

СВЕДЕНИЯ О РЕЗУЛЬТАТАХ ЗАЩИТЫ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной **Иоффе Ириной Юрьевной** на тему:

«Дифференциальная диагностика и тактика лечения гипогонадотропного гипогонадизма у юношей» по специальностям: 3.1.21. Педиатрия; 3.1.19. Эндокринология. Защита состоялась 13 ноября 2023 года, протокол № 16.

Присутствовали: 19 членов диссертационного совета, из них 8 членов совета по специальности 3.1.21. Педиатрия и 3 члена совета по специальности 3.1.19. Эндокринология.

№ п/п	Ф.И.О.	Ученая степень	Шифр специальности в совете	Отрасль науки
1	ГУЗЕВА Валентина Ивановна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
2	НОВИК Геннадий Айзикович	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
3	САВЕНКОВА Надежда Дмитриевна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
4	ТЫРТОВА Людмила Викторовна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
5	ГУЗЕВА Виктория Валентиновна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
6	ГУЗЕВА Оксана Валентиновна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
7	ЖЕЛЕНИНА Людмила Александровна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
8	ЖИВОЛУПОВ Сергей Анатольевич	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
9	КОРНИЕНКО Елена Александровна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
10	КРУЧИНА Татьяна Кимовна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
11	ЛЕВИАШВИЛИ Жанна Гавриловна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
12	ПАЛЬЧИК Александр Бейнусович	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
13	РЕВНОВА Мария Олеговна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
14	СКРИПЧЕНКО Елена Юрьевна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
15	ФОМИНА Мария Юрьевна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
16	ЧУТКО Леонид Семенович	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
17	ВОРОХОБИНА Наталья Владимировна	Д.м.н.	3.1.19. Эндокринология	Медицинские науки

18	БАРАНОВ Виталий Леонидович	Д.м.н.	3.1.19. Эндокринология	Медицинские науки
19	ОДИН Виталий Иванович	Д.м.н.	3.1.19. Эндокринология	Медицинские науки

Заключение диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 13 ноября 2023 г. № 16

О присуждении Иоффе Ирине Юрьевне, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Дифференциальная диагностика и тактика лечения гипогонадотропного гипогонадизма у юношей» по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.1.19. Эндокринология принята к защите 26 июня 2023 года (протокол № 8) диссертационным советом 21.2.062.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2, тел. (812) 295-06-46, e-mail: spb@gpmu.ru, <http://www.gpmu.org/>, утвержденного приказом Минобрнауки России от 06 августа 2015 г. № 894/нк.

Соискатель Иоффе Ирина Юрьевна, 24 сентября 1989 года рождения.

В 2012 году с отличием окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

В 2021 году окончила заочную аспирантуру на кафедре детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальностям «Педиатрия» и «Эндокринология».

Работает в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности ассистента кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО.

Диссертация выполнена на кафедре детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители: **Желенина Людмила Александровна** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, профессор; **Скородок Юлия Леонидовна** - кандидат медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, доцент.

Официальные оппоненты:

Бабенко Алина Юрьевна - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии Института медицинского образования, профессор; НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики Научного центра международного уровня «Центр персонализированной медицины» (НЦМУ ЦПМ), заведующий

Симаходский Анатолий Семенович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней с курсом неонатологии, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном кандидатом медицинских наук, доцентом Сергеевым Юрием Степановичем, доцентом кафедры детских болезней, доктором медицинских наук, доцентом Арсентьевым Вадимом Геннадиевичем, заведующим кафедрой детских болезней, доктором медицинских наук, профессором Салуховым Владимиром Владимировичем, начальником кафедры терапии усовершенствования врачей №1, указала, что диссертация Иоффе Ирины Юрьевны «Дифференциальная диагностика и тактика лечения гипогонадотропного гипогонадизма у юношей» является законченной научно-квалификационной работой. Показано, что синдром задержки полового развития у мальчиков имеет гетерогенный характер, требующий различных диагностических и своевременных терапевтических подходов, направленных на обеспечение формирования полноценной фертильности взрослого. Автором предложено решение важной научной задачи – своевременному выявлению и адекватной коррекции нарушений полового созревания у мальчиков, что имеет большое медицинское и социальное значение. Выводы сформулированы автором работы четко. По своей

актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Иоффе И.Ю. заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.1.19. Эндокринология. Анализ диссертационной работы позволил сформулировать замечания, однако, не имеющих первостепенного значения.

1. В названии диссертации и его тексте автором используется термин «юноши». Однако, судя по возрасту исследованной выборки как по медиане (14,50), так и по 95 % доверительному интервалу (14,17 – 14,85) этот контингент следует отнести к подростковому, а не к юношескому этапу онтогенеза.

2. В тексте работы не все аббревиатуры при первом упоминании расшифрованы. Так, сокращение «ЛГ», впервые указанное на 4 стр. не имеет должного пояснения.

