґрунтував та рекомендував для впровадження в заклади охорони здоров'я алгоритм діагностики, диференційної діагностики РАС з використанням доступних лабораторних та інструментальних методів дослідження. На основі отриманих наукових даних, автор розробив та запропонував для закладів охорони здоров'я клінічний маршрут для дітей з епілептичною енцефалопатією та клінічними проявами РАС. Автор запропонував спосіб оцінки індексу поліненасиченості жирних кислот (ПНЖК), як інтегрального показника, що відображає дисбаланс між омега-6/омега-3 ненасиченими жирними кислотами. Це дозволило автору обґрунтувати доцільність включення в лікувальні схеми препарати, що містять омега-3 ПНЖК та ГАМК для корекції симптомів РАС. Отримані дані лягли в основу патентів на корисну модель: «Спосіб оцінки індексу ненасиченості жирних кислот у дітей з розладами аутистичного спектру»; «Спосіб діагностики порушень мови у дітей раннього віку та дошкільного віку з розладами аутистичного спектру» та наукового твору «Алгоритм генетичної діагностики епілептичних енцефалопатій з розладам аутистичного спектру у дітей», де дисертант є співавтором.

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

Основні положення дисертаційної роботи відповідають пріоритетному напрямку розвитку медицини, зокрема педіатрії, заплановані та виконані на високому сучасному методичному рівні, як робота з вивчення взаємозв'язку епілептичних енцефалопатій та розладів аутистичного спектру. Отримані в роботі результати базуються на обстеженні 101 дитини з клінічними проявами

РАС, які склали 3 групи порівняння в залежності від наявності або відсутності пароксизмальних станів у дітей та епілептиформних змін на ЕЕГ.

Автором використані сучасні інформативні методи дослідження, які включають: клініко-анамнестичні дані; вивчення соматичного та психоневрологічного статусу; нейрофізіологічні (з використанням як рутинної ЕЕГ, так і нічного відео ЕЕГ- моніторингу); біохімічні; методи математичної статистики. Використані методи дослідження повністю відповідають меті та поставленим завданням. Матеріал у роботі поданий у вигляді інформативних таблиць, схем, рисунків, що дає можливість підкреслити обґрунтованість та достовірність результатів цієї дисертаційної роботи.

Таким чином, достатня кількість хворих, включених в дослідження, адекватне у виборі та достатнє за обсягом комплексне лабораторно-інструментальне їх обстеження, правильний вибір сучасних методів статистичного аналізу отриманих результатів, їх клінічне тлумачення, дали змогу автору дисертації на засадах доказової медицини обґрунтувати основні положення, висновки і практичні рекомендації.

### **Оцінка оформлення та змісту дисертації.**

Дисертація Юзви О.О. викладена на 143 сторінках машинописного тексту (основний текст - 119 сторінок). Робота викладена гарною українською мовою, побудована за традиційною схемою і складається з анотації, вступу, огляду літератури, 5-ти 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.

В **анотації** стисло показана актуальність проведеного дослідження, сформульовані мета та завдання, визначені об'єкт та предмет дослідження, описані основні отримані результати, їх наукова новизна та практичне значення. Всі підрозділи викладені згідно існуючих вимог.

У **вступі** дисертант обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, чітко визначає напрямок наукового дослідження, формулює мету та завдання дослідження, обговорює об'єкт та предмет дослідження, висвітлює наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Юзва О.О. наводить дані про апробацію дослідження, власні публікації відповідно до теми дисертації, а також, яким чином проводилося впровадження результатів в практику, їх ефективність.

У **1 розділі** «Сучасний стан проблеми розладів аутистичного спектру у дітей раннього віку, особливостей клінічного перебігу, основних ланок патогенезу та підходів до діагностики» (огляд літератури), висвітлені ключові моменти, що стосуються проблем діагностики епілептичних енцефалопатій з проявами розладів аутистичного спектру, наводить оцінку генетичних та епігенетичних чинників розвитку епілептичних енцефалопатій та РАС.

Окремо дисертант висвітлює сучасний науковий погляд дитячого невролога на проблему РАС.

