



«УТВЕРЖДАЮ»

Ректору Российского национального
исследовательского медицинского
центра имени Н.И. Пирогова»
С.А. Лукьянов С.А.

«29» _____ 2019

ОТЗЫВ

ведущего учреждения о научно-практической ценности диссертации
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 темы исследования

Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) – одна из наиболее актуальных проблем современной гинекологической эндокринологии, ассоциированная с психосоциальной дезадаптацией пациенток, бесплодием и долгосрочными рисками эстрогендефицитного состояния, такими как снижение минеральной плотности костной ткани, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно мировым данным распространенность функциональной гипоталамической аменореи в популяции составляет от 1 до 3%. Более того, распространенность функциональной гипоталамической аменореи за последние десятилетия стремительно растет ввиду социальных и демографических тенденций. К сожалению, в настоящее время не существует эффективных методов лечения, направленных на восстановление ритма менструаций, в связи с чем в клинической практике применяются эстрогенгестагенные препараты, цель которых индукция менструальноподобной реакции и коррекция

эстрогендефицита. Тем самым основное внимание направлено на разработку эффективных методов по восстановлению ритма самостоятельных менструаций. Прогресс в понимании механизмов развития ФГА, во многом определяет смещение вектора научного поиска в сторону оценки энергетического баланса и психических особенностей пациенток. В связи с этим поиск вариантов терапевтического воздействия, направленных на восстановление энергетической биодоступности и коррекцию психопатологических нарушений остается актуальным.

В результате исследований показано, что в патогенезе ФГА играют роль не только снижение содержания жировой ткани, но и уровень лептина, являющийся маркером энергетического дефицита. Дефицит жировой ткани и лептина у пациенток с ФГА наиболее часто приводят к дизрегуляции гипоталамо-гипофизарной системы. В связи с этим данные показатели выступают в качестве информативных маркеров ФГА независимо от уровня гонадотропинов.

Проведены исследования, подтверждающие наличие психических особенностей у пациенток с ФГА. Наиболее часто пациентки с ФГА имеют особенности поведенческого и личностного профиля, что увеличивает риск формирования психических расстройств. Однако данных о психических нарушениях больных с ФГА в настоящее время остается малоизучены.

Таким образом, изучение патогенетических особенностей ФГА, наряду с клинической оценкой больных являются актуальными задачами.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

При выполнении диссертационной работы автором проведено комплексное клинико-диагностическое обследование 133 пациенток с ФГА и 100 женщин группы контроля с регулярным ритмом менструаций. В работе были использованы современные методы обследования. Автором были детально

изучены данные соматического, гинекологического анамнеза пациенток, подробно проанализирован эндокринно-метаболический профиль, результаты ультразвукового исследования, а также оценки композиционного состава тела методом двухэнергетической абсорбциометрии. Произведена оценка психического профиля больных путем полуструктурированного интервью с применением валидированных психометрических методик. Проведен молекулярно-генетический анализ полиморфных локусов генов белков, регулирующих функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. На основании применения кломифена цитрата в качестве пробы по оценке функционального резерва ГГЯ оси были получены результаты, указывающие на эффективность КЦ в восстановлении ритма менструаций у каждой третьей больной. На основании методов математического анализа были разработаны прогностические модели по оценке вероятности восстановления ритма менструаций с учетом уровней гонадотропинов, эстрадиола и ИМТ. Выявлена роль гена LNB и его вариантов в ответе на применение КЦ.

Также было выявлено, что применение заместительной гормонотерапии в отличие от комбинированных оральных контрацептивов оказывает протективный эффект на минеральную плотность костной ткани, снижение которой у пациенток с ФГА наиболее часто ассоциировано с потерей массы тела на фоне ограничительного типа питания. Подтверждением этого факта служат данные о наличии расстройств приема пищи в виде нервной анорексии у 70% больных с ФГА и низкой минеральной плотностью костной ткани.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Выполненная Гусевым Дмитрием Вадимовичем диссертационная работа имеет большое практическое значение.

В результате проведенного исследования были определены нормативные значения содержания жировой ткани и уровня лептина у женщин репродуктивного возраста, позволяющие выявить группу риска по развитию

ФГА. Была наглядно продемонстрирована важность и целесообразность диетологического и психиатрического консультирования в общем алгоритме ведения пациенток с ФГА. Выявленные нарушения психического профиля, продемонстрированные в данной работе, указывают на целесообразность применения психотерапевтических методов коррекции аномальных поведенческих паттