

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Болотовой Нины Викторовны, профессора кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Кокоревой Кристины Дмитриевны на тему «Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (ВИГГ) - редкое врожденное заболевание (1:4000-10 000), вызванное нарушением секреции или действия гонадотропин-рилизинг-гормона, проявляющееся нарушением полового созревания и бесплодием. Причиной заболевания могут быть мутации более чем 60 различных генов. Возможны как спорадические, так и семейные случаи. Заболевание наследуется по аутосомно-домinantному, аутосомно-рецессивному, X-сцепленному рецессивному типу и по типу олигогенизма. В 50% случаев гипогонадизм может сочетаться с гипоосмией или аносмиеей, что получило название синдрома Кальмана. ВИГГ характеризуется генетическим и клиническим полиморфизмом. Различные фенотипические проявления заболевания, от задержки пубертата до полных форм гипогонадизма, могут наблюдаться даже в одной семье при одном и том же молекулярно-генетическом дефекте. Гетерогенность клинической картины ВИГГ обусловлена различной молекулярно-генетической основой. Известно, что 80% случаев гипогонадотропногипогонадизма обусловлены мутацией в одном гене, 12% — мутациями в двух (дигенные нарушения) и 2,5% — мутациями в более чем двух генах (олигогенное наследование). В европейском консенсусе 2015 г. посвя-

щенному ВИГГ приведены данные о том, что олигогенный характер могут носить до 20% случаев заболевания.

Интересно, что при одинаковых генетических дефектах степень нарушения обоняния у пациентов с ВГГ может быть различной. Нарушение обонятельной функции не во всех случаях сопровождается изменениями обонятельных луковиц на МРТ головного мозга. Гипо- и аносмия могут наблюдаться у пациентов с интактными обонятельными луковицами. Причины развития аносмии или гипосмии при сохранных обонятельных луковицах у пациентов с синдромом Кальмана на данный момент неизвестны и требуют дальнейшего изучения. Достоверно оценить наличие нарушений обонятельной функции у пациентов с синдромом Кальмана возможно только методом ольфактометрии с помощью специальных наборов пахучих веществ.

К обсуждаемым проблемам ВИГГ относится заместительная гормональная терапия. До последнего времени она представляла собой применение препаратов тестостерона (Т), позволяющих добиться развития вторичных половых признаков и маскулинизации. Совершенствование репродуктивных технологий в современных условиях изменяет требования к терапии ГГ. В настоящее время необходимо не только формирование мужского фенотипа, но и создание условий для сперматогенеза. С этой целью могут быть использованы препараты тестостерона, гонадотропин-рилизинг-гормона, рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Оценка эффективности терапии гонадотропинами в качестве индукции пубертата у подростков является важной задачей эндокринологии.

Невысокая встречаемость ВИГГ диктует необходимость проведения подобных исследований, в связи с чем работа Кокоревой Кристины Дмитриевны актуальна, имеет высокую научную и практическую значимость,

Научная новизна исследования, полученных результатов и практических рекомендаций

Научная новизна представленной работы несомненна, так как в ней впервые представлены результаты клинико-гормонального и молекулярно-

генетического обследования 77 подростков с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом.

Автором впервые в России показана частота различных форм заболевания (полной, неполной, реверсивной) в структуре ВИГГ.

Впервые предложено использование терминов нерепродуктивный и ре-продуктивный фенотипы ВИГГ и определена встречаемость их компонентов.

Впервые в отечественном исследовании изучались гендерные особенности заболевания. Дано детальное описание клинико-гормональных и молекулярно-генетических характеристик 15 пациенток с ВИГГ, что позволило установить статистически значимое преобладание неполной формы заболевания среди девушек-подростков.

Впервые в России проведено ольфактометрическое обследование обоня-тельный функций психофизическим методом детям с ВИГГ, а также проведена оценка размеров их обонятельных луковиц в сравнении с размерами обонятельных луковиц здоровых детей .

Полученные автором данные и сформулированные практические рекомендации важны для формирования протоколов и алгоритмов диагностики и ведения пациентов с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом в детской практике.

Практическая и теоретическая значимость полученных результатов

Результаты диссертационной работы Кокоревой К.Д. имеют высокую значимость для практического здравоохранения: выявлены наиболее часто встречающиеся гены, приводящие к развитию заболевания, в российской когорте пациентов с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом. Оценка ассоциации фенотип-генотип позволила рекомендовать приоритетный метод диагностики у пациентов с ВИГГ и ихтиозом.

Проведение ольфактометрического исследования методом Sniffin' SticksTest и выявление ано- и гипосмий у пациентов, не предъявлявших ранее жалоб на нарушение обоняния, позволило рекомендовать данный метод для исследования обонятельной функции у всех детей с ВИГГ.

Прогрессия полового развития у 66,6% мальчиков с ВИГГ, достоверное повышение уровня тестостерона на фоне терапии гонадотропинами доказало эффективность данного метода инициации пубертата, что имеет большое значения для внедрения в рутинную практику.

Преобладание неполной формы заболевания среди девушек, а именно наличие телархе при полном отсутствии менархе в 15 лет или на фоне 1-2 эпизодов менструаций с дальнейшим формированием аменореи, обуславливает необходимость более пристального внимания детских эндокринологов и гинекологов к данной когорте пациенток.