Особливо цікавими є підрозділи, що стосуються ролі нейротрансмітеру - гамма-аміномасляної кислоти та омега-3 поліненасичених жирних кислот в патогенезі епілептичних енцефалопатій та розладів аутистичного спектру у дітей раннього віку.

Огляд літератури відображає стан проблеми та демонструє актуальність обраної теми. Розділ написаний послідовно, є достатньо глибоким, завершується резюме, в якому висвітлено ключові моменти щодо того, які питання залишаються на сьогодні ще не вирішеними та потребують подальших досліджень.

У **розділі 2** відображені матеріал та методи дослідження. У цьому розділі наведені групи спостереження, основні етапи виконання, дизайн роботи, які свідчать про виважений методичний підхід до проведення дослідження. Всього автором обстежено 101 пацієнт з РАС, які склали три групи, що відрізнялися між собою за показниками виявленими за допомогою ЕЕГ та завдяки аналізу

анамнестичних даних, але майже не відрізняються за кількістю пацієнтів в групах (в 1 групі було 35; в 2 групі 32; в 3 групі 34 пацієнти) та віком (середній вік склав  $4,02 \pm 0,95$  роки). До 1 групи увійшли діти без епілептичних нападів та епілептиформних змін на ЕЕГ. В другій групі порівняння були пацієнти у яких поряд з ознаками РАС фіксували епілептиформні зміни на ЕЕГ та/або поодинокі епілептичні напади в анамнезі. Третю групу склали хворі з повторними епілептичними нападами і епілептиформними змінами на ЕЕГ. План обстеження пацієнтів включав збір анамнезу, загальне клінічне, психоневрологічне, нейрофізіологічне обстеження стану нервової системи з використанням електроенцефалографії та відео-ЕЕГ моніторингу, а задля удосконалення діагностики, диференційної діагностики були задіяні лабораторні дослідження з визначенням рівня нейротрансмітера гальмівної дії – гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), та співвідношення омега-6/омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК). Патопсихологічне обстеження дітей проводилося з використанням сучасних скринінгових методик PDDST-II, Childhood Autism Rating Scale (CARS), а задля оцінки ефективності лікування шкала Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC). Для статистичного опрацювання отриманих результатів використано пакет програм Statistica 6.1 та IBMSPSS Statistic версія 22 № 128 від 01.08.2016.

У **3 розділі** «Клініко-діагностична оцінка стану нервової системи дітей з епілептичними енцефалопатіями та проявами аутистичного спектру» детально аналізуються клінічні прояви, такі як гіперактивність, затримка мовного розвитку, стереотипні рухи, відсутність зорового контакту, відсутність сюжетної гри, агресивна поведінка, порушення дрібної моторики. Визначена представленість кожного з симптомів в групах дослідження. Представлені дані анамнезу хворих дітей, надається оцінка тяжкості проявів РАС, завдяки проведеному тестуванню, з використанням шкали CARS. Залежно від результатів тестування було виділення групи з важким, середнім та легким перебігом РАС, причому найбільш тяжкий варіант перебігу спостерігався у

дітей 3 групи, у яких напади повторюються. Варто відмітити, що дисертант зауважив різний дебют захворювання в залежності від судомного синдрому та епілептиформних змін на ЕЕГ. У групі обстежених дітей з частими епілептичними нападами та РАС переважали генералізовані або вторинно-генералізовані напади - 36,4%.

У розділі 4 наведено порівняльний аналіз стандартного ЕЕГ дослідження та тривалого ЕЕГ-відео-моніторингу сну, а також результати отриманого картування серед дітей з клінічними проявами РАС. В дослідженні було виявлено, що локалізація епілептиформної активності у дітей з РАС має певну закономірність. Зокрема, у дітей з наявністю епілептичних нападів та розладами аутистичного спектру (третья клінічна група) суттєво переважала фронто-центрально локалізація епілептиформної активності. У дітей з РАС без епілептичних нападів (друга група) було відмічено два домінуючих епілептогенних вогнища, перше з фокусом в лобно-центральних відведеннях, а друге в скронево-тім'яної локалізації, саме воно переважало по кількості випадків у дітей 2-ї групи, в яких не було діагностовано моторних нападів. Даний результат має практичну цінність щодо необхідності проведення ЕЕГ дослідження всім дітям з РАС, оскільки патологічна епілептиформна активність в скронево-тім'яних ділянках може не мати клінічних моторних проявів, проте порушувати мнестичний розвиток дітей.

