

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук Кузнецовой Ирины Всеволодовны на диссертационную работу Гусева Дмитрия Вадимовича на тему «Клинико-патогенетические аспекты функциональной гипоталамической аменореи», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

Диссертационная работа Гусева Дмитрия Вадимовича посвящена проблеме гипоталамической аменореи – отсутствия менструаций в результате психологического стресса, диеты или чрезмерных физических нагрузок. В настоящее время распространенность аменореи, не связанной с препубертутотом, беременностью, лактацией и постменопаузой в популяции достигает 3-5%, а доля вторичных форм аменореи продолжает расти, что во многом обусловлено социальными и культурными трендами в обществе. Все чаще психологический, физический и метаболический стрессовые факторы выступают в качестве фундамента дизрегуляции репродуктивной системы. Это определяет соответствующий рост распространенности функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы, в частности функциональной стресс-зависимой гипоталамической аменореи.

Открытие лептина и ксипептина, как основных регуляторов секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), расширило представления о регуляции гипоталамо-гипофизарной оси. Тем не менее, до конца остаются неизученными тонкие механизмы их регуляции и взаимодействия. Более того, в качестве факторов, модулирующих функцию гипоталамо-гипофизарной системы, выступают нейромедиаторы острого и хронического стресса, опосредующих свое влияние через активацию адrenaловой оси. Вышеперечисленное указывает на необходимость смены вектора исследований. Если ранее в изучении функциональной гипоталамической аменореи внимание уделялось преимущественно эстрогендефицитному

состоянию и методам его коррекции, то в настоящее время все больше появляется исследований, направленных на изучение методов этиотропного воздействия, цель которых восстановление менструального цикла. Однако, учитывая комплексный характер заболевания, функциональной гипоталамической аменореи представляется как многофакторное состояния с вовлечением в патогенез как эндокринно-метаболических и генетических факторов, так и особенностей поведения и психики. Таким образом, диссертационное исследование представляется актуальным и с теоретической, и с практической точки зрения.

### **Научная новизна**

Оценка эндокринно-метаболического статуса в проведенном исследовании показала, что индекс массы тела обладает низкой диагностической значимостью у больных с функциональной гипоталамической аменореей, в отличие от определения процентного содержания жировой ткани и уровня лептина. Выявленная гиполептинемия, сочетающаяся с дефицитом жировой ткани позволила рассматривать энергетический дефицит как важное звено в патогенезе гипоталамической аменореи. Оценка нейромедиаторного статуса указывает, что пациентки с гипогонадотропной формой аменореи чаще имели снижение концентрации кинспептина, а также более низкий уровень эстрадиола. В проведенной работе было показано, что заместительная гормональная терапия, в отличие от комбинированных оральных контрацептивов, обладает протективным эффектом на костную ткань. Были показаны результаты патогенетической терапии, направленной на восстановление функционирования гипоталамо-гипофизарной системы, с использованием кломифен-цитрата. На основании оценки эндокринно-метаболического статуса была создана модель предикции восстановления менструального цикла на фоне приема кломифена-цитрата. Также впервые были изучены варианты полиморфных локусов регуляторных областей генов,

участвующих в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Было выявлено, что промоторная область гена *LHB* играет роль в предикции ответа на терапию кломифен-цитрат у пациенток с гипоталамической аменореей.

### **Практическая значимость**

Полученные результаты указывают на необходимость включения диетологического и психиатрического консультирования в обязательный перечень диагностических мероприятий у пациенток с гипоталамической аменореей, наряду с оценкой энергетического дефицита, на основе оценки уровня лептина и композиционного состава тела. На основании данных исследования показано, что для профилактики потери минеральной плотности костной ткани прием комбинированных оральных контрацептивов не целесообразен. Терапия гипоталамической аменореи должна быть направлена не столько на коррекцию эстрогендефицитного состояния, сколько на восстановление ритма менструации. Был предложен альтернативный подход к ведению больных с гипоталамической аменореей с применением кломифен-цитрата. Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 9 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа написана в соответствии с предъявляемыми требованиями, состоит из введения, шести глав (обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций).

