ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Райгородской Надежды Юрьевны на тему: «Становление репродуктивной системы и прогноз фертильности мальчиков с врожденной патологией полового развития», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям
14.01.08 – педиатрия, 14.01.19 – детская хирургия

Репродуктивное здоровье мальчиков с врожденной патологией полового развития (ВППР) является приоритетной междисциплинарной проблемой. Актуальность изучения полового развития мальчиков с ВППР обусловлена высоким риском развития бесплодия, недостаточной информацией о причинах и механизмах развития инфертильности. Установлена высокая частота нарушений сперматогенеза среди пациентов, оперированных по поводу крипторхизма и гипоспадии. Однако данные исследования не отслеживают развитие органов репродуктивной системы и становление их функции. Проведение сперматологического исследования в подростковом возрасте ограничено физиологическими, психологическими и этическими аспектами. Нормативные показатели спермограммы для подростков отсутствуют. В связи с этим, изучение полового развития и становления репродуктивной функции мальчиков с ВППР на этапах мини-пубертата и пубертата является чрезвычайно актуальным. Раннее выявление и специализированная диагностика патологии репродуктивной системы необходимы для проведения своевременного хирургического лечения, разработки способов профилактики инфертильности, реабилитации пациентов с ВППР.

Целью представленной диссертационной работы явилось разработать систему междисциплинарного наблюдения пациентов с врожденной патологией полового развития, направленную на раннее выявление патологии репродуктивной системы и прогноз фертильности.

Работа Райгородской Н.Ю. открывает новые возможности для оценки состояния репродуктивной системы мальчиков. Впервые проведена проспективная оценка полового развития мальчиков, оперированных по поводу крипторхизма и гипоспадии. Установлена зависимость клинико-гормональных показателей от уровня задержки яичка при крипторхизме и от тяжести гипоспадии. Изучено влияние оперативного лечения и гормональной терапии на формирование репродуктивного потенциала мальчиков с крипторхизмом.

Определены клинико-гормональные показатели, характеризующие репродуктивный потенциал мальчиков с крипторхизмом и гипоспадией. Разработан способ прогнозирования фертильности в период полового развития.

Одной из новых и перспективных задач, реализованных в данной работе, явилась оценка мини-пубертата у мальчиков с ВППР. Становление репродуктивной системы во многом зависит от уровня гонадотропинов и половых гормонов в этот период. Гормональное обследование мальчиков в возрасте 1 – 3 месяцев после рождения, имеет решающее значение для ранней дифференциальной диагностики и выбора тактики хирургического лечения, делает возможным прогнозирование пубертата, будущей фертильности.

Работа представляет несомненную ценность для практического здравоохранения. Автором предложены алгоритмы ведения пациентов с крипторхизмом и гипоспадией, позволяющие дифференцировать лечебную тактику в зависимости от формы заболевания и результатов гормонального обследования. Определен характер влияния возраста и вида проводимого оперативного лечения, гормональной терапии на формирование репродуктивного потенциала. Разработана математическая модель, позволяющая рассчитать вероятность фертильности пациента в период полового развития.

Таким образом, Н.Ю. Райгородской удалось разработать и внедрить в практическую работу новый перспективный подход к ведению пациентов с врожденной патологией репродуктивной системы. В диссертационной работе предложена система междисциплинарного динамического наблюдения пациентов с крипторхизмом, гипоспадией и нарушением формирования пола с учетом физиологической активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в периоды мини-пубертата и пубертата, направленная на раннее выявление патологии половой системы, прогнозирование фертильности и, в конечном итоге, на улучшение репродуктивного здоровья мальчиков.

Автореферат диссертации написан по традиционному плану и содержит подробный дизайн проведенного исследования, методы лабораторной и инструментальной диагностики, научные положения и основные результаты проведенного исследования. Выводы логично вытекают из полученных результатов, соответствуют поставленным задачам. Работа апробирована на всероссийском и международном уровне в сообществах детских эндокринологов и детских хирургов-урологов. По теме диссертации опубликовано 14 статей в ВАК рецензируемых журналах, 4 работы в цитируемых зарубежных изданиях.

Таким образом, диссертация Райгородской Надежды Юрьевны «Становление репродуктивной системы и прогноз фертильности мальчиков с врожденной патологией полового развития» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой решена проблема систематизированного ведения пациентов с врожденной патологией полового развития и прогнозирования фертильности. Работа имеет научное и практическое значение для педиатрии и детской хирургии, соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08. – Педиатрия, 14.01.19 – Детская хирургия.

