

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Хамошиной Марины Борисовны на диссертационную работу Эбзиевой Зухры Хуссейевны на тему «Дифференцированный подход к ведению женщин в постменопаузе с нарушением сна», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования. Проблема сохранения и приумножения здоровья женщин зрелого возраста в настоящее время не теряет своей остроты, приобретая все новые грани. Во многом это обусловлено глобальностью процесса постарения населения, и Россия не исключение – по числу пожилых людей она сегодня занимает 46 место в мире. Коэффициент старения наших соотечественников к 1 января 2019 года составлял 21,5% (для сравнения, в США - 22,0%). По данным официальной статистики (Росстат, 2020), средний возраст россиянки в 2019 году достиг 42,12 года, а женщины старше 50 лет в 2018 году составляли 39,6% от числа всех жителей страны. С учетом цели вхождения России в клуб стран с продолжительностью жизни населения 80+ лет охрана здоровья и улучшение качества жизни женщин в постменопаузе остается крайне важным разделом работы врача акушера-гинеколога.

Согласно демографическим прогнозам, к 2030 году рубеж менопаузы перешагнут более 1,2 млрд женщин. Качество жизни большинства из них после этого будет значительно снижено, в том числе вследствие разных проявлений климактерического синдрома (Костромина А.А. и соавт., 2017; Gomez-Santos C. et al., 2016), и прежде всего - вазомоторных и психоэмоциональных расстройств, самых частых показаний к назначению менопаузальной гормонотерапии - МГТ (Балан В.Е., Ипастова И.Д., 2019). Однако не менее распространенными из спектра нарушений этой группы, прежде всего в ранней постменопаузе, являются расстройства сна (El Khoudary S.R. et al., 2019), во многом и определяющие снижение качества жизни женщин.

Нарушения сна могут быть обусловлены как непосредственно возрастными расстройствами механизмов функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, так и дисрегуляцией психоэмоциональных и поведенческих реакций в постменопаузе (Shaver J.L., Woods N.F., 2015). Подтверждением их значимости служит формулировка одного из показаний к МГТ в действующих клинических рекомендациях «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» (2016) - «...вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна».

Понимание того факта, что краеугольным камнем проблемы менопаузальных расстройств является реакция центральной нервной системы на развитие эстрогенного дефицита, объясняет внимание исследователей к проблеме нарушений сна в постменопаузе (Mitchell E.S., Woods N.F., 2011; Smith R.L. et al., 2015; El Khoudary S.R. et al., 2019). Низкое качество сна у женщин, многие из которых продолжают работать и социально активны, может существенно нарушать их когнитивные функции (Nachul H. et.al., 2015), снижая работоспособность и усугубляя обусловленный дефицитом эстрогенов индивидуальный риск развития депрессивных расстройств и сердечно-сосудистых событий (Сухих Г.Т. и соавт., 2014; Gomez-Santos C. et al., 2016).

В последние десятилетия в научной литературе появились единичные работы, посвященные изучению патогенетической роли орексиновой нейропептидной системы гипоталамуса в развитии нарушений сна у женщин в постменопаузе (Ohno K., Sakurai T., 2008; El-Sedeek M.Sh., Korish A.A. et al., 2010; N.E. Rance, 2013). Проведенное исследование, имеющее целью оценить функциональную активность нейронов KNDy и орексиновой нейропептидной системы, а также их роль в патогенезе климактерического синдрома и нарушений сна у женщин в ранней постменопаузе для теоретического обоснования новых диагностических и терапевтических подходов к ведению пациенток, дополняет этот список. Оно, безусловно, является актуальным, открывает большие перспективы для дальнейшего научного поиска, и представляет как теоретический, так и определенный практический интерес.

Обоснованность и достоверность полученных результатов. Объем и дизайн исследования представляются достаточными и адекватными для получения достоверных результатов. В исследование вошли 97 женщин, в том числе исследуемую группу составили 67 пациенток 45-60 лет с вазомоторными симптомами в ранней постменопаузе (стадии +1b и +1c по STRAW+10), контрольную группу - 30 женщин репродуктивного возраста (стадия -4 по STRAW+10). Исследуемая группа на основании наличия (n=42) или отсутствия (n=25) нарушений сна путем блоковой рандомизации была стратифицирована на основную подгруппу и подгруппу сравнения. Продолжительность наблюдения на фоне МГТ составляла 12 недель. Однако при ознакомлении с текстом работы остается неясным, имели ли нарушения сна женщины, сформировавшие группу контроля, что представляется важным.

