

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр
акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В. И. Кулакова»

Минздрава России,
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор



Сухих Геннадий Тихонович

" 28 мая 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация Соколовой Екатерины Владимировны на тему: «Ранняя диагностика и тактика ведения новорожденных детей с гипераммониемией различной этиологии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – педиатрия, выполнена на базе Института неонатологии и педиатрии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соколова Е.В. 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 «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, где в настоящее время работает научным сотрудником отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии. После окончания ординатуры работала врачом-неонатологом в отделении хирургии новорожденных (в настоящее время отдел неонатальной и детской хирургии) Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2019 г. прошла дополнительную программу профессиональной переподготовки по специальности «Анестезиология и реаниматология» на базе кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2019 г по настоящее время работает врачом анестезиологом-реаниматологом в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных отдела неонатальной и детской хирургии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ "НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Удостоверения о сдаче кандидатских минимумов выданы в 2024 году: по основной дисциплине «педиатрия» в ФГБУ "НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, по иностранному языку (английский) и «истории и философии науки» в ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель

Дегтярева Анна Владимировна – доктор медицинский наук, профессор, заведующая отделом педиатрии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность исследования

Неонатальная гипераммониемия (ГА) — это состояние, характеризующееся повышенным содержанием аммиака в крови новорожденного, которое может стать жизнеугрожающим или привести к необратимому поражению центральной нервной системы. Неонатальная гипераммониемия является следствием некоторых наследственных болезней обмена (НБО) или возникает на фоне тяжелой перинатальной патологии и носит транзиторный характер. Успехи, достигнутые на современном этапе развития перинатальной медицины, прежде всего в снижении неонатальной смертности, формируют новые задачи для неонатологов и педиатров. В настоящее время представляет интерес не только снижение смертности у детей с тяжелой перинатальной патологией, но и снижение поражений центральной нервной системы, в том числе токсико-метаболического характера. Изучение роли неонатальной гипераммониемии в развитии отдаленных неврологических исходов у детей раннего возраста представляется безусловно необходимым и своевременным. Детальное описание клинко-лабораторных параметров у детей с неонатальной формой манифестации НБО является крайне актуальным и необходимым шагом к повышению эффективности ранней диагностики заболеваний из данной группы. В настоящее время опубликовано мало работ, посвященных изучению причин развития транзиторной гипераммониемии у новорожденных, неврологических исходов у детей, перенесших данное состояние в

неонатальном периоде, а также работ, посвященных выявлению ранних клинико-лабораторных показателей при различных НБО с неонатальной формой манифестации. Вместе с тем отсутствие унифицированных алгоритмов приводит к несвоевременной диагностике и лечению.

На сегодняшний день частота развития неонатальной ГА неизвестна. Суммарная частота НБО по данным различных источников составляет 1:1000–1:2500 новорожденных, что определяет высокую значимость исследования уровня аммиака в крови у новорожденных, как одного из ранних маркеров данной группы заболеваний. Существенная доля НБО представлена генетически детерминированными моногенными заболеваниями. В настоящее время известно более 1000 различных форм НБО, а с каждым годом численность врожденных метаболических нарушений растет из-за открытия новых вариантов мутаций в генах. НБО с неонатальной формой манифестации зачастую носят фульминантный характер с молниеносным развитием метаболического криза и высокой частотой летальных исходов, что определяет высокую важность диагностики заболеваний на основании ранних клинико-лабораторных проявлений до момента развития метаболической декомпенсации.

Клинические признаки ГА у новорожденных носят неспецифичный характер. Вместе с тем, нередко отмечается прогрессивное нарастание патологической симптоматики вплоть до комы, синдрома полиорганной недостаточности и летального исхода. Ранняя диагностика неонатальной ГА имеет исключительное важное значение, поскольку эффективность лечения напрямую зависит от возраста и сроков постановки диагноза.

Таким образом, ранняя диагностика заболеваний, ассоциированных с развитием неонатальной ГА является крайне важной и актуальной проблемой, решение которой позволит своевременно поставить диагноз, начать лечение, улучшить прогноз и определить необходимость дополнительных исследований для пациента и его семьи.

**Связь с планом научных работ Федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

Диссертационная работа Соколовой Е.В. выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Конкретное личное участие автора в получении научных результатов

Автор лично принимал непосредственное участие в организации и проведении лечебно-диагностических мероприятий, сформулировал цель, задачи, дизайн исследования и этапы выполнения работы, осуществлял сбор первичных клинико-лабораторных данных, проводил обработку, анализ, интерпретацию и обсуждение полученных результатов. Исследователем проведен ретроспективный анализ медицинской документации и проспективное исследование согласно намеченному плану обследования и динамического наблюдения за детьми. Автор лично принимал участие в обследовании и лечении детей, проспективно включенных в настоящее исследование.

Степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатами проведенных исследований.

Степень научной новизны

Впервые проведена комплексная оценка спектра патологических состояний, ассоциированных с развитием транзиторной ГА у новорожденных. Установлено, что транзиторная ГА в большинстве случаев является полиэтиологическим состоянием, развивающимся на фоне тяжелой перинатальной патологии. Выявлены ранее не описанные перинатальные факторы, ассоциированные с развитием ГА.

