

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры педиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», заведующей кабинетом орфанных заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» Мартынович Натальи Николаевны на диссертационную работу Соколовой Екатерины Владимировны «Ранняя диагностика и тактика ведения новорожденных детей с гипераммониемией различной этиологии», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия.

### Актуальность темы работы

Диссертация Соколовой Екатерины Владимировны посвящена актуальной проблеме педиатрии - ранней диагностике заболеваний, ассоциированных с гипераммониемией в неонатальном периоде и тактике ведения новорожденных детей с данной патологией. Неонатальная гипераммониемия является одним из лабораторных проявлений некоторых наследственных болезней обмена (НБО) или возникает на фоне тяжелой перинатальной патологии. На сегодняшний день в Российской Федерации и в мире по данным литературных источников отсутствуют обобщенные данные о распространённости гипераммониемии у новорожденных детей, что связано с ограничением общедоступных методов диагностики концентрации аммиака в крови, а также молниеносным течением заболеваний, сопровождающихся данным состоянием, прогрессирующим развитием необратимых процессов в организме, приводящих к летальному исходу до момента диагностики. Несмотря на то, что НБО являются редкими заболеваниями, их суммарная частота составляет 1 : 800 – 1 : 2500 новорожденных, что заслуживает особого внимания специалистов, а

определение уровня аммиака в крови, как одного из маркеров некоторых заболеваний из данной группы является чрезвычайно актуальными и важным. С 2023 года в Российской Федерации внедрена программа расширенного неонатального скрининга на 36 наследственных заболеваний, большинство из которых относятся к группе болезней обмена веществ. Однако, принимая во внимание молниеносное развитие метаболического криза у некоторых пациентов с неонатальной формой манифестации НБО, результат может быть получен после появления клинических признаков заболевания, что обуславливает несвоевременное начало терапии. Стоит отметить, что у новорожденных детей, получающих терапию по поводу других заболеваний, результат неонатального скрининга может быть как ложноположительным, так и ложноотрицательным. Таким образом раннее выявление гипераммониемии у новорожденных является поводом заподозрить наследственное заболевание обмена веществ, провести дополнительное обследование и начать патогенетическую терапию до момента развития метаболической декомпенсации и необратимого поражения центральной нервной системы. Большой интерес в работе представляют полученные результаты изучения ранних симптомов НБО, протекающих с гипераммониемией у новорожденных детей. Детальное описание клинико-лабораторных параметров у пациентов с неонатальной формой манифестации НБО является крайне актуальным и необходимым шагом к повышению эффективности ранней диагностики заболеваний из данной группы. При транзиторной гипераммониемии, возникающей на фоне тяжелой перинатальной патологии, уровень аммиака в крови также может значительно превышать норму, в то время как сама гипераммониемия нередко протекает под маской других заболеваний и остается незамеченной. Автором проведена комплексная оценка перинатальных факторов, ассоциированных с развитием транзиторной гипераммониемии у новорожденных детей. Внимание в работе привлечено не только к спектру заболеваний, на фоне которых повышается уровня аммиака в крови, но и к

отдаленным неврологическим исходам у новорожденных, перенесших транзиторную гипераммониемию. Успехи, достигнутые на современном этапе развития перинатальной медицины, прежде всего в снижении неонатальной смертности, формируют новые задачи для неонатологов и педиатров. Одной из таких задач является снижение поражений центральной нервной системы, в том числе токсико-метаболического характера.

Таким образом, ранняя диагностика заболеваний, ассоциированных с развитием неонатальной гипераммониемии является крайне важной и актуальной проблемой, решение которой позволит своевременно поставить диагноз, начать лечение, улучшить прогноз и определить необходимость проведения медико-генетического консультирования семьи пациента. Именно эти аспекты подчеркивают важность данного исследования.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы и достоверны, поскольку автор применил современные и объективные методы для анализа значительного объема исследовательского материала. В работу включено 157 новорожденных с диагностированной гипераммониемией, из них 112 детей с транзиторной гипераммониемией и 45 детей с редкими НБО. Значительный объем работы проведен с архивными данными, а также диссертантом проводилось непосредственное наблюдение, ведение и обследование пациентов, проспективно включенных в исследование.

Методы исследования являются актуальными и информативными, стоит выделить применение передовых технологий в данной работе, таких как тандемная масс-спектрометрия и газовая хроматография с масс-спектрометрией, а также полноэкзомное секвенирование. Данный подход

способствовал выявлению генетических вариантов НБО с неонатальной формой манифестации, ассоциированных с гипераммониемией. Достоверность научных положений и выводов, представленных в диссертации, подтверждается репрезентативностью выборки, дизайном исследования, комплексным и соответствующим подходом к обследованию пациентов, а также их согласованностью с поставленными целями и задачами работы. Выводы и практические рекомендации основаны на полученных данных, что подтверждает их правильность и обоснованность.

### **Научная новизна результатов исследования**

Научная новизна представленного исследования заключается в оптимизации алгоритма дифференциальной диагностики заболеваний, ассоциированных с гипераммониемией для новорожденных детей, а также разработке и внедрении тактики ведения пациентов данной группы.

Впервые проведена комплексная оценка спектра патологических состояний, ассоциированных с развитием транзиторной гипераммониемии у новорожденных, выявлены ранее не описанные факторы, способствующие развитию данного состояния. Установлено, что транзиторная гипераммониемия в большинстве случаев является полиэтиологическим состоянием, возникающем на фоне тяжелой перинатальной патологии. Научно обосновано, что у детей, с перенесенной гипераммониемией в неонатальном периоде в спектре отдаленных неврологических исходов чаще выявлялись признаки мануальной диспраксии и задержка развития экспрессивной речи по сравнению с группой контроля.

Выводы исследования обогащают научные знания об этиологии, патогенезе, спектре клинических проявлений и диагностике заболеваний, ассоциированных с гипераммониемией у новорожденных. Рекомендации по оптимизации диагностического алгоритма и тактике ведения детей с неонатальной гипераммониемией включают использование многоступенчатого подхода, сочетающего клинические наблюдения,

биохимические тесты и молекулярно-генетический анализ, что позволяет повысить точность и скорость диагностики, улучшая прогноз и качество жизни пациентов. Таким образом, данная работа представляет собой значительный вклад в педиатрическую практику, предлагая практические решения для улучшения ранней диагностики заболеваний, ассоциированных с гипераммониемией, в том числе редких НБО, что несомненно повысит эффективность их лечения.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

В рамках диссертационной работы стандартизированы и расширены показания к исследованию уровня аммиака в крови у новорожденных детей. При выявлении гипераммониемии определен спектр дополнительных обследований, необходимых для исключения НБО. На основании полученных данных о совокупности ранних клинико-лабораторных проявлений заболеваний, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией, автором был оптимизирован алгоритм дифференциальной диагностики. На основании результатов полного спектра обследований была сформулирована тактика ведения новорожденных с данной патологией, ключевой точкой которой является определение подхода к терапии (патогенетическая или симптоматическая) и дальнейшей маршрутизации пациентов.

Полученные результаты обладают значительным прикладным потенциалом и могут быть применены специалистами в области неонатологии и педиатрии в их практической деятельности.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа Соколовой Е.В. соответствует шифру специальности 3.1.21. Педиатрия.

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 1 статья обзорная, индексируемая в международной базе Scopus; 6 научных

статей, отражающие основные результаты диссертации: 2 статьи опубликованы в журнале, включенном в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и 4 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus. Полученные результаты представлены в виде устных докладов на российских и международных конференциях и конгрессах.

### **Структура и содержание работы**

Предложенная для оценки диссертация Соколовой Е.В. написана в классическом стиле построения и состоит из введения, четырех глав, описывающих поочередно данные литературы по аспектам заболеваний, ассоциированных с повышением уровня аммиака в крови у детей и взрослых, материалы и методы исследования, собственные результаты, обсуждение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений и список литературы. Диссертационная работа изложена на 180 страницах машинописного текста, список литературы включает 133 источника из них 18 - отечественных и 115 - зарубежных. Работа иллюстрирована 33 рисунками и 23 таблицами.

В диссертационном тексте корректно оформлены все ссылки и источники, откуда происходят заимствования. Текст написан грамотно, научным стилем, литературным языком и представлен последовательно с убедительной аргументацией и информативным иллюстративным материалом. Автор ясно определил объект и предмет исследования, сформулировал цель и задачи работы. Результаты выполненного исследования, выводы и практические рекомендации тесно связаны с текстом и полностью соответствуют поставленным задачам. Основные положения, предлагаемые к защите аргументированы и отражают суть предложенной гипотезы.

В первой главе представлен обзор литературы, который подробно раскрывает проблему. В обзоре представлены 6 разделов, включающих

всесторонний анализ отечественной и зарубежной литературы по аспектам заболеваний, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией. В этих разделах произведено детальное описание особенностей метаболизма аммиака в организме, изученных ранее причин транзиторного повышения уровня данного метаболита, а также представлен подробный обзор генетически-обусловленных заболеваний, ассоциированных с гипераммониемией. Автором описан механизм патогенеза гипераммониемии, представлены лабораторные методы определения уровня аммиака в крови, а также широкий спектр обследований, применяемых при диагностике НБО. Проведено детальное описание принципов симптоматической и патогенетической метаболической терапии гипераммониемии в зависимости от этиологии данного состояния. Стилль изложения понятен и доступен.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, применяемые в диссертационной работе. Для достижений поставленных целей проведен анализ 226 историй болезней и амбулаторных карт детей, из них: 112 детей с транзиторной неонатальной гипераммониемией, 45 детей с неонатальной формой манифестации НБО, в группу сравнения в задаче № 2 было включено 50 новорожденных без гипераммониемии, в группу сравнения в задаче № 4 было включено 19 детей с младенческой и поздней формой манифестации НБО. Выборка внушительная и является хорошей базой для получения результатов и формулировки выводов. Методы исследования современные и информативные, в том числе важно использование высокотехнологичных методов исследования. Статистическая обработка полученных результатов выполнена на хорошем уровне и позволяет доверять полученным результатам.

Глава третья, посвященная результатам собственных исследований, состоит из разделов, решающих поставленные в диссертации задачи и заслуживает особого внимания. Материал представляет большой интерес и научную новизну, а также практическую значимость для здравоохранения.

В разделе заключение проведено обсуждение полученных результатов последовательно и касается всех главных направлений реализованного исследования с учётом актуальных научных достижений, что свидетельствует о значимости исследовательского вклада в контексте современного научного развития. Выводы адекватно обобщают проведенную автором работу, полностью освещая поставленную цель и решаемые задачи. Библиографический список составлен согласно требованиям действующего стандарта ГОСТ.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Содержание автореферата адекватно представляет основные аспекты диссертационного исследования.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация представляет собой качественное исследование, выполненное на высоком научном уровне, и заслуживает положительной оценки.

Оптимизация алгоритма дифференциальной диагностики заболеваний, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией направлено на адекватное и своевременное обследование детей, что в свою очередь влияет на прогноз и тактику ведения новорожденных с данной патологией. Представленная диссертационная работа является важнейшим шагом в достижении возможности ранней дифференциальной диагностики заболеваний, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией, в том числе редких орфанных заболеваний с неонатальной формой манифестации, что, несомненно, способствует повышению эффективности их лечения, а также открывает широкий диапазон дальнейших исследований и разработок. В ходе прочтения диссертационной работы возникли уточняющие вопросы, которые не снижают практического значения исследования и носят характер дополнения.

**Вопросы:** 1. Ваши предложения по динамическому наблюдению за детьми на первом году жизни, в периоде раннего детства, перенесшими транзиторную гипераммониемию: какова кратность осмотров специалистами, проведения лабораторных исследований, немаловажно, где данная группа детей должна наблюдаться.

2. Насколько целесообразно обеспечение пациентов с ГА и НБО аммониеметрами на амбулаторном этапе.

### **Заключение**

Таким образом, на основании изучения диссертации Соколовой Екатерины Владимировны «Ранняя диагностика и тактика ведения новорожденных детей с гипераммониемией различной этиологии» по специальности 3.1.21 – Педиатрия на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, можно сделать вывод, что по своей актуальности, объему проведенных исследований, новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости диссертация является законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение научной задачи - оптимизации диагностики заболеваний, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией на основании сочетанной оценки ранних клинико-лабораторных проявлений, что несомненно имеет существенное значение при выборе дальнейшей тактики ведения пациентов. По актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований, объему публикаций в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора диссертационная работа Соколовой Е.В. соответствует требованиям п.п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Соколова Екатерина Владимировна заслуживает присуждения

искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», заведующий кабинетом орфанных заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области».

**Мартынович Наталья Николаевна**

**Почтовый адрес места работы:** г.Москва, ул. Щепкина, д.61/2, 129110

**Сайт учреждения:** <https://monikiweb.ru/>

**Телефон:** +7 (499) 674-07-09

Подлинность подписи

д.м.н., профессора Мартынович Н.Н. «заверю»

Ученый секретарь Ученого совета д.м.н., проф. Берестень Н.Ф.



«04» апреля 2025 г.

## СВЕДЕНИЯ

### об официальном оппоненте

по диссертации Соколовой Екатерины Владимировны на тему: «Ранняя диагностика и тактика ведения новорожденных детей с гипераммониемией различной этиологии» по специальности 3.1.21 Педиатрия на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Фамилия, Имя, Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищена диссертация) и ученое звание	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах (за последние 5 лет)
Мартынович Наталья Николаевна	Российская Федерация	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», профессор кафедры педиатрии	Доктор медицинских наук (шифр 14.01.08 (3.1.21.) – Педиатрия) доцент	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Бугун О.В., Богоносова Г.П., Астахова Т.А., Баирова Т.А., <b>Мартынович Н.Н.</b>, Барыкова Д.М., Белькова Т.Ю., Ливадарова Ю.С., Сысоева Н.И. Клиническое течение метилмалоновой ацидурии у сибсов: два клинических случая. <i>Вопросы современной педиатрии</i>. 2024;23(2):96-103.</li><li>2. Бугун О.В., <b>Мартынович Н.Н.</b>, Богоносова Г.П., Астахова Т.А., Рычкова Л.В., Барыкова Д.М., Кузнецова С.Н., Осипова Е.Г., Дорофеева Т.Ю., Михельсоне Ю.В. Болезнь с запахом кленового сиропа мочи. Клинический случай. <i>Медицинская генетика</i>. 2023;22(4):38-43.</li><li>3. <b>Мартынович Н.Н.</b>, Одинаева Н.Д. Спленомегалия – проявление болезни Гоше у мальчика 5 лет. <i>Вопр. практ. педиатр</i>. 2023; 18(5): 77–80.</li><li>4. Бугун О.В., <b>Мартынович Н.Н.</b>, Богоносова Г.П., Астахова Т.А., Рычкова Л.В.</li></ol>

				<p>Наследственные болезни обмена: аминокислотопатии, органические ацидемии, дефекты митохондриального <math>\beta</math>-окисления. Краткий обзор. <i>Acta Biomedica Scientifica</i>. 2021;6(5):112-125.</p> <p>5. <b>Мартынович Н.Н.</b>, Глобенко Н.Э., Кузнецова С.Н. Клинико-лабораторные маркеры наследственных болезней обмена веществ у детей первого полугодия жизни. <i>Acta Biomedica Scientifica</i>. 2020;5(4):73-78.</p>
--	--	--	--	---

Не являюсь членом экспертной комиссии ВАК. Согласен на обработку персональных данных.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», заведующий кабинетом орфанных заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»



**Мартынович Наталья Николаевна**

Подлинность подписи

д.м.н. Мартынович Н.Н. «заверяю»

Ученый секретарь Ученого совета

«04» апреля 2025 г.



Берестень Наталья Федоровна