Комплекс методов, примененных в ходе исследования, наряду со стандартными общеклиническими, включал анкетирование с целью оценки субъективных характеристик сна, оценку по госпитальной шкале тревог и депрессий (была использована лишь для выявления критериев исключения, но в методологии исследования подробно описана), оценку климактерических симптомов по шкале Грина, инструментальные (маммография, ультразвуковое исследование) и лабораторные (цитологическое исследование, определение сывороточных уровней ФСГ, эстрогена, тестостерона, андростендиона, а также концентраций кинспептина, нейрокина В, орексина А в сыворотке крови в динамике до начала МГТ и после ее окончания).

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации не вызывает сомнений. Статистическая обработка массива полученных данных предусматривала расчет отношения шансов, исследование корреляционных взаимосвязей и ROC-анализ. Однако вынуждена отметить, что в автореферате описание методов статистической обработки данных отсутствует в принципе, в диссертации оно занимает всего двадцать строк, и половина из них посвящены логистической регрессии, которая в изложении результатов вообще не фигурирует.

Научная новизна. Научная новизна диссертационного исследования бесспорна. Автором разработана оригинальная научная идея, существенно обогащающая современную концепцию персонификации ведения пациенток с вазомоторными расстройствами в ранней постменопаузе с учетом наличия у них нарушений сна. Уточнены сведения о встречаемости нарушений сна у пациенток по обращаемости, обоснована их взаимосвязь с частотой и тяжестью климактерических расстройств, наблюдаемых в ранней постменопаузе. Получены приоритетные данные о факторах риска формирования нарушений сна, к которым автор относит тяжелое течение климактерического синдрома (OR= 5,13) и курение (OR= 2,39).

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных диагностических методов, включая исследование уровней нейропептидов (орексина А, кисспептина, нейрокинина В). Рассчитаны пороговые значения орексина А и нейрокинина В, ассоциированные с кратным увеличением риска нарушений сна и вазомоторных симптомов у женщин в ранней постменопаузе. Показана возможность их использования в качестве диагностических маркеров нарушений сна у пациенток изучаемой когорты. Получены доказательства того, что уровень нейрокинина В является предиктором тяжести течения климактерического синдрома в ранней постменопаузе.

Получены принципиально новые данные о возможностях системной МГТ путем трансдермального введения эстрадиола гемигидрата и интравагинального использования микронизированного прогестерона в коррекции нарушений сна у пациенток с вазомоторными расстройствами в ранней постменопаузе. Доказана ее клиническая эффективность для приливов и ночной потливости, а также лабораторно подтвержден эффект в отношении снижения активности орексиновой нейропептидной системы гипоталамуса. В определенной степени работу можно назвать уникальной.

Теоретическая и практическая значимость. В диссертационном исследовании значительно расширены представления о патогенезе

вазомоторных расстройств и нарушений сна у женщин в ранней постменопаузе. Полученные автором результаты, свидетельствующие о повышении активности основных регуляторных нейропептидных систем головного мозга в прямой зависимости от выраженности вазомоторных и психоэмоциональных расстройств, представляют фундаментальный и практический интерес, поскольку открывают манящие своей doskonaльностью перспективы познания особенностей дисфункции взаимозависимых механизмов терморегуляции и циркадных ритмов в организме женщины в период климактерия и принципиальных возможностей ее коррекции и управления этими процессами.

Представляет теоретическую ценность и приоритетно высказанная автором гипотеза о целесообразности дифференцированного выбора тактики ведения пациенток изучаемой когорты, которая была весьма убедительно подтверждена, несмотря на в принципе малую выборку и довольно непродолжительный период наблюдения, не позволяющие по умолчанию сделать глобально значимые выводы. Однако результативность исследования в плане обозначения приоритетности направления научного поиска несомненна.