Заведующий отделением детской хирургии ГБУЗ МО
«Московский областной научно- исследовательский»
клинический институт им. М.Ф.Владимирского»,
главный внештатный детский хирург
МЗ Московской области
доктор медицинских наук, профессор А.Е.Машков

8.09.2015

129110, г.Москва, ул.Щепкина 61/2
корпус 1, тел. 4956816854
E-mail: malexe@yandex.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.Е.Машкова заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского
кандидат медицинских наук Д.А.Куликов

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Райгородской Надежды Юрьевны на тему: «Становление репродуктивной системы и прогноз фертильности мальчиков с врожденной патологией полового развития», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия, 14.01.19 – детская хирургия

Актуальность представленного диссертационного исследования Надежды Юрьевны Райгородской определяется концепцией непрерывного междисциплинарного сопровождения пациентов мужского пола с врожденной патологией полового развития с периода новорожденности до окончания пубертата. Раннее выявление и коррекция имеющихся врождённых нарушений полового развития, последующее наблюдение и своевременная коррекция гипогонадизма и задержки полового развития позволит улучшить прогноз фертильности и социальной адаптации таких пациентов.

Практическая значимость работы определяется её результатами. Прежде всего, это определение региональных референсных значений репродуктивных гормонов у здоровых мальчиков в период мини-пубертата и в период истинного пубертата а также морфометрических референсныех значений для объёма гонад и полового члена.

Создание оригинального алгоритма ведения пациентов с крипторхизмом и гипоспадией в период минипубертата, позволяет дифференцировать лечебную тактику в зависимости от формы заболевания и результатов гормонального обследования. Клиническое и гормональное обследование пациентов с ВППР в период полового развития позволило выявить репродуктивные нарушения, определить репродуктивный потенциал мальчиков с крипторхизмом и гипоспадией, сформировать группы риска пациентов, угрожаемых по развитию бесплодия. Результаты импульсно-волновой допплеромерии гонад у подростков крипторхизмом позволяют по-иному взглянуть на результаты оперативного лечения крипторхизма. Исследование функциональных возможностей клеток Сертоли в норме и при патологии формирования гонадостата, представленное автором чрезвычайно важно для прогноза последующей репродукции. Длительность наблюдения за пациентами позволила автору не только проследить становление гонадостата у мальчиков с периода новорожденности до юношеского периода но и создать логистическую регрессионную модель вероятности фертильности в зависимости от уровня ингибина Б.

Таким образом, в результате проведенного исследования получены новые данные о становлении и развитии репродуктивной системы мальчиков с ВППР от периода новорожденности до юношеского периода. На основании выше изложенного можно сделать заключение, что диссертация Надежды

Юрьевны Райгородской на тему: «Становление репродуктивной системы и прогноз фертильности мальчиков с врожденной патологией полового развития» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема – диагностика патологии репродуктивной системы и профилактика инфертильности у мальчиков с врожденной патологией полового развития, имеющая медицинское и социально-экономическое значение. По своей актуальности, степени научной новизны и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Надежды Юрьевны Райгородской полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия и 14.01.19 – детская хирургия.

Заведующая кафедрой педиатрии №2
ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ
Е.Н. Сибилева
«08» сентября 2015 г.
163000, г.Архангельск, проспект Троицкий, 51
тел.: (8182)28-57-91, E-mail: sibilena@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук профессора Е.Н. Сибилевой заверяю:
Учёный секретарь Учёного совета ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, город Архангельск, кандидат медицинских наук доцент Гернет И.Н.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Райгородской Надежды Юрьевны на тему: «Становление репродуктивной системы и прогноз фертильности мальчиков с врожденной патологией полового развития», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия, 14.01.19 – детская хирургия

Диссертационное исследование Райгородской Надежды Юрьевны посвящено оценке постнатального развития и функционального созревания репродуктивной системы мальчиков с врожденной патологией полового развития (ВППР). Актуальность выбранной темы не вызывает сомнений и обусловлена значительной распространенностью и социальной значимостью данной проблемы. Наиболее распространенной ВППР является крипторхизм- 1% среди доношенных новорожденных мальчиков. Гипоспадия встречается у 0,4% новорожденных. Частота нарушений формирования пола составляет 1 на 5000 новорожденных. Установлен высокий процент бесплодия среди пациентов, оперированных по поводу крипторхизма и гипоспадии в детском возрасте. Предметом научных обсуждений является поиск причин и способов профилактики инфертильности. В настоящее время не разработаны единые рекомендации по ведению мальчиков с «парциальными» формами ВППР – крипторхизмом и гипоспадией. Недостаточно информации о функциональном созревании половых желез и становлении репродуктивной системы мальчиков с ВППР в периоды мини-пубертата и пубертата.