Научная обоснованность и достоверность основных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

Структура представленной диссертации соответствует теме, цели и поставленным задачам. Достоверность и обоснованность научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций подтверждается репрезентативным объемом выборки пациентов, высоким методологическим уровнем, применением современных статистических методов обработки информации, грамотной интерпретацией результатов исследования. Цель и задачи исследования автором четко сформулированы, решены в ходе выполнения работы. По теме диссертационной работы имеется 15 работ, Из них- в иностранных журналах – 4; в отечественных – 11. В журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, опубликовано 6 работ. Выводы и практические рекомендации диссертации полностью соответствуют цели и задачам исследования, содержат новые достоверные научные данные. Практические рекомендации информативны, содержат конкретные предложения.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Кокоревой К.Д. составлена по традиционному плану и изложена на 126 страницах машинописного текста включает в себя следующие разделы: введение, литературный обзор «последних» публикаций по теме диссертации, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Список литературы содержит 161 источник, из которых 16 отечественных и 145 зарубежных. Текст иллюстрирован 30 рисунками и 21 таблицей.

Введение содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, указана степень научной разработанности темы, вытекающие из этого цель и задачи исследования, основные научные результаты, теоретическая и практическая значимость работы, личный вклад автора.

Литературный обзор опирается на результаты недавно проведенных исследований, в основном зарубежных. Обзор написан литературным языком, читается легко.

В главе материалы и методы четко описан дизайн исследования, подробно описаны материалы и методы. Статистическая обработка данных выполнена с использованием соответствующих методов, интерпретация полученных результатов корректна, что позволило логично сформулировать выводы и практические рекомендации.

В главе 3.1-3.4 представлена клиническая характеристика пациентов, показан клинический полиморфизм репродуктивной и нерепродуктивной формы ВИГГ у детей. Полученные данные проиллюстрированы пятью клиническими примерами, демонстрирующими развитие неполной формы гипогонадизма, реверсивное течение гипогонадотропного гипогонадизма у мальчика на терапии препаратами тестостерона. Клинические случаи гипогонадизма у двух братьев с ихтиозом. Подробно обсужден молекулярно-генетический полиморфизм ВИГГ у детей, описаны патогенные и вероятно патогенные замены.

В главе 3.5 подробно изложена информация, дающая представление об обонятельной функции и размерах обонятельных луковиц пациентов с ВИГГ. Детям проводилось ольфактометрическое исследование и показано, что результаты ольфактометрического теста не совпали с самостоятельной оценкой обоняния у 20,4% детей. Даны результаты МРТ о состояния обонятельных луковиц у детей с различными вариантами ВИГГ.

В главе 3.6 обсуждаются результаты инициация пубертата препарата ми гонадотропинов у мальчиков с ВИГГ. Показано, что на фоне комбинированной терапии гонадотропинами удалось добиться выраженной андрогенизации у большинства мальчиков. Также был сделан вывод, что необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных молекулярно-генетической и клинической гетерогенности ВИГГ с участием большего количества пациентов, применением различных методов диагностики молекулярно-генетических нарушений и сравнением различных режимов терапии гонадотропинами у мальчиков.

В обсуждении результатов исследования автор проводит детальный анализ собственных данных, включая ссылки на значительное число литературных источников, представляет новизну и практическую значимость выполненного исследования.

Заключение отражает полученные результаты, ставит новые вопросы и показывает пути к их разрешению. Практические рекомендации и выводы диссертации закономерно завершают научное исследование и полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Кокоревой К.Д. соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность изучаемой темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты, выводы и практические рекомендации.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата диссертации не имеется. Содержание диссертационной работы соответствует научной специальности 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки).

Во время изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Ваше исследование показало, что отсутствуют корреляции между размерами обонятельных луковиц и тяжестью ВИГГ. Размеры луковиц у пациентов с полными и неполными формами так же были сопоставимы. Означает ли это, что в рутинной практике проведение МРТ с целью оценки ольфакторного аппарата нецелесообразно?
2. Вы справедливо считаете, что необходимо проведение дальнейших исследований в области лечения ВГГ, которые позволили бы сравнить эффективность различных режимов терапии. Какова возможность широкого использования гонадотропных препаратов в практическом здравоохранении?

Заключение

Диссертационная работа Кокоревой Кристины Дмитриевны на тему: «Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), является завершенной научно-квалификационной работой. В ней решена актуальная задача, касающаяся трудности диагностики ВИГГ, его клинического и молекулярно-генетического полиморфизма, применения наиболее эффективной тактики лечения, что имеет важное значение для практического здравоохранения. По своей актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Кокоревой Кристины Дмитриевны соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно пунктам 9-14 «Положение о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции поста-

новлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 26.05.2020 г. №751, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539, от 26.09.2022 г. №1690), а ее автор, Кокорева Кристина Дмитриевна, достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.08-педиатрия),
профессор. Профессор кафедры пропедевтики
детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Заслуженный врач РФ



Болотова Н. В.

«20» ноября 2023 г.

Подпись профессора кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Н.В. Болотовой удостоверяю

Ученый секретарь ученого совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент

Липатова Татьяна Евгеньевна

«20» ноября 2023г



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования „Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского“
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112 +7(8452)27-33-70; +7(8452)49-33-03; meduniv@sgmu.ru