Практическому здравоохранению предложена эффективная дозозависимая схема персонифицированной гормонотерапии менопаузальных расстройств в зависимости от наличия нарушений сна. Разработаны конкретные и воспроизводимые в реальной жизни практические рекомендации, свидетельствующие о прикладном значении полученных автором результатов.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации. Работа изложена на 114 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов, двух глав, в которых автор излагает результаты собственных исследований, главы, посвященной их обсуждению, выводов и практических рекомендаций. Текст диссертации адекватно

иллюстрирован 13 рисунками и 29 таблицами. Список литературы содержит 108 источников, в том числе 20 - на русском, 88 - на иностранных языках.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования. Изложены научная новизна, практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы, личный вклад автора. Не могу не высказать замечание о значительных отклонениях от ГОСТа и бросающейся в глаза небрежности, допущенной при оформлении рукописи. Недопустимые пробелы между абзацами, несоблюдение требуемых полей и отступов, не указанные в ГОСТе подразделы, неправильное оформление заголовков глав и таблиц, стилистические и орфографические ошибки царствуют и в диссертации, и в автореферате и вызывают ментальное противоречие при ознакомлении с работой ввиду ее несомненной фундаментальной и прикладной ценности. Во введении полностью отсутствует раздел теоретической значимости работы, однако представлено описание структуры и объема диссертации, которое должно быть только в автореферате.

В обзоре литературы приведен детальный анализ отечественных и зарубежных работ по проблеме патогенеза климактерического синдрома и описание представлений о соответствующей роли гипоталамических нейропептидов. Изложены современные представления об МГТ, раскрыты перспективы негормональной лекарственной терапии нарушений сна.

В главе Материалы и методы исследования представлены критерии включения и исключения пациенток в исследование, добротны описаны методы обследования, включающие общеклинические, лабораторные, инструментальные и специальные, рассмотренные выше. Как уже было упомянуто, методы статистической обработки данных, при всей их состоятельности, изложены не в полном объеме.

В главах описания результатов собственных исследований дана качественная клиническая характеристика пациенток исследуемых групп, подробно проанализирована взаимосвязь климактерических симптомов и нарушений сна, определены факторы риска нарушений сна у женщин

изучаемой когорты, проведен детальный анализ взаимосвязей и особенностей активности орексина А, кисспептина, нейрокинина В в сравниваемых подгруппах. Следует отметить аналитический характер изложения автором полученных результатов и качественную их иллюстрацию.

Отдельной главой представлены результаты эффективности терапии нарушений сна и климактерических симптомов эстрадиолом гемигидратом в форме трансдермального геля в сочетании с микронизированным прогестероном вагинально у женщин основной группы. Дана ее оценка после 12 недель лечения, с анализом менопаузальных симптомов по шкале Грина и субъективных характеристик сна в динамике, которая проводилась в зависимости от уровня нейропептидов в сыворотке крови. Показаны дозозависимое влияние МГТ трансдермальным эстрадиолом на чувство онемения и дрожь в теле, приливы жара, ночную потливость и достоверное улучшение основных характеристик сна на фоне проводимой терапии, со значимым снижением сывороточных концентраций орексина А и кисспептина.

В главе Обсуждение дан подробный анализ полученных результатов, в сопоставлении с данными других исследователей. Ознакомление с этой главой подтверждает сложившееся впечатление об авторе как о сформировавшемся ученом-исследователе и клиницисте, способном к научному поиску и решению актуальных научных задач.

Диссертационная работа имеет внутреннее единство и отражает личный вклад соискателя. Рукопись завершается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют ее цели, задачам и содержанию. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют представленным результатам исследования, научно обоснованы и содержат признаки новизны. Результаты проведенного исследования полноценно отражены в 6 авторских публикациях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Тот неожиданный для меня факт, что содержание автореферата не в полной мере соответствует содержанию диссертации и оставляет за рамками

подробное изложение первой половины третьей главы, раскрывающей обоснование первых двух выводов и первое положение, не умаляет научного и критериального значения работы и не является принципиальным замечанием в рамках официального оппонирования этой неординарной диссертации.

