

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Хамошиной Марины Борисовны на диссертацию Гусева Дмитрия Вадимовича «Клинико-патогенетические аспекты функциональной гипоталамической аменореи», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования. В настоящее время проблема репродуктивного здоровья женщин России далека от окончательного решения и с каждым годом приобретает все новые грани. Наряду с существенным снижением численности потенциальных матерей, на фоне низкого уровня соматического здоровья и высокой распространенности гинекологических заболеваний в популяции молодых женщин существенно меняются структура и характер болезней половой системы, патогенез которых выходит за рамки привычных стереотипов. Действующие сегодня клинические протоколы уже возводят в ранг обязательных консультации пациенток по вопросам образа жизни, реализацию мер по нормализации веса и обмена веществ, профилактике infertility, нарушений в менопаузе и остеопороза. В реальном времени меняется медицинская терминология, что влечет за собой смену терапевтической парадигмы, требующей четкого обоснования для внедрения измененных научных представлений в рутинную клиническую практику.

Аменорея традиционно воспринимается как сигнал выраженного неблагополучия женского организма. Фактически это маркер коллапса репродуктивной системы, как правило, возникающего на фоне выраженных эндокринных и метаболических нарушений. Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) патогенетически представляет собой последствия некоего дистресса, который реализуется по репродуктивной оси. Принято считать, что стрессовым триггером могут служить психоэмоциональные, физические перегрузки, снижение массы тела. Однако в настоящее время в патогенезе этого заболевания слишком много белых пятен, а имеющиеся сведения весьма разноречивы, чтобы четко классифицировать

пациенток и стандартизировать их ведение с перспективой успеха терапии. Психоэмоциональный стресс может приводить к подавлению функциональной активности репродуктивной системы разными путями, в том числе посредством снижения уровня ксипептина, а может быть патогенетически связан с имеющимися исходно психологическими или поведенческими расстройствами пациентки или даже психическими заболеваниями, включая расстройства пищевого поведения. Физические нагрузки могут быть экстремальными, например, у спортсменок, а могут быть внешне обычными, но для конкретной больной чрезмерными, либо иметь для нее патогенетически значимую эмоциональную окраску. Масса тела пациентки может находиться в пределах значений, которые принято считать нормой, однако при уменьшении доли жировой ткани скорость ее снижения может быть воспринята организмом как значительный метаболический стресс, требующий компенсаторно-приспособительных изменений.

Жировая ткань и костная ткань представляют собой репродуктивно значимые системы, нормальное функционирование которых предусмотрено генетически закодированной программой успешного деторождения. Между тем аспекты жирового обмена и костного метаболизма у пациенток с ФГА, привлечение внимания отечественных и зарубежных исследователей в последние десятилетия, все еще раскрыты весьма фрагментарно. Представляют особый интерес механизмы взаимного влияния регуляции метаболизма жировой и костной ткани у женщин со сниженным уровнем эстрогенов в репродуктивном возрасте, а также их генетическая подоплека.

При ФГА часто имеет место дефицит массы тела и недостаточность лептина, играющего важную роль в регуляции многих звеньев репродуктивной системы, в том числе активности ксипептинэргических нейронов. По данным исследований последних лет, распространенность дефицита массы тела среди подростков и молодых женщин достигает 15-20%, у половины из них имеются расстройства менструации, в том числе аменорея. Именно в этой когорте особенно важны инструменты скрининга и прогноза успеха терапии,

направленной на восстановление менструальной функции, позволяющие в перспективе разрабатывать персонафицированные программы прегравидарной подготовки.

Еще одним аспектом персонафикации тактики ведения гинекологических больных является оценка клинической значимости генов-кандидатов, что сегодня, в эру генетического паспорта, становится востребованной реальностью.

Исходя из всего вышесказанного, диссертационное исследование, имеющее целью обоснование дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток, страдающих ФГА, с учетом их эндокринно-метаболического, нейромедиаторного, психического статуса и генетических особенностей, представляет как прикладной, так и фундаментальный интерес и, безусловно, является актуальным и своевременным.