Определена частота развития ГА среди доношенных новорожденных с перенесенной среднетяжелой и тяжелой асфиксией. Проведена оценка взаимосвязи между наличием гипераммониемии и степенью гипоксически-ишемической энцефалопатии вследствие перенесенной асфиксии. Научно обосновано, что у детей, родившихся в состоянии асфиксии при развитии ГА отмечался более тяжелый неврологический дефицит на момент первичного осмотра по сравнению с группой контроля, а при изучении отдаленных неврологических исходов установлено, что у детей с перенесенной неонатальной ГА чаще развивались признаки мануальной диспраксии и задержка развития экспрессивной речи.

У детей с неонатальной формой манифестации НБО, ассоциированных с ГА определены критерии ранней дифференциальной диагностики между основными группами заболеваний, основанные на анализе ключевых клинико-лабораторных проявлений в момент манифестации. Вместе с тем выявлено, что при развитии метаболического криза клинико-лабораторные проявления заболевания имеют неспецифичный характер и соответствуют течению синдрома полиорганной недостаточности.

Выявлены и научно обоснованы различия между клиническими проявлениями и исходами при неонатальной и более поздними формами манифестации НБО из группы нарушений цикла мочевины (недостаточность орнитин-транскарбамилазы).

Теоретическая и практическая значимость

Определены наиболее часто встречающиеся факторы, ассоциированные с развитием транзиторной ГА у доношенных и недоношенных новорожденных, в том числе ранее не описанные.

Методом статистического анализа номинальных данных с использованием хи- квадрата Пирсона и точного критерия Фишера определена значимость влияния ГА на неврологический статус ребенка в неонатальном периоде и выявлены неблагоприятные отдалённые неврологические исходы у детей с перенесенной транзиторной ГА.

Определены ранние клиничко-лабораторные проявления основных групп НБО, сопровождающихся ГА при неонатальной форме манифестации.

На основании полученных данных оптимизирован алгоритм ранней дифференциальной диагностики заболеваний, ассоциированных с ГА у новорожденных, а также разработана и внедрена в клиническую практику тактика ведения детей с неонатальной ГА.

Подготовлены методические рекомендации по диагностике и ведению новорожденных детей с гипераммониемией различной этиологии для практикующих врачей.

Внедрение полученных результатов исследования в практику

Результаты научно-исследовательской работы внедрены в клиническую работу Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУ Республики Дагестан «Республиканский перинатальный центр им. Омарова С.-М.А.».

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

Основные положения диссертационной работы Е.В. Соколовой отражены в 6 публикациях, в том числе:

1. 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. Клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения митохондриальной ДНК.// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т.62, №5. - С. 55–62.
2. Дегтярева А. В., Киртбая А.Р., **Соколова Е. В.**, Балашова Е.Н., Ионов О.В., Высоких М. Ю., Никитина И. В., Зубков В. В. Неонатальная гипераммониемия – транзиторное состояние или маркер наследственных болезней обмена веществ? // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2018. - Т. 7. № 1. С. 96–102.
3. Дегтярева А. В., **Соколова Е. В.**, Захарова Е. Ю., Исаева М. Х., Высоких М. Ю., Иванец Т. Ю., Дегтярев Д. Н. Гипераммониемия в практике неонатолога. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т.65. №6. С. 98–107.
4. 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. Клинико-генетическая характеристика 36 случаев недостаточности орнитинтранскарбомилазы.// Медицинская генетика. – 2023. – Т.22. №3. С. 10–23.
5. **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. Ассоциация гипераммониемии с перинатальной асфиксией у новорожденных. // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2023. - Т.11. №1. С. 10–18.

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

Основные положения диссертации и результаты работы представлены и доложены на XIV, XV и XVI Всероссийских образовательных конгрессах «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва 2021, 2022, 2023), на II Всероссийском научно-образовательном конгрессе «Право на жизнь» (Москва 2023), IX Московском Городском Съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, 2023).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Рекомендации диссертации к защите с учётом научной зрелости соискателя

Диссертационная работа Соколовой Е.В. представляет большой интерес, как в научном плане, так и в практическом здравоохранении.

Положительная оценка диссертации, вытекающая из ее актуальности, достоверности полученных данных, обоснованных выводов и практических рекомендаций позволяют отметить теоретическую и практическую значимость исследования. Соколова Е.В. является исследователем, проявившим при выполнении работы самостоятельность, глубину теоретических знаний, творческий подход к решению поставленных задач.

Диссертационная работа соответствует специальностям 3.1.21 – педиатрия и полностью соответствует предъявляемым к кандидатским диссертациям требованиям.

Таким образом, диссертационная работа Е.В. Соколовой «Ранняя диагностика и тактика ведения новорожденных детей с гипераммониемией

различной этиологии» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Дегтяревой Анны Владимировны, содержащей оптимизированный алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией и тактику ведения детей с данным патологическим состоянием, что имеет существенное значение для педиатрии и неонатологии.

Диссертационная работа Соколовой Екатерины Владимировны «Ранняя диагностика и тактика ведения новорожденных детей с гипераммониемией различной этиологии» рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальностям 3.1.21 – педиатрия.

Заключение принято на заседании апробационной комиссии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 21 член апробационной комиссии. Результаты голосования: «за» - 21 чел., «против» - нет, «воздержались» - нет (протокол №3 от 28 мая 2024 г.).

Директор института неонатологии и педиатрии
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России
д.м.н., профессор

Зубков Виктор Васильевич

Подпись д.м.н., профессора Зубкова В.В. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова»
Минздрава России
к.м.н., доцент



Павлович Станислав Владиславович