В качестве научной дискуссии хочется задать соискателю четыре интересующих меня вопроса:

1) Почему в Вашем исследовании в качестве параметра изучения взаимосвязи эстрогенного дефицита и нарушений сна у женщин в ранней постменопаузе был выбран сывороточный уровень эстрона, а не эстрадиола?

2) Согласно полученным Вами данным, можно предположить, что андрогены не оказывают влияния на нарушения сна в постменопаузе. Согласны ли Вы в принципе с таким предположением, даже если считаете, что на основании результатов Вашей работы его делать рано или некорректно?

3) Почему в качестве параметра исследования взаимосвязи механизмов контроля сна и дисфункции гипоталамо-гипофизарной оси у женщин Вас ничем не привлек пролактин?

4) Продолжительность наблюдения в рамках проведенного Вами исследования составила 12 недель, а доза эстрадиола гемигидрата в исследуемой группе не превышала 1,5 мг. А что дальше? Каковы, на Ваш взгляд, особенности и перспективы длительной терапии эстрадиолом в изучаемой когорте, и какую дозу Вы считаете принципиально подходящей для продолжительной МГТ у пациенток с исходно тяжелыми вазомоторными симптомами в сочетании с расстройствами сна?

Заключение. Диссертационная работа Эбзиевой Зухры Хусейевны «Дифференцированный подход к ведению женщин в постменопаузе с нарушением сна» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой предложено новое оригинальное решение научной задачи - повышение эффективности коррекции проявлений климактерических расстройств и улучшение качества жизни женщин в постменопаузе, - актуальной для акушерства и гинекологии.

подробное изложение первой половины третьей главы, раскрывающей обоснование первых двух выводов и первое положение, не умаляет научного и критериального значения работы и в рамках официального оппонирования этой неординарной диссертации не является принципиальным замечанием. Их нет.

В то же время в качестве научной дискуссии хочется задать соискателю четыре интересующих меня вопроса:

1) Почему в Вашем исследовании в качестве параметра изучения взаимосвязи эстрогенного дефицита и нарушений сна у женщин в ранней постменопаузе был выбран сывороточный уровень эстрона, а не эстрадиола?

2) Согласно полученным Вами данным, можно предположить, что андрогены не оказывают влияния на нарушения сна в постменопаузе. Согласны ли Вы в принципе с таким предположением, даже если считаете, что на основании результатов Вашей работы его делать рано или некорректно?

3) Почему в качестве параметра исследования взаимосвязи механизмов контроля сна и дисфункции гипоталамо-гипофизарной оси у женщин Вас ничем не привлек пролактин?

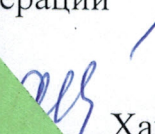
4) Продолжительность наблюдения в рамках проведенного Вами исследования составила 12 недель, а доза эстрадиола гемигидрата в исследуемой группе не превышала 1,5 мг. А что дальше? Каковы, на Ваш взгляд, особенности и перспективы длительной терапии эстрадиолом в изучаемой когорте, и какую дозу Вы считаете принципиально подходящей для продолжительной МГТ у пациенток с исходно тяжелыми вазомоторными симптомами в сочетании с расстройствами сна?

Заключение. Диссертационная работа Эбзиевой Зухры Хусейевны «Дифференцированный подход к ведению женщин в постменопаузе с нарушением сна» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой предложено новое оригинальное решение научной задачи - повышение эффективности коррекции проявлений климактерических расстройств и улучшение качества жизни женщин в постменопаузе, - актуальной для акушерства и гинекологии.

Диссертационная работа Эбзиевой Зухры Хусейевны полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 сентября 2016г. №335, от 02 августа 2016г. №748, от 01 октября 2018г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сама диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства,
гинекологии и репродуктивной медицины
ФНМО Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов» Министерства науки
и высшего образования Российской Федерации
доктор медицинских наук
акушерство и гинекология
профессор


Хамошина Марина Борисовна

117198, ул. Миклухо-Маклая
+7 (495) 434-70-27
mbax999@yandex.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Хамошиной М.Б. заверяю:

Первый проректор –
проректор по научной работе
Российского университета дружбы народов,
доктор философских наук
профессор


Кирабаев Нур Серикович

«27» апреля 2016