

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора

ФГБУ «НМИЦ здоровья детей»

Минздрава России

д.м.н.

Е.В. Антонова

«13» Ноябрь 2023



ОТЗЫВ

ведущей организации

федерального государственного автономного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

на диссертационную работу Кокоревой Кристины Дмитриевны

«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) является орфанным заболеванием, которое имеет несколько форм: синдром Кальмана – сочетание нарушений репродуктивной системы с дефектами обоняния и нормосмический гипогонадизм, при котором у пациентов отмечается нормосmia. По международным данным сочетание гипогонадизма с гипо- или аносмией, т.е. синдром Кальмана, встречается с частотой 1 на 48000 новорожденных: 1 на 30000 среди мальчиков и 1 на 125000 среди девочек, что объясняет сохраняющиеся трудности в диагностике и лечении данного заболевания. В последние 10 лет зарубежными авторами предложено объединять ряд симптомов и состояний при данном заболевании в репродуктивный и нерепродуктивный фенотипы. Репродуктивный фенотип представляет собой крипторхизм, микропению, гипоспадию и/или сочетание этих состояний. К компонентам нерепродуктивного фенотипа относят тугоухость, чаще двустороннюю, снижение зрения вплоть до слепоты, расщелину губы и неба, врожденные пороки развития почек, верхних и нижних

конечностей, зубов и др. Данных о встречаемости репродуктивного и нерепродуктивного фенотипов в российской популяции подростков с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом ранее представлено не было.

В настоящее время с развитием врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма связывают изменения нуклеотидной последовательности в более чем 60 генах. По всему миру ведутся популяционные исследования, посвященные диагностике генов, вариантные нуклеотидные замены в которых наиболее часто выявляются у пациентов с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом, а также оценке ассоциации между результатами молекулярно-генетического исследования и клиническими составляющими заболевания. Установление ассоциации генотип-фенотип необходимо для персонализации подходов к ведению пациентов с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом. Подобных работ с участием российской когорты подростков с ВИГГ крайне мало.

В рутинной практике обонятельную функцию у пациентов с ВИГГ оценивают, исходя из жалоб пациента на нарушение обоняния. Однако известно, что субъективная оценка обоняния часто не совпадает с результатами ольфактометрических исследований. Отечественных данных об оценке обонятельной функции с помощью психофизических ольфактометрических тестов у пациентов с ВИГГ не представлено, так же как и не проводилось исследований по оценке корреляции между размерами обонятельных луковиц и обонятельной функцией в данной когорте пациентов.

Обсуждается вопрос назначения препаратов гонадотропинов мальчикам с ВИГГ с целью инициации пубертата. Предполагается, что такая терапия может позволить улучшить fertильный прогноз пациентов. Наиболее объективная оценка эффективности данной терапии возможна только во взрослом возрасте и отражена в частоте зачатий. В детской практике с этой целью применяются «суррогатные» критерии, такие как объем яичек, уровни ингибина В и АМГ.

Отечественные исследования эффективности препаратов ХГЧ и рекомбинантного ФСГ с целью инициации пубертата у подростков с ВИГГ представлены единичными клиническими случаями.

Все вышеизложенное определяет научную и практическую актуальность работы.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Впервые определены наиболее распространенные в российской популяции гены, вариантные замены в которых обуславливают развитие врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма.

Установлена частота полной, неполной и реверсивной форм заболевания. Установлена частота таких компонентов репродуктивного фенотипа, как крипторхизм, микропения и гипоспадия, и таких составляющих нерепродуктивного фенотипа, как тугоухость, врожденные пороки сердечно-сосудистой системы, дефекты средней линии, ихтиоз, пороки развития почек, конечностей, зубов, CHARGE синдрома и др.

Приведены результаты комплексного клинико-гормонального, инструментального и молекулярно-генетического обследования когорты девочек с врожденным изолированным гипогонадизмом ($n=15$). Установлено, что среди девочек частота неполных форм заболевания встречается статистически значимо чаще, чем среди мальчиков. В данной работе впервые в России в когорте девочек с ВИГГ были исследованы базальные уровни АМГ и ингибина В.

Предложен приоритетный способ молекулярно-генетической диагностики микроделеционного синдрома у пациентов с ВИГГ и ихтиозом.

Впервые в России у подростков с ВИГГ проведена оценка обонятельной функции психофизическим методом с применением наборов пахучих веществ Sniffin' Sticks Test. Впервые в России в когорте подростков с ВИГГ оценивались размеры обонятельных луковиц, а также изучалась корреляция между размерами луковиц и обонятельной функцией.

Впервые проведена оценка динамики объема яичек и уровней тестостерона, АМГ, ингибина В на фоне инициации пубертата препаратами гонадотропинов у мальчиков с полными формами врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма.

Значимость результатов исследования для дальнейшего развития отрасли

Изучена молекулярно-генетическая структура врожденных форм гипогонадотропного гипогонадизма и выявлены наиболее часто встречающиеся в российской когорте пациентов с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом гены, изменение нуклеотидных последовательностей в которых ассоциированы с развитием заболевания.

У пациентов с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом и ихтиозом детальная оценка фенотипических особенностей позволила рекомендовать приоритетные методы генетической диагностики, а именно хромосомный микроматричный анализ и полногеномное секвенирование с неглубоким покрытием, для выявления протяженных делеций X-хромосомы. У части пациентов установлена ассоциация между протяженностью делеции и спектром сопутствующих клинических нарушений.

Выявление ано- и гипосмии с помощью ольфактометрического исследования методом Sniffin' Sticks Test у пациентов, не предъявлявших ранее жалоб на нарушение обоняния, позволило рекомендовать данный метод для исследования обонятельной функции у всех детей с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом, включая тех, кто субъективно оценивал собственную обонятельную функцию как нормальную.

Прогрессия полового развития у 66,6% мальчиков с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом (95% ДИ [38,3; 88,2%]) и достоверное повышение уровня тестостерона на фоне терапии гонадотропинами позволили рекомендовать данный метод инициации пубертата для внедрения в рутинную практику.

Таким образом, данное исследование имеет высокую научную и практическую значимость.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

С учетом научной и практической значимости данная диссертационная работа может послужить основой для дальнейших фундаментальных и клинических исследований по указанной тематике на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и других научно-исследовательских организаций.

Полученные данные о клиническом спектре сопутствующих врожденному изолированному гипогонадотропному гипогонадизму состояний, а также знание о более высокой встречаемости неполной формы заболевания среди девочек позволяют диагностировать заболевание вовремя и своевременно инициировать терапию.

По результатам работы выявлено, что наиболее частым дефектом обонятельных луковиц у российских подростков с ВИГГ является двустороннее снижение их размеров. Данные результаты должны лечь в основу дальнейших исследований по оценке основных операционных характеристик, таких как чувствительность и специфичность, данного состояния при ВИГГ, что потенциально позволит рассматривать двустороннюю гипоплазию обонятельных луковиц в качестве еще одного компонента нерепродуктивного фенотипа заболевания.

Результаты этапа работы, посвященного индукции пубертата гонадотропинами у мальчиков с полными формами ВИГГ ($n=15$), должны стать основной для дальнейших исследований по сравнению эффективности различных режимов андроген-стимулирующей терапии. Подобные исследования призваны дать ответ на вопросы оптимального возраста начала терапии, необходимой комбинации препаратов, доз, кратности инъекций,

длительности терапии, потенциального ухудшения ответа на терапию у пациентов, получающих ранее инъекции препаратов тестостерона и т.д.

Результаты, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, применяются сотрудниками Института детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, а также могут быть рекомендованы для использования в работе других учреждений, оказывающим медицинскую помощь пациентам детского возраста с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом.

Полученные результаты возможно рекомендовать к внедрению в педагогическую деятельность на кафедрах медицинских ВУЗов: как при обучении ординаторов-детских эндокринологов, так и в циклах повышения квалификации врачей-детских эндокринологов.

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

Достоверность изложенных в настоящем исследовании научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждена включением достаточной по объему выборки пациентов ($n=77$), которая кратно превышает количество пациентов в аналогичных зарубежных трудах, проведением комплексного клинико-лабораторного, инструментального и молекулярно-генетического обследования, тщательным анализом данных литературы, включая «последние» исследования от 2023 года, согласованностью полученных результатов с известными отечественными и зарубежными данными; применением необходимых методов статистической обработки полученных данных.

Автором четко сформулированы цель и задачи исследования, которые решены при выполнении работы. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, соответствуют поставленным задачам, аргументированы, следуют и не противоречат представленным результатам исследования.

По теме диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ, из них работ в иностранных журналах – 4; в отечественных – 11; включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций – 6. Результаты исследования представлены и обсуждены на российских и зарубежных конгрессах и конференциях.

Содержание работы и выносимые на защиту результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки). Объем и структура диссертации соответствует всем требованиям, предъявляемым к исследованиям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

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

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата и диссертации не имеется.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кокоревой Кристины Дмитриевны на тему «Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача по выявлению клинических составляющих и молекулярно-генетической основы врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма в детской практике. По своей актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Кокоревой Кристины Дмитриевны на тему «Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология

(медицинские науки), соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пунктам 9-14 «Положение о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), а ее автор, Кокорева Кристина Дмитриевна, достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Кокоревой К.Д. обсужден и утвержден на совместном заседании проблемных комиссий по специальностям «Педиатрия», «Детская хирургия», сотрудников Медико-генетического центра», протокол № 64 от 09.11.2023 г.

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ детской хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Яцык Сергей Павлович

Даю согласие на обработку моих персональных данных

«10» ноября 2023г

Подпись доктора медицинских наук, профессора Яцыка С.П. заверяю

Ученый секретарь

ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России

д.м.н. профессор РАН

И.В. Винярская

Контактная информация:

Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Телефон: +7 (495) 967-14-20

e-mail: director@nczd.ru

Web-сайт: <https://nczd.ru/>