

ОТЗЫВ

официального оппонента Бабенко Алины Юрьевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Иоффе Ирины Юрьевны "Дифференциальная диагностика и тактика лечения гипогонадотропного гипогонадизма у юношей", представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.1.19. Эндокринология

Актуальность темы диссертационного исследования

Научное исследование Иоффе И. Ю. посвящено решению важной для эндокринологов проблемы - дифференциальной диагностике синдрома задержки пубертата и тактике лечения гипогонадотропного гипогонадизма у юношей. Синдром задержки пубертата у юношей, встречающийся с частотой 2,5–9,8% в популяции, в настоящее время привлекает активный интерес исследователей всего мира. В первую очередь это обусловлено тем, что верификация гипогонадотропного гипогонадизма крайне затруднительна: в отечественной и зарубежной литературе ведутся споры о необходимости проведения стимуляционных тестов, информативности определения базальных уровней гормонов, при том, что крайне важно своевременно начать терапию заболевания. В связи с этим назрела необходимость нового подхода к диагностике, который позволит сформировать персонифицированный алгоритм ведения пациента, избежать ошибочного лечения и своевременно назначить необходимую терапию. Развитие вспомогательных репродуктивных технологий в современных условиях изменяет требования к терапии гипогонадотропного гипогонадизма. Все больше отечественных и зарубежных авторов высказываются в пользу



терапии гонадотропинами, последовательность применения и дозировки которых остаются дискуссионными. Данное исследование находится в ряду современных и актуальных работ на стыке эндокринологии и педиатрии.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые проведена оценка структуры гипогонадотропного гипогонадизма у юношей Санкт-Петербурга и Ленинградской области. На основании полученных комплексных данных при исследовании достаточно большой группы пациентов мужского пола с синдромом задержки пубертата создана прогностическая модель гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития.

В целом, оценивая научную новизну исследования Иоффе И. Ю., следует подчеркнуть его существенность, как комплексного анализа клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных пациентов мужского пола с синдромом задержки пубертата и результатов 12-месячной терапии.

Оценка практической значимости диссертации

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, проведенного Иоффе И. Ю., расширяют представления о диагностике и лечении гипогонадотропного гипогонадизма у юношей: новых возможностях обследования пациентов с использованием разработанного в ходе исследования способа, а также об эффективности и безопасности терапии гонадотропинами.

Рекомендации, разработанные диссертантом, могут использоваться в научной и практической деятельности врачей-эндокринологов амбулаторных и стационарных медицинских учреждений и быть внедренными в учебный процесс (в рамках дисциплин «эндокринология», «детская эндокринология»).

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечена достаточным количеством обследованных пациентов и корректной обработкой полученных результатов. Кроме того, о новизне и достоверности работы свидетельствуют 4 публикации автора по материалам работы, из них 3 в научных рецензируемых журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Результаты диссертационного исследования неоднократно были представлены на отечественных конгрессах и конференциях с международным участием.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, составлен дизайн исследования, изучены и проанализированы комплексные клинико-анамнестические, лабораторно-инструментальные данные результаты молекулярно-генетического тестирования пациентов, самостоятельно выполнена обработка полученных результатов. На основании сделанных выводов разработана математическая модель дифференциальной диагностики синдрома задержки пубертата у юношей.

Объем и структура работы

Диссертация Иоффе И. Ю. написана в традиционной форме и построена по общепринятому принципу. Работа изложена на 156 страницах машинописного текста, иллюстративный материал представлен 58 рисунками и 16 таблицами. Список литературы включает 173 источника, из них 33 отечественных и 140 зарубежных.

Во введении четко изложена актуальность и практический интерес изучаемой проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования.

В главе "Обзор литературы" автор подробно описывает состояние проблемы на современном этапе, анализируя подходы к дифференциальной диагностике и лечению гипогонадотропного гипогонадизма в разных исследованиях. Автором глубоко изучены научные и практические аспекты состояния вопроса с точки зрения последних данных об эффективности и безопасности применения гонадотропинов у пациентов мужского пола с гипогонадотропным гипогонадизмом. Обзор несколько перегружен базисными сведениями, но учитывая низкую распространенность изучаемой проблемы, это может быть оправдано.

В главе «Материалы и методы» раскрыто, что методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне сравнительного открытого ретроспективно-проспективного исследования, включающего в себя как аналитический, так и эмпирический методы: изучение литературных источников по данной проблеме, анализ анамнеза пациентов, наблюдение, сравнение, логический анализ. С целью получения необходимой информации использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы, а также адекватная статистическая обработка полученных результатов. Исследование спланировано корректно, в соответствии с поставленными задачами. В рамках диссертационного исследования обследовали (в том числе неоднократно, при необходимости) 56 юношей с целью дифференциальной диагностики синдрома задержки пубертата, 30 – с целью контроля информативности разработанного метода, 32 пациента с гипогонадотропным гипогонадизмом с целью изучения структуры заболевания, 14 – с целью оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии гонадотропинами. Исследование включало проведение тщательного сбора анамнеза, клинического, лабораторно-инструментального обследования с последующей комплексной оценкой полученных результатов. Объем клинического материала достаточный, выборка репрезентативна. Лабораторное и молекулярно-генетическое

исследование выполнено на современном методическом уровне, в соответствии с целью и задачами диссертационной работы. Полученные данные валидны и подвергнуты современной статистической обработке с использованием параметрических и непараметрических статистических методов, ROC-анализа.