В работе Райгородской Н.Ю. на основании клинического и гормонального мониторинга полового созревания проведена оценка репродуктивного потенциала мальчиков с крипторхизмом, гипоспадией и нарушением формирования пола, что является актуальным и важным в решении вопросов профилактики инфертильности, улучшения репродуктивного здоровья.

Основной целью диссертационного исследования явилась разработка системы междисциплинарного наблюдения пациентов с ВППР, направленной

на раннее выявление патологии репродуктивной системы и прогноз фертильности. Тщательное планирование работы, современность и информативность применяемых методов позволили автору получить принципиально новые научные результаты.

В результате исследования определены региональные референсные значения для объема гонад, длины полового члена и показателей репродуктивных гормонов для здоровых детей и мальчиков с ВППР в период мини-пубертата и пубертата. Проведена оценка мини-пубертата у детей с крипторхизмом, гипоспадией, нарушением формирования пола. Определена роль гормональных исследований для дифференциальной диагностики НФП в период мини-пубертата. Функциональная оценка гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у мальчиков с крипторхизмом в первые месяцы жизни позволила выделить группу детей, угрожаемых по развитию репродуктивных нарушений. Следующим этапом работы явилось изучение полового созревания мальчиков, оперированных по поводу крипторхизма и гипоспадии, оценка пубертата у детей с нарушением формирования пола. На основании проспективного обследования мальчиков в период пубертата верифицирована патология органов репродуктивной системы, проанализировано функциональное состояние половых желез. В результате исследования определена структура патологии полового развития, включающая гипогонадотропый гипогонадизм у 18,5% мальчиков с крипторхизмом, гипергонадотропный гипогонадизм у 7% мальчиков с крипторхизмом, а также изолированное нарушение функции клеток Сертоли у 30% мальчиков с крипторхизмом и у 50% мальчиков со средними и проксимальными формами гипоспадии. На основания изучения клинико-гормональных показателей полового развития, был составлен прогноз фертильности мальчиков с врожденной патологией репродуктивной системы. Изучено влияние факторов проводимого лечения: возраста операции, вида операции и назначения хорионического гонадотропина на формирование репродуктивного потенциала мальчиков с ВППР. Разработана статистическая модель, позволяющая рассчитать вероятность фертильности пациента, на ос-

новании концентрации ингибина Б в сыворотке крови в период полового развития.

Таким образом, на основании проведенного исследования определен новый систематизированный подход к ведению пациентов с ВППР, позволяющий оценить состояние репродуктивной системы в детском возрасте, прогнозировать репродуктивную функцию и верифицировать патологию репродуктивной системы до завершения функционального созревания половых желез.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Работа выполнена на достаточном клиническом материале, проведено обследование 210 пациентов с врожденной патологией полового развития и 340 здоровых мальчиков. Группы пациентов тщательно подобраны в соответствии с дизайном исследования. Автор использует современные методы лабораторной и инструментальной диагностики.

Основные результаты диссертационного исследования представлены автором в опубликованных работах, 14 из которых – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 4 статьи – в рецензируемых зарубежных изданиях.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику, о чем свидетельствуют алгоритмы динамического наблюдения и лечения пациентов с крипторхизмом и гипоспадией, практические рекомендации, разработанные автором и представленные в автореферате. Подготовлены и внедрены методические пособия для практического здравоохранения. Результаты работы и опыт её внедрения многократно доложены и обсуждены на всероссийских и международных конгрессах и съездах.

В целом, диссертационное исследование Райгородской Надежды Юрьевны содержит принципиально новый подход к диагностике и наблюдению пациентов с врожденной патологией полового развития, позволяющий верифицировать патологию репродуктивной системы в детском возрасте, прогнозировать фертильность. Диссертация Н.Ю.Райгородской является научно-квалификационной работой, которая направлена на решение социально значимой проблемы педиатрии – улучшение репродуктивного здоровья мальчи-

ков. Работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Надежда Юрьевна Райгородская заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – Педиатрия и 14.01.19 – Детская хирургия.

Заведующий кафедрой эндокринологии
педиатрического факультета ГБОУ ВПО
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет» им. Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения РФ,
доктор медицинских наук, профессор: М.Ф.Логачев
117997, г. Москва
ул. Островитянова, д.1
тел. 495 9370121

Подпись доктора медицинских наук, профессора М.Ф.Логачева заверяю.
Ученый секретарь ГБОУ ВПО РНИМУ
им. Н.И.Пирогова Минздрава России
доктор биологических наук, профессор А.Г.Максина

4.09.2015.