

ОТЗЫВ

официального оппонента Симаходского Анатолия Семеновича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой детских болезней с курсом неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» 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

Диссертация Иоффе И.Ю. посвящена диагностике и тактике лечения гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков-подростков. Актуальность работы Иоффе И.Ю. обусловлена важностью и, одновременно, сложностью дифференциальной диагностики синдрома задержки пубертата у юношей. Высокий уровень бесплодных браков в Санкт-Петербурге обязывает обратиться к формированию репродуктивного здоровья подростков. Особенно это касается мальчиков, так как формирование вторичных половых признаков недостаточно оцениваются педиатрами.

Это связано с тем, что функциональные тесты, предложенные для диагностики гипогонадотропного гипогонадизма, недостаточно стандартизированы; тесты с трипторелином требуют многократных венепункций, в связи с чем затруднительны в амбулаторных условиях, а тесты с хорионическим гонадотропином некоторые авторы считают малоинформативными. Что касается возможности диагностики



гипогонадотропного гипогонадизма по уровням гормонов в случайной пробе крови, ряд авторов считает этот метод недостоверным в связи с пульсирующим ритмом секреции гонадотропинов. Другие исследователи полагают, что значения всех исследуемых гормонов у пациента должны быть ниже или выше диагностических уровней для гипогонадотропного гипогонадизма или конституциональной задержки полового развития соответственно, и это является недостатком, потому что при несоблюдении данного условия в отношении хотя бы одного показателя дифференциальная диагностика становится затруднительной.

Важность данного диссертационного исследования состоит также в том, что автором проанализирована эффективность и безопасность комбинированной терапии гонадотропинами, начинающейся с введения рекомбинантного ФСГ. Заместительная терапия гипогонадотропного гипогонадизма до последнего времени представляла собой применение препаратов тестостерона, позволяющих добиться развития вторичных половых признаков и маскулинизации. Между тем, развитие вспомогательных репродуктивных технологий и современные условия диктуют новые требования к терапии гипогонадотропного гипогонадизма: необходимо не только формирование мужского фенотипа, но и создание условий для сперматогенеза. Одна из самых развитых в России систем охраны репродуктивного здоровья детей и подростков Санкт-Петербурга требует обоснованного алгоритма наблюдения и лечения юношей, страдающих исследуемой патологией. С этой задачей может справиться комбинированная терапия препаратами гонадотропинов.

Таким образом, изучение методов дифференциальной диагностики и лечения гипогонадотропного гипогонадизма у юношей представляет собой актуальную задачу, а тема исследования представляет интерес как с научной, так и с практической точки зрения.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В рамках диссертационного исследования Иоффе И.Ю. впервые в отечественной и зарубежной практике разработан метод балльной оценки лабораторных показателей для дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития у юношей. На основании разработанной математической модели предложен новый алгоритм дифференциальной диагностики синдрома задержки пубертата у мальчиков 13.5–17 лет, который позволяет диагностировать гипогонадотропный гипогонадизм и конституциональную задержку полового развития у амбулаторных пациентов, выявляя тех немногих, кому требуется дополнительное обследование в условиях стационара.

Одной из первых в России Иоффе И.Ю. оценила эффективность и безопасность раннего применения препаратов рекомбинантного ФСГ в комбинации с хорионическим гонадотропином в отношении индукции полового созревания у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом.

Практическая и теоретическая значимость

Практическая ценность полученных в исследовании данных, позволили автору разработать математическую модель дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития в амбулаторных условиях путем оценки базальных уровней гормонов, без необходимости проведения стимуляционных тестов и госпитализации пациента. Соискателем предложен достаточно простой и доступный врачам всех специальностей онлайн-калькулятор для диагностики гипогонадотропного гипогонадизма.

Кроме того, автором установлено, что комбинированная терапия (в течение 12 месяцев) препаратами рекомбинантного ФСГ и хорионического гонадотропина у юношей в возрасте 14–17 лет с гипогонадотропным гипогонадизмом способствует увеличению размеров тестикул, достижению пубертатных уровней тестостерона, ингибина В и антимюллера гормона, что косвенно свидетельствует о становлении будущей фертильной функции.

Следует отметить, что результаты диссертации Иоффе И.Ю. обосновывают необходимость персонифицированного подхода к диагностике и лечению гипогонадотропного гипогонадизма.

Научная обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы и являются результатом применения различных информативных и надежных методов комплексного обследования пациентов, адекватного статистического анализа, что позволило решить сформулированные автором задачи и достичь поставленной цели работы. Исследование выполнено на достаточном количестве клинических наблюдений. Автором подробно изложен дизайн исследования. Работа выполнена на достаточно высоком методологическом уровне.