Обоснованность и достоверность полученных результатов. Цель исследования сформулирована четко и по существу, полноценно раскрыта в поставленных автором задачах. Дизайн исследования предусматривал анализ массива данных 223 женщин 18-35 лет, в том числе 133 пациенток с ФГА, стратифицированных по уровню гонадотропинов, и 100 женщин с регулярным ритмом менструаций, из которых 44 пациентки имели с момента менархе дефицит массы тела.

Методы исследования, использованные в работе, современны, адекватны поставленным задачам и высоко информативны. Следует подчеркнуть выбор инструментов статистического анализа и прогноза, который позволил автору полно и убедительно ответить на поставленные вопросы.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации не вызывает сомнений. Однако считаю необходимым заметить, что в автореферате должно описание методов статистической обработки данных в соответствующем его разделе отсутствует, равно как и критерии постановки диагноза ФГА.

Научная новизна диссертационной работы очевидна. Получены данные, дополняющие сведения о распространенности ФГА и ее клинико-анамнестических особенностях. Автором сформулирована концепция патогенеза заболевания в контексте взаимосвязи энергетического дефицита, психических и/или поведенческих нарушений и дефицита костной массы. Показано, что маркерами энергетического дефицита служат снижение доли жировой ткани и уровня лептина в сыворотке крови, а в механизмах потери костной ткани у пациенток изучаемой когорты играет важную роль не только гипозэстрогения, но и дефицит макронутриентов. Дополнены современные представления о роли киспептина, адреналина, норадреналина, серотонина и лептина в регуляции функции женской репродуктивной системы, развитии нейромедиаторных нарушений.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс диагностических методов, включая генетическое секвенирование. Предложен новый метод оценки функциональных возможностей гипоталамо-гипофизарной оси и восстановления ритма менструаций с использованием кломифен-цитрата в режиме «down-step». Определены предикторы и разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать восстановление ритма менструаций с вероятностью 83,5%, выявлена зависимость успеха терапии от исходного уровня киспептина и особенностей генотипа пациентки (полиморфизм гена *LNB* по локусу rs3752213).

Теоретическая и практическая значимость. В диссертационной работе значительно расширены и углублены существующие представления о клинических особенностях и патогенезе ФГА. Научно обоснована необходимость дифференцированного выбора тактики и междисциплинарного подхода к ведению пациенток изучаемой когорты. Показана целесообразность применения у больных с ФГА ряда нестандартных диагностических методик (остеоденситометрия, уровни лептина, киспептина, генетическое секвенирование), а также психиатрического и диетического консультирования, в том числе с целью дифференциальной диагностики.

Практическому здравоохранению предложены нормативные показатели доли жировой ткани и уровня лептина, ниже которых риск развития ФГА значительно возрастает. Рассчитана и апробирована эффективная математическая модель, позволяющая прогнозировать восстановление ритма менструаций (чувствительность - 64%, специфичность - 71%). Разработаны и систематизированы конкретные практические рекомендации, свидетельствующие о большом прикладном значении концептуального обоснования автором результатов исследования.

Оценка содержания диссертации. Работа написана в монографическом стиле, изложена на 186 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, трех глав, посвященных результатам собственных исследований, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 215 источников, в том числе 17 отечественных и 198 зарубежных. Текст хорошо проиллюстрирован 31 рисунком и 42 таблицами.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования. Изложены научная новизна, практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, личный вклад автора. Почему-то отсутствует раздел теоретической значимости работы. Обзор литературы охватывает основные представления об этиологии и патогенезе ФГА, методах ее коррекции. Особый интерес представляет описание нейроэндокринных нарушений, отражающее глубокое знание автором изучаемой проблемы.

В главе «Материал и методы исследования» подробно описаны критерии включения и исключения в основную, контрольную группы и группу сравнения. Перечислены и обоснованы использованные в работе современные высокоинформативные методы обследования пациенток, изложены методы статистического анализа.