**5 розділ** дисертації присвячено результатам вивчення рівня гамма-аміномасляної кислоти в сироватці крові дітей з РАС. Завдяки отриманим результатам дисертант підтвердив патогенетичну роль збуджуючих та гальмівних амінокислот в перебізі РАС та взаємозв'язок епілептичних енцефалопатій з РАС. Дисертантом доведено статистично достовірне зменшення концентрації ГАМК в плазмі крові виключно тих дітей з РАС, що мають супутні епілептичні напади або епілептиформні зміни на ЕЕГ ( $p < 0,05$ ).

**Розділі 6** присвячений вивченню вмісту жирних кислот у дітей. Автором досліджено та ретельно проаналізовано вміст насичених, мононенасичених та поліненасичених омега-6/омега-3 жирних кислот. Встановлено різкий



дисбалансу співвідношення омега-6/омега-3 поліненасичених жирних кислот, за рахунок дефіциту останньої. Дисертантом вперше в Україні в діагностиці епілептичних енцефалопатій з РАС було розроблено механізм оцінки індексу ненасиченості (ІНН) жирних кислот. Отримані результати можуть бути застосовані як для діагностики, так і лікування дітей, хворих на РАС.

**Розділ 7** відображає результати проведеного дослідження через побудову клінічного маршруту пацієнта з епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектру та розробку критеріїв для проведення диференційної діагностики РАС у дітей.

Даний розділ має практичну цінність для закладів охорони здоров'я оскільки може бути корисним інструментом при обстеженні дітей з клінічними проявами РАС.

**Висновки та практичні рекомендації** логічно витікають із результатів роботи та відповідають меті і завданням. Практичні рекомендації є вагомими та можуть використовуватися в клінічній практиці лікарів педіатрів, дитячих неврологів та дитячих психіатрів.

#### **Повнота викладу матеріалів дисертації в наукових публікаціях.**

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.

#### **Рекомендації щодо використання матеріалів дисертації у практиці.**

Результати досліджень 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.

Отримані результати роботи заслуговують на подальше впровадження 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 змісту і оформлення дисертації немає.

Однак в тексті окремих розділів дисертації є повтори, стилістичні та граматичні помилки. Як кінцевий результат дисертаційної роботи в практичних рекомендаціях необхідно надати більш чіткі рекомендації щодо проведення ЕЕГ дослідження по тривалості, вказати, в яких випадках потрібно проводити ЕЕГ-відео-моніторинг під час нічного сну.

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

1. У своїй роботі ви стверджуєте, що запропонований алгоритм діагностики дозволив встановити етіологічний діагноз і призначити лікування. Скажіть будь ласка яке саме дослідження є найбільш важливим в диференційній діагностиці РАС? Чи був отриманий вами алгоритм діагностики апробований в інших закладах охорони здоров'я і якщо так, то які результати були отримані?
2. На Вашу думку, чому саме така локалізація епілептиформних змін на ЕЕГ, призводить до проявів РАС?
3. Які орфанні захворювання найчастіше були причиною виникнення РАС серед дітей у Вашому дослідженні?

Представлені зауваження та поставлені питання не є принциповими та не знижують теоретичної і практичної значущості роботи.

## Висновок

Дисертаційна робота Юзви Олександра Олександровича «Оптимізація діагностики епілептичних енцефалопатій з симптоматикою розладів аутистичного спектру дітей», яка 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 ефективності діагностики, диференційної діагностики та лікування 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 ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 - «Педіатрія».

Доктор медичних наук,  
завідуюча відділом дитячої психоневрології  
та пароксизмальних станів  
ДУ «Інститут неврології, психіатрії  
та наркології НАМН України»

Танцура Л.М.

Підпис засвідчую, к.б.н.

вчений секретар ДУ «Інститут неврології психіатрії  
та наркології НАМН України»



Кутіков О.Є.