3. Практические рекомендации автора должным образом не конкретизированы и имеют несколько обезличенный расплывчатый характер. Считаем желательным представить отдельный алгоритм для участкового педиатра, поликлинического эндокринолога и врача специализированного стационара. Кто должен выявлять ЗПР, какой объем эндокринологического обследования можно провести в амбулаторных условиях, какие показания для госпитализации?

4. В списке литературы только около 20 % публикаций датированы последними 5 годами.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр детских болезней и терапии усовершенствования врачей №1 ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, протокол № 2 от 3 октября 2023 года).

Члены диссертационного совета, вводимые на разовую защиту по специальности 3.1.19. Эндокринология:

1. Доктор медицинских наук, профессор **Ворохобина Наталья Владимировна**, заведующая кафедрой эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова ФГБВОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

2. Доктор медицинских наук, профессор **Баранов Виталий Леонидович**, профессор кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова ФГБВОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

3. Доктор медицинских наук, профессор **Один Виталий Иванович**, профессор кафедры и клиники факультетской терапии имени С.П. Боткина ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ, все 5 работ по теме диссертации, из них 3 статьи – в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, одна из которых в журнале, индексируемом в международной базе Scopus; подана заявка на патент разработанного способа дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма. Пятая публикация опубликована во время прохождения процедуры к защите. В опубликованных работах показана важность своевременного установления гипогонадотропного гипогонадизма и преимущества терапии гонадотропинами, кроме того, описаны клинические случаи дифференциальной диагностики при помощи разработанного способа и примеры успешного лечения пациентов. Научные работы представлены в виде статей и тезисов съездов и конференций. Авторский вклад – более 80%. Объем научных публикаций составляет 19 страниц.

В публикациях соискателя в полной мере отражены наиболее существенные положения и выводы диссертационной работы.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Иоффе, И.Ю.** Дифференциальный диагноз синдрома задержки пубертата у юношей / И.Ю. Иоффе // Материалы всероссийского научного форума студентов и молодых ученых с международным участием «Студенческая наука-2017». СПб 2017; С.19.
2. Скородок, Ю.Л. Гонадотропины при гипогонадотропном гипогонадизме у юношей: перспективы лечения / Ю.Л. Скородок, **И.Ю. Иоффе**, И.Л. Никитина, Л.А Желенина // **Лечащий врач.** – 2018. – № 12. – С. 44. (ВАК)
3. Скородок, Ю.Л. Применение рекомбинантного ФСГ в комбинированной терапии у юношей с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом/ Ю.Л. Скородок., **И.Ю. Иоффе**, И.И. Нагорная, И. Л. Никитина// **Медицинский совет.** – 2018. – № 17. – С. 260–265. (ВАК, Scopus)
4. **Иоффе И.Ю.** Применение стимуляционных тестов для дифференциальной диагностики синдрома задержки пубертата у мальчиков. Как повысить специфичность метода? / И.Ю. Иоффе, Ю.Л. Скородок, Е.В. Плотникова, И.И. Нагорная, К.О. Наговицына, Л.А. Желенина // **Педиатр.** – 2022. – № 13(3) – С. 15-22. (ВАК)
5. Скородок Ю.Л. Применение гонадотропинов в лечении бесплодия у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом / Ю.Л. Скородок, И.И. Нагорная, **И.Ю. Иоффе**, А.Г. Ким // Тезисы XVII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и XII Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии», Москва, 2023. С. 53-54.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На диссертацию и автореферат поступили следующие отзывы:

1. Доктора медицинских наук, профессора **Малиевского Олега Артуровича**, профессора кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

2. Доктора медицинских наук, профессора **Петряйкиной Елены Ефимовны**, заведующей кафедрой эндокринологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; директор Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

3. Доктора медицинских наук, доцента **Овсянникова Дмитрия Юрьевича**, заведующего кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования России.

4. Кандидата медицинских наук, доцента **Чугунова Игоря Сергеевича**, заведующего детским отделением опухолей эндокринной системы, доцента кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

5. Кандидата медицинских наук **Козаренко Веры Геннадьевны**, заместителя главного врача по детству бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Нефтеюганская окружная клиническая больница имени В.И. Яцкив»

Все отзывы положительные, замечаний и вопросов нет.