Глава «Результаты собственных исследований» содержит данные о встречаемости ФГА, особенностях клинического течения заболевания в

зависимости от уровня гонадотропинов. Последовательно изложены результаты гормонального и биохимического обследования, данные остеоденситометрии, описан психический статус пациенток. Подчеркнута выраженная вариабельность клинико-anamnestических данных и параметров эндокринно-метаболического статуса больных. Выделены 4 варианта аномального поведения пациенток и 4 варианта клинически значимых субсиндромальных психопатологических расстройств, ассоциированных с развитием ФГА.

В главе «Терапия пациенток с ФГА» приводится оценка эффективности гормонотерапии, терапии непрямыми индукторами овуляции, модификации образа жизни больных. Показано, что ЗГТ имеет существенные преимущества перед КОК, прежде всего за счет протективного воздействия на костную ткань. Предложена терапевтическая схема восстановления ритма менструаций с использованием кломифен-цитрата, представлена математическая модель, позволяющая прогнозировать ее эффективность. Глава также содержит данные об результативности принципиально нового подхода к терапии ФГА – когнитивной поведенческой терапии.

В главе «Молекулярно-генетические особенности пациенток с ФГА» описаны полиморфные локусы в промоторной области гена *LNB*, ассоциированные с эффективностью терапии кломифен-цитратом в отношении восстановления менструального цикла, а также группы сцепления выявленных локусов. Представлена математическая модель эффективности терапии в зависимости от генотипа пациентки.

В главе «Обсуждение» дан подробный анализ полученных результатов, в сопоставлении с данными других исследователей. Ознакомление с диссертацией создает впечатление об авторе как о зрелом исследователе и клиницисте, умеющем решать актуальные научные задачи и концептуально оценивать полученные результаты.

Диссертационная работа отличается внутренним единством, дает полноту картины личного вклада автора, завершается выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют ее цели, задачам и

содержанию. Проведенный объем исследований достаточен, полученные результаты достоверны, сформулированные выводы и практические рекомендации обоснованы.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации, однако не в полной мере отражает всю красоту палитры полученных результатов, которые отражены в 15 публикациях, 9 из них - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В качестве научной дискуссии хотелось бы задать 3 вопроса:

1) С учетом данных, подтверждающих роль лептина и дефицита макронутриентов в системе биологической взаиморегуляции костной ткани, жировой ткани и репродуктивной системы, насколько значимым для успеха лечения пациенток с ФГА Вы считаете фактор питания? Какие составляющие рациона с Вашей точки зрения наиболее важны и можно ли ориентироваться на уровень лептина при его коррекции?

2) Исходя из концепции работы, какой должна быть стратегия ведения пациенток с ФГА, у которых восстановился ритм менструаций? Необходима ли им длительная ЗГТ?

3) Каковы перспективы реализации репродуктивной функции у пациенток изучаемой когорты? Что, на Ваш взгляд, при дальнейших исследованиях может оказаться предиктором успешного материнства – кисспептин? Антимюллеров гормон? Или другие параметры?

Заключение. Диссертационная работа Гусева Дмитрия Вадимовича «Клинико-патогенетические аспекты функциональной гипоталамической аменореи» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи - совершенствование тактики ведения пациенток с функциональной гипоталамической аменореей, имеющей важное значение для акушерства и гинекологии.

Научная новизна, объем анализируемого материала, достоверность результатов исследования, их теоретическая и практическая значимость позволяют считать, что диссертационная работа Гусева Дмитрия Вадимовича полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 сентября 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 01 октября 2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а 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
образования и науки Российской Федерации
доктор медицинских наук
(14.01.01 – акушерство и гинекология), профессор



Марина Борисовна
Хамошина

117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6
+7 (495) 434-53-00
mbax999@yandex.ru

Подпись д.м.н., профессора М.Б. Хамошиной

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов» Министерства
образования и науки Российской Федерации
доктор физико-математических наук, профессор




Михайлович
Савчин

02.09.2019г.