Автором применены современные методики статистической обработки данных, что позволило обосновать сделанные в работе выводы и сформулировать практические рекомендации. Достоверность полученных в ходе работы данных не вызывает сомнения.

Полученные выводы и положения, выносимые на защиту, логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования. Результаты диссертационного исследования Иоффе И.Ю. не противоречат ранее опубликованным результатам как отечественных, так и зарубежных авторов и при этом расширяют их. Основные результаты

исследования были представлены на российских и международных конференциях, опубликованы в рецензируемых научных журналах.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Иоффе И.Ю. оформлена в соответствии с требованиями и изложена на 156 страницах машинописного текста, иллюстративный материал представлен 58 рисунками и 16 таблицами. Список литературы включает 173 источника (33 отечественных, 140 зарубежных).

В обзоре литературы подробно описаны имеющиеся на сегодняшний день научные данные по изучаемой теме. В работе суммированы и подробно изложены эпидемиологические, этиологические, диагностические и терапевтические данные о гипогонадотропном гипогонадизме у юношей.

В главе «Материалы и методы», четко представлен дизайн исследования, детально описаны использованные методы и протокол комбинированной терапии гонадотропинами. Для решения сформулированных задач наряду со стандартными лабораторными методами автором использованы современные методы молекулярно-генетической диагностики. Секвенирование нового поколения включало в себя анализ панелей «Гипопитуитаризм» и «Гипогонадотропный гипогонадизм».

В главах собственных результатов и обсуждении дана научная оценка приведенному исследованию. Представлен детальный анализ анамнестических, клинико-лабораторных характеристик пациентов с синдромом задержки пубертата и, дополнительно, результатов молекулярно-генетического исследования юношей с гипогонадотропным гипогонадизмом. Проведен сравнительный анализ групп пациентов: с множественной недостаточностью гормонов аденогипофиза, изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой полового развития, выявлены клинико-анамнестические и лабораторные признаки гипогонадотропного гипогонадизма с целью создания метода

балльной оценки последних. В результате, автором предложен онлайн-калькулятор, позволяющий проводить дифференциальную диагностику синдрома задержки пубертата в амбулаторных условиях.

Проведена оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии гонадотропинами гипогонадотропного гипогонадизма, начинающейся с введения рекомбинантного ФСГ. Установлены клинко-лабораторные предикторы и критерии успешного лечения, выявлены случаи заболевания, при которых терапию следует проводить с осторожностью.

Представлены интересные клинические примеры и подробное описание ключевых особенностей пациентов с множественной недостаточностью гормонов аденогипофиза, изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой полового развития.

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, из них 3 в отечественных научных рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК, в том числе 1 публикация, включенная в международную реферативную базу данных Скопус (Scopus).

Автореферат оформлен правильно, соответствует содержанию диссертационной работы и содержит все основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В плане дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. По каким соображениям в исследование не взяты дети, которые наблюдаются в СПб ГУЗ «Консультативно-диагностический центр «Ювента» (репродуктивное здоровье)»?
2. Автором подробно изложены сведения об этиологии гипогонадотропного гипогонадизма, а выявлены ли предрасполагающие факторы конституциональной задержки полового развития?

3. В одном из узловых разделов диссертации 3.1.6, стр. 76-91, который рассматривает выработку алгоритма диагностики нарушений полового развития подростков, отсутствуют указания на информативность выбранных признаков. Что послужило основанием к такому выбору ?

4. При достаточной убедительности и ценности работы удивляет отсутствие практически значимого методического руководства для практического здравоохранения и клинических рекомендаций по диагностике и лечению гонадотропного гипогонадизма ?.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ирины Юрьевны Иоффе «Дифференциальная диагностика и тактика лечения гипогонадотропного гипогонадизма у юношей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – педиатрия, 3.1.19. – эндокринология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований предложено решение важной научной задачи - дифференциальной диагностики синдрома задержки пубертата у юношей, изучение всесторонних аспектов гипогонадотропного гипогонадизма для усовершенствования персонализированного подхода к диагностике и лечению данного заболевания.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Ирины Юрьевны Иоффе соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно пп.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель, Ирина Юрьевна Иоффе,

заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия, 3.1.19. – Эндокринология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой детских

болезней с курсом неонатологии

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Минздрава России, профессор, д.м.н.



Симаходский А.С.

09.10.2023

Контактная информация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, телефон: +7 (812) 338-70-90, электронная почта: info@1spbgbmu.ru, адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.1spbgbmu.ru/ru>



Подпись руки заверяю: *Симаходского А.С.*
Специалист по кадрам
О.С. Померанцева
10.10.2023 г.