Включает в себя 42 таблицы и 31 рисунок и схемы. Достоверность результатов подтверждена статистическими методами исследований.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования и ее апробация, отражен личный вклад автора. В первой главе диссертации представлен обзор данных литературы, посвященной проблеме ФГА. Приведены результаты прошлых исследований о патогенезе ФГА, клинической, психологической оценке больных, а также о терапевтических подходах при ФГА. Использовано 215 литературных источников, из которых 17 работ на русском языке и 198 работ на английском языке.

Во второй главе представлены методы и исследования, используемые в диссертационной работе, дана общая характеристика исследуемых групп женщин. В работе применялись современные общеклинические, клинико-лабораторные, инструментальные, и статистические методы исследования.

Специальные методы исследования включали в себя оценку нейромедиаторного статуса путем измерения уровней кисспептина, серотонина, дофамина, норадреналина и грелина в сыворотке крови, а также молекулярно-генетическое обследование с применением высокопроизводительного секвенирования промоторных областей генов, участвующих в регуляции гипоталамо-гипофизарной яичниковой системы. В рамках исследования применялись психометрические методики по оценки личности и пищевого поведения, полуструктурированное интервью с психиатром и диетологическое консультирование.

Третья глава посвящена детальной клинической, гормональной, инструментальной оценке пациенток с ФГА и их сравнению с группой контроля. Представлены результаты гормонального обследования, включающего оценку гонадотропинов, половых стероидных гормонов,

нейромедиаторного статуса. Интересным представляется факт выявленного увеличения уровня АМГ, что безусловно представляет научный интерес.

В работе проведена комплексная оценка композиционного состава тела и уровня лептина. Применение статистических методов исследования с использованием ROC-кривых позволило выявить пороговые значения содержания жировой ткани и уровня лептина, ниже которых увеличивается риск развития ФГА. Выявленные особенности энергетического статуса, как показано в диссертационной работе, являлись следствием аномальных профилей питания. Было выявлено, что для 90% больных с ФГА характерен дефицит потребления углеводов, а каждая вторая пациентка имела снижение суточной калорийности рациона. Согласно результатам исследования, энергетический дефицит у пациенток с ФГА обусловлен аномальными поведенческими особенностями и психическими нарушениями, характерными для данных пациенток, но носящих субсиндромальный характер. Выявленные особенности эндокринно-метаболического, психического и диетологического статуса позволили выявить закономерности развития заболевания и сформировать принципиально новую модель и концепцию развития ФГА с учетом психического профиля и энергетического баланса, что было отражено в главе «обсуждение».

Вышеперечисленное указывает на необходимость изменения вектора оценки пациенток с ФГА в отношении терапевтических подходов. Учитывая, что психические и поведенческие особенности играют значимую роль в развитии ФГА, большое значение в терапии ФГА должно уделяться коррекции психического статуса. Этот подход был применен в диссертационной работе и показал свою эффективность у 60% пациенток с ФГА, что определяет его перспективность. С другой стороны, было показано, что традиционная гормонотерапия не приводит к восстановлению ритма менструаций после отмены. Более того, применение КОК не оказывало протективного эффекта на МПК в отличие от заместительной

гормонотерапии. В работе также была применена схема по восстановлению самостоятельного ритма менструаций с применением непрямого индуктора менструаций – кломифена цитрата, приводившая к восстановлению ритма менструаций у каждой 3 больной с ФГА.

Анализ результатов исследования проведен с применением современных статистических методов, что позволило делать обоснованные выводы.

В обсуждении подробно представлены и сопоставлены с данными других авторов основные результаты исследования. В заключительной части работы отображены выводы и практические рекомендации, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Гусева Дмитрия Вадимовича на тему «Клинико-патогенетические аспекты функциональной гипоталамической аменореи», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи в гинекологии – клинической оценки и обоснование патогенетически обоснованной терапии пациенток с ФГА.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Гусева Дмитрия Вадимовича соответствует требованиям пункта 9 «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 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой

