

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.025.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ,
ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 20 мая 2025 года № 21

О присуждении Соколовой Екатерине Владимировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия.

Диссертация «Ранняя диагностика и тактика ведения новорожденных детей с гипераммониемией различной этиологии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия в виде рукописи принята к защите 28 февраля 2025 года (протокол №5) диссертационным советом 21.1.025.01 (Д 208.050.02), созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГСП-7, 117997, г. Москва, улица Саморы Машела, д. 1) приказ Минобрнауки от 24 мая 2017 г. №508/нк (приказ от 24 сентября 2021 г. №974/нк, от 07 декабря 2022 № 1700/нк, №680/нк от 09 июля 2024 об изменении состава).

Соискатель Соколова Екатерина Владимировна, 1993 года рождения, с отличием окончила Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН) по специальности «Лечебное дело» в 2016 году.

С 2016 года по 2018 год обучалась в клинической ординатуре на кафедре неонатологии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, где после окончания ординатуры работала врачом-неонатологом отделения хирургии новорожденных (в настоящее время Отдел неонатальной и детской хирургии). В 2019 г. прошла дополнительную программу профессиональной переподготовки по специальности «Анестезиология и реаниматология» на базе кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). В настоящее время является врачом-неонатологом, врачом-анестезиологом-реаниматологом отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных и научным сотрудником отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ.

Научный руководитель:

Дегтярева Анна Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом педиатрии института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ.

Официальные оппоненты:

Мартынович Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии; Государственное бюджетное учреждение 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»

Строкова Татьяна Викторовна – доктор медицинских наук, профессор РАН; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, заведующий отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах указано, что диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, в рамках которой рассмотрены важные научные проблемы, актуальные для педиатрии. Оппонентами отмечен высокий уровень проведенного диссертационного исследования, в основе которого лежит научно-обоснованный дизайн, который предполагает поэтапное решение поставленных задач для достижения единой научной цели. Оппонентами отмечена важность проведенного исследования для педиатрической практики, так как на сегодняшний день нет общепринятого алгоритма дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся неонатальной гипераммониемией. Отмечено, что в ходе работы автором были подробно рассмотрены особенности патогенеза заболеваний,

ассоциированных с неонатальной гипераммониемией различной этиологии, в том числе различных редких форм наследственных болезней обмена веществ, клинико-лабораторные и инструментальные характеристики каждой из групп нозологий у новорожденных детей. Описание наиболее ранних клинико-лабораторных проявлений у пациентов с неонатальной формой манифестации наследственных болезней обмена является актуальным и своевременным шагом, способствующим повышению эффективности ранней диагностики заболеваний из данной группы.

Кроме этого, внимание в работе привлечено к проблеме транзиторной неонатальной гипераммониемии, возникающей на фоне тяжелой перинатальной патологии. Проведена комплексная оценка состояний, ассоциированных с повышением уровня аммиака в крови, изучены не только клинические проявления, но и определены отдаленные исходы.

В отзывах оппонентов указано, что результаты диссертационной работы основаны на собственном репрезентативном уникальном материале. Впервые предложены рекомендации по оптимизации диагностического алгоритма, которые 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 является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы, имеющей важное значение для педиатрии – совершенствование диагностики заболеваний, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией. Достоверность полученных результатов подтверждена публикациями в рецензируемых научных изданиях и обеспечена достаточной выборкой пациентов, а также определением адекватных критериев для анализа и применением современных методов статистической обработки. Практические рекомендации обоснованы и четко

сформулированы. Результаты работы имеют несомненный научный и практический интерес.

Отмечено, что по своей актуальности, новизне, научно-практической значимости, объему проведенных исследований, объему публикаций в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора диссертационная работа Соколовой Е.В. полностью соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Мартынович Наталья Николаевна – один из ведущих специалистов в области метаболических заболеваний у детей, заведующий кабинетом орфанных заболеваний ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», ведет научную работу и имеет большое количество публикаций, в том числе в области болезней обмена веществ. Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор РАН, Строкова Татьяна Викторовна, является ведущим специалистом в области хронических болезней печени у детей, в том числе наследственных метаболических болезней, заведующим отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи», имеет большой опыт в организации и проведении исследований, а также написании научных статей, близких к теме защищаемой диссертации. Официальные оппоненты дали свое письменное согласие.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своём положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Камаловой Аэлитой Асхатовной отметила: в рамках настоящего исследования сформированы показания для исследования уровня аммиака в крови у новорожденных детей, определена необходимость проведения дополнительного обследования, направленного на исключение наследственных болезней обмена. Разработан оптимизированный алгоритм диагностического поиска у детей с подозрением на генетически-обусловленные врожденные нарушения метаболизма на основании сравнительного анализа ключевых клинико-лабораторных и инструментальных показателей. Полученные результаты обладают значительным прикладным потенциалом и могут быть применены специалистами в области неонатологии и педиатрии в их практической деятельности. Автор уделил особое внимание ранним клиническим симптомам и срокам их манифестации у детей с неонатальной гипераммониемией различной этиологии. На основании полученных данных была разработана и внедрена в клиническую практику тактика ведения новорожденных с гипераммониемией различной этиологии. Данная работа представляет собой значительный шаг вперед по оптимизации тактики ведения детей с данной патологией.

Диссертационная работа Соколовой Е.В. отражает глубокое владение темой и научной методологией, демонстрируя академическую зрелость автора. Научная составляющая и обоснованность проведенных исследований сочетаются с практической ценностью полученных результатов в области неонатологии и педиатрии. Мелкие стилистические несоответствия,

замеченные в тексте, не умаляют общего научного и практического вклада исследования. Основательное изучение генетических причин неонатальной гипераммониемии, представленное в работе, является важным шагом в осмыслении этого состояния и вносит значительный вклад в его изучение. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы и автореферата нет.

Таким образом, диссертационная работа Соколовой Екатерины Владимировны на тему «Ранняя диагностика и тактика ведения новорожденных детей с гипераммониемией различной этиологии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по оптимизации дифференциальной диагностики заболеваний, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией и разработке тактики ведения детей с данным патологическим состоянием на основании клинко-лабораторных и молекулярно-генетических параметров, что соответствует требованиям пунктов 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции), «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Отзыв утверждён и.о. ректора Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Казанский ГМУ Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором, академиком АН РТ Созиновым А.С.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что ФГБОУ ВО «Казанский Государственный Медицинский Университет» известен своими исследованиями и публикациями в области метаболических заболеваний у детей.

Автором опубликовано 7 печатных работ, из них 2 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований и 5 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus. Полученные результаты представлены в виде устных докладов на российских и международных конференциях и конгрессах.

Авторский вклад 82%.

Научные работы по теме диссертации:

1. Клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения митохондриальной ДНК / Дегтярева А. В., Степанова Е. В. (Соколова Е. В.), Иткис Ю. С., Дорофеева Е. И., Нароган М. В., Ушакова Л. В., Пучкова А. А., Быченко В. Г., Цыганкова П. Г., Крылова Т. Д., Бычков И. О. // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 55–62.

[Scopus]

2. Неонатальная гипераммониемия – транзитное состояние или маркер наследственных болезней обмена веществ? / Дегтярева А. В., Киртбая А. Р., Соколова Е. В., Балашова Е. Н., Ионов О. В., Высоких М. Ю., Никитина И. В., Зубков В. В. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 96–102.

3. Гипераммониемия в практике неонатолога / Дегтярева А. В., Соколова Е. В., Захарова Е. Ю., Исаева М. Х., Высоких М. Ю., Иванец Т. Ю., Дегтярев Д. Н. // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2020. – Т. 65, № 6. – С. 98–107. [Scopus]

4. Клинико-генетическая характеристика 36 случаев недостаточности орнитинтранскарбомилазы / Захарова Е. Ю., Соколова Е. В., Михайлова С. В., Дегтярева А. В., Никитина Н. В., Печатникова Н. Л., Осипова Е. В., Быкова А. В., Загарина О. А., Плюснина Н. Н., Береснева А. А., Гладкова Н.

А., Ленюшкина А. А., Баранова П. В., Куркина М. В. // **Медицинская генетика**. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 10–23.

5. Ассоциация гипераммониемии с перинатальной асфиксией у новорожденных / **Соколова Е. В.**, Дегтярева А. В., Ушакова Л. В., Иванец Т. Ю., Киртбая А. Р., Ленюшкина А. А., Буров А. А., Подуровская Ю. Л., Дегтярева Н. Д., Ипполитов А. Л. // **Неонатология: новости, мнения, обучение**. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 10–18. [Scopus]

6. Клиническое наблюдение ребенка с гипераммониемией, ассоциированной с приемом препарата вальпроевой кислоты / **Соколова Е. В.**, Дегтярева А. В., Ушакова Л. В., Пупышева А. Ф., Козлова А. В., Быченко В. Г., Филиппова Е.А., Дегтярев Д. Н. // **Неонатология: новости, мнения, обучение**. – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 36–43. [Scopus]

7. Нарушения цикла мочевины: клинико-генетические характеристики случаев, выявленных в Российской Федерации в рамках программы расширенного неонатального скрининга / Байдакова Г.В., Авакян М.М., Кекеева Т.Н., Дегтярева А.В., **Соколова Е.В.**, Абрукова А.В., Беляшова Е.Ю., Беляева В.Н., Бусыгина В.А., Горда М.В., Жукова Т.П., Ратникова С.Ю., Коталевская Ю.Ю., Латыпов А.Ш., Матулевич С.А., Оленникова Р.В., Осипова Е.В., Сумина М.Г., Шатохина Н.С., Иткис Ю.С., Цыганкова П.Г., Назаренко Я.Д., Пчелина С.Н., Захарова Е.Ю. // **Медицинская генетика**. – 2024. Т. 23, №11. – С. 18–33.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

Овсянникова Дмитрия Юрьевича - доктора медицинских наук, профессора заведующего кафедрой педиатрии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Басаргиной Миланы Александровны - кандидата медицинских наук, старшего научного сотрудника, заведующей отделением патологии новорожденных и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Никитиной Ирины Владимировны – доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 Института неонатологии и педиатрии, заведующей учебной частью, профессора кафедры неонатологии ФГБУ "НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Отзывы положительные, без критических замечаний. В отзывах отмечена актуальность выбранной темы, обоснованность сформулированных выводов и рекомендаций, подчеркнута важное научно-практическое значение полученных результатов. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **установлено**, что в 88% случаев транзиторная гипергаммониемия у новорожденных является полиэтиологическим состоянием.
- **показано**, что транзиторная гипергаммониемия у новорожденных детей может развиваться как на фоне ранее описанных в литературных источниках заболеваний, так и быть ассоциирована с неописанными ранее перинатальными факторами, среди которых: персистирующая легочная гипертензия, внутрижелудочковое кровоизлияние 2–3-й степени, перинатальный ишемический инсульт, врожденный гиперинсулинизм и врожденная кардиомиопатия.

- **выявлено**, что тяжелые неврологические нарушения в виде угнетения двигательной активности и безусловно-рефлекторной деятельности отмечались у новорожденных детей при значении уровня аммиака более 129,6 мкмоль/л (чувствительность и специфичность модели 98,1% и 75,0 % соответственно).
- **установлено**, что частота развития транзиторной гипераммониемии у доношенных новорожденных, перенесших среднетяжелую и тяжелую асфиксию при рождении и потребовавших проведения терапевтической гипотермии, составила 35,8%, а у большинства из них (86%) манифестация отмечалась в первые 24 часа жизни.
- **доказано**, что в спектре неврологических симптомов у новорожденных с гипераммониемией по сравнению с группой сравнения достоверно чаще отмечалось выраженное снижение или отсутствие двигательной активности (ОШ = 1,57) и угнетение безусловно-рефлекторной деятельности (ОШ = 5,0), а также значимо чаще выявлялись отдаленные неврологические нарушения в виде признаков мануальной диспраксии (ОШ = 9,9) и задержки развития экспрессивной речи (ОШ = 16,2).
- **показано**, что ранние симптомы заболеваний из различных групп наследственных болезней обмена веществ имеют клинко-лабораторные различия, в то время как после развития метаболического криза клинко-лабораторный симптомокомплекс имеет сходные черты.
- **установлено**, что у детей с заболеваниями из группы нарушений цикла мочевины специфические изменения в спектре аминокислот и ацилкарнитинов в крови были обнаружены лишь у 56% новорожденных, а в спектре органических кислот в моче специфические изменения были выявлены у 73,5% пациентов. У детей с заболеваниями из группы органических ацидурий в 100% случаев отмечались специфические

изменения биохимических показателей в крови и моче. У всех детей с дефектами митохондриального β -окисления жирных кислот отмечались изменения спектра ацилкарнитинов в крови и отсутствовали изменения в спектре исследуемых органических кислот в моче. У ребенка с митохондриальным нарушением изменения биохимических показателей носили неспецифический характер.

- **доказано**, что у детей с неонатальной формой манифестации недостаточности орнитинтранскарбамилазы в спектре клинических проявлений преобладали жизнеугрожающие неврологические нарушения в виде судорог в 67% случаев и комы в 89% случаев в сочетании с развитием синдрома полиорганной недостаточности в 89% случаев и высокой частотой летальных исходов в 89% случаев, в то время как у детей с более поздними формами манифестации заболевания преобладали эпизоды возбуждения, сменяющиеся угнетением функции ЦНС в сочетании с патологией печени у 79% пациентов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **представлены** наиболее часто встречающиеся факторы, ассоциированные с развитием транзиторной гипераммониемии у доношенных и недоношенных новорожденных, в том числе ранее не описанные
- **определена** значимость влияния гипераммониемии на неврологический статус ребенка в неонатальном периоде и выявлены неблагоприятные отдалённые неврологические исходы у детей с перенесенной транзиторной гипераммониемией
- у пациентов с подтвержденными наследственными болезнями обмена веществ, ассоциированными с неонатальной гипераммониемией

детально **описаны** наиболее ранние клинико-лабораторные характеристики заболевания

- **проведено** сравнение ключевых клинико-лабораторных параметров у детей с неонатальной и более поздними формами манифестации наследственного заболевания обмена веществ

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **Стандартизованы** и расширены показания к исследованию уровня аммиака в крови у новорожденных детей
- **Оптимизирован** и внедрен в клиническую практику алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией, основанный на сочетанной оценке наиболее ранних клинико-лабораторных проявлений
- **Предложена** тактика ведения новорожденных с гипераммониемией в зависимости от результатов первичного обследования, динамики состояния и результатов молекулярно-генетического обследования
- **Определены** ключевые лабораторные показатели, исследование которых необходимо для первого этапа дифференциальной диагностики наследственных болезней обмена веществ, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- теория построена на известных проверяемых данных, согласуется с опубликованными независимыми данными по теме диссертации;
- использовано сравнение результатов, полученных автором в процессе диссертационного исследования и результатов, представленных ранее в

работах, посвященных изучению заболеваний, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией;

- установлена взаимосвязь авторских и литературных данных по рассматриваемой тематике, а также их взаимодополняемость;
- использованы современные методы статистической обработки полученных данных, позволившие выполнить и представить результаты исследования на высоком научном и методическом уровне.

Личный вклад соискателя состоит в формировании цели и задач работы, разработке дизайна диссертационной работы, ретроспективном пересмотре всех медицинских карт пациентов, сборе клинико-anamнестических данных, статистической обработке и анализе полученных результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и представлении результатов исследования на научных конгрессах и конференциях.

Соискатель Соколова Екатерина Владимировна аргументированно ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы. В ходе дискуссии не возникло вопросов о высокой значимости, актуальности и новизне работы.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что - подтверждается сформулированными обоснованными выводами, логично вытекающими из полученных результатов.

Диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, удовлетворяющим требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями в редакциях Постановлений Правительства Российской Федерации) «Положение о