Выбор официальных оппонентов обосновывается высоким уровнем их компетенции, научным вкладом в практическую деятельность и наличием публикаций по тематике диссертационного исследования, представленного к защите. Доктор медицинских наук, профессор **Симаходский Анатолий Семенович** является признанным авторитетным специалистом в области педиатрии, имеет публикации, близкие тематике диссертационной работы. Доктор медицинских наук, доцент **Бабенко Алина Юрьевна** является известным специалистом в области клинической эндокринологии. Ведущая организация – ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России является одним из ведущих научных и лечебных учреждений Российской Федерации, на базе её располагается старейшая в России кафедра детских болезней и кафедра военно-полевой терапии. Их сотрудники Арсентьев В.Г., Сергеев Ю.С., Салухов В.В. имеют значимое количество публикаций, соответствующих тематике диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

решена актуальная научно-практическая задача усовершенствования диагностики гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков-подростков;

описаны анамнестические и клинические особенности гипогонадотропного гипогонадизма;

выявлены наиболее чувствительные и специфичные лабораторные маркеры гипогонадотропного гипогонадизма и **разработан** метод балльной оценки лабораторных показателей для дифференциальной диагностики

гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития;

предложен новый алгоритм дифференциальной диагностики синдрома задержки пубертата у юношей 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;

доказана эффективность предложенного алгоритма дифференциальной диагностики;

установлены критерии эффективности и безопасности комбинированной терапии рекомбинантным ФСГ и хорионическим гонадотропином юношей 14–17 лет с гипогонадотропным гипогонадизмом.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

изучена структура гипогонадотропного гипогонадизма у юношей Санкт-Петербурга и Ленинградской области и **установлена** генетическая причина заболевания у 61,1% пациентов;

определено, 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, отношения 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;

выявлено, что комбинированная терапия рекомбинантным ФСГ и хорионическим гонадотропином при гипогонадотропном гипогонадизме у юношей в возрасте 14–17 лет индуцирует половое развитие, о чем свидетельствует увеличение объема тестикул и повышение уровня тестостерона до пубертатных, а также способствует достижению концентраций ингибина В и АМГ пубертатных значений, что может отражать созревание клеток Сертоли и становление сперматогенеза;

определено, что дополнительными биохимическими маркерами эффективности комбинированной терапии гонадотропинами являются уровни глобулина, связывающего половые гормоны, и отношения ингибин В/АМГ, АМГ/Т.

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

полученные результаты диссертационного исследования **внедрены** в практическую работу врачей-детских эндокринологов амбулаторного звена, эндокринологических отделений СПбГПМУ и ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса (Санкт-Петербург) и **используются** в учебном процессе на кафедре детских болезней им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

теория, на которой базируется проведенное исследование, построена на актуальных и современных данных и дополняет ранее опубликованные

отечественные и зарубежные литературные источники, посвященные синдрому задержки пубертата у юношей;

идея учитывает клиническую практику и обобщает полученный опыт предыдущих исследований;

дизайн исследования согласуется с современными критериями определения соответствия заявленной цели исследования;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Статистическую обработку данных производили с использованием программного пакета Microsoft Office Excel, MedCalc Software Ltd, IBM SPSS Statistics 23 и StatTech v. 2.8.8 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Для создания метода балльной оценки был **использован** метод линейной аппроксимации с последующим вычислением баллов с учетом нормализации для нивелирования искажений, вызываемых отсутствием одного из аналитических данных у изучаемых пациентов. Определяли наиболее доступные в амбулаторных условиях маркеры гипогонадотропного гипогонадизма, обладающие наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Для оценки диагностической значимости применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Для более удобного использования модели **предложен** онлайн-калькулятор;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по данной тематике;

установлены оригинальность и новизна в сравнении с имеющимися данными, представленными в открытых источниках по указанной тематике;

выявлено логическое соответствие положений, выводов и рекомендаций поставленным задачам и цели исследования;

установлено соответствие диссертационной работы паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия и паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология.

Личный вклад соискателя состоит в: разработке концепции, дизайна и плана работы диссертационного исследования, анализе зарубежных и отечественных источников научной литературы, формулировании цели и задач исследования, личном наблюдении за обследованными пациентами, осуществлении выборки участников исследования, участии во всех этапах обследования. Автору принадлежит ведущая роль в статистической обработке и анализе полученных данных, подготовке публикаций и выступлений по заданной тематике, разработке метода балльной оценки для дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития у юношей. Соискатель самостоятельно проводил, контролировал комбинированную терапию юношей с гипогонадотропным гипогонадизмом и оценивал ее эффективность и безопасность. Автором проведен анализ и сравнение полученных результатов с данными исследований отечественных и зарубежных авторов, сформулированы положения, выводы и практические рекомендации и написан текст диссертации. Суммарный личный вклад автора в проведенное исследование составляет более 80%.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Иоффе Ирина Юрьевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы в полном объеме и аргументировано.

На заседании 13 ноября 2023 г. диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи – улучшение диагностики и терапии гипогонадотропного гипогонадизма у юношей, имеющей большое значение для педиатрии, эндокринологии и практического здравоохранения, присудить Иоффе Ирине Юрьевне учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 8 докторов наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, 3 доктора наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, участвующих в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за - 19, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

13.11.2023 г.

Председатель
диссертационного совета 21.2.062.02
д.м.н., профессор

В.И. Гузева

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.0620
д.м.н., доцент

Л.В. ТЫРТОВА