В главах, посвященных результатам и обсуждению собственных данных, автором представлены, обсуждены и доказаны основные положения диссертационной работы. Проведен сравнительный анализ полученных результатов с данными отечественной и зарубежной литературы. В результате проведенного Иоффе И. Ю. исследования установлено, что наиболее чувствительными и специфичными маркерами гипогонадотропного гипогонадизма у юношей 13,5-17 лет являются высокорослость, крипторхизм, микрогенитализм и аносмия, а также уровни ЛГ $\leq 0,38$ МЕ/л, ФСГ $\leq 1,27$ МЕ/л, тестостерона $\leq 0,48$ нмоль/л, ингибина В ≤ 35 пг/мл, отношение ингибин В/АМГ $\leq 1,87$, ЛГ, стимулированного трипторелином, $\leq 8,62$ МЕ/л и тестостерона, стимулированного трехкратным введением хорионического гонадотропина, $\leq 5,84$ нмоль/л. Диссертантом выбраны наиболее чувствительные и специфичные, доступные для исследования в амбулаторных условиях базальные уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона, ингибина В. Для каждого показателя, основываясь на результатах собственного исследования и данных литературы, подобраны интервалы значений и начисляемые баллы. Определено, что результат балльной оценки уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона, ингибина В $\geq 55,07$ позволяет диагностировать гипогонадотропный гипогонадизм, $< 21,16$ – конституциональную задержку полового развития с высокой вероятностью. В случае суммы баллов $\geq 21,16$, но $< 55,07$ требуется расчет отношения ингибин В/АМГ и/или проведение стимуляционных тестов. Автор тщательно проанализировал эффективность и безопасность комбинированной терапии рекомбинантным ФСГ и хорионическим гонадотропином, установил, что при гипогонадотропном гипогонадизме у юношей в возрасте 14–17 лет она индуцирует половое

развитие, выявил дополнительные биохимические маркеры эффективности комбинированной терапии: уровни глобулина, связывающего половые гормоны, и отношения ингибин В/АМГ, АМГ/тестостерон, более раннее начало лечения, а также сравнительно более высокие исходные уровни тестостерона и ингибина В.

Выводы целиком и полностью основаны на результатах собственных исследований и логично вытекают из материалов диссертации. Таким образом, полученные результаты являются валидными, а выводы и положения, сформулированные в диссертации, достоверными. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Замечания и вопросы по диссертационному исследованию

Принципиальных замечаний нет, однако, по моему мнению, в обзоре литературы автор излишне подробно останавливался на вопросах анатомии мужской репродуктивной системы и физиологии пубертата.

При чтении работы возникли следующие вопросы:

1. Автором проведена оценка эффективности и безопасности 12-месячной комбинированной терапии гонадотропинами. Означает ли это, по мнению соискателя, что более длительное лечение сегодня не является обоснованным, так как повышает риск нежелательных явлений или не увеличивает вероятность фертильности в будущем?
2. Является ли предшествующее гонадотропинам лечение препаратами тестостерона фактором, снижающим вероятность фертильности в последующем?
3. Наблюдались ли различия в оценке эффективности терапии у пациентов с органическим (приобретенным) гипогонадотропным гипогонадизмом в структуре множественной недостаточности гормонов

аденогипофиза и генетическим/идиопатическим (врожденным) гипогонадотропным гипогонадизмом?

Заключение

Диссертационная работа Иоффе Ирины Юрьевны "Дифференциальная диагностика и тактика лечения гипогонадотропного гипогонадизма у юношей", представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.21. – педиатрия, 3.1.19. – эндокринология, является законченным научно-квалифицированным исследованием, соответствующим критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции, в котором на основании выполненных авторами исследований решена важная и актуальная для науки и практического здравоохранения задача, имеющая важное социально-экономическое значение - усовершенствование диагностики и формирование персонализированного подхода у пациентов детского возраста с гипогонадотропным гипогонадизмом, и ее автор Иоффе Ирина Юрьевна заслуживает присуждения искомой степени.

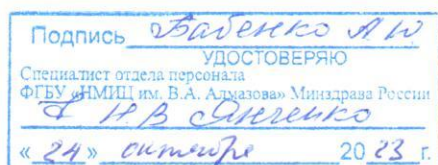
Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования



Бабенко Алина Юрьевна

(подпись)



197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, телефон: +7 (812) 702-37-16,
электронная почта: pr@almazovcentre.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора кафедры эндокринологии
Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России Бабенко Алины Юрьевны «заверяю».

Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор А.О. Недошивин

24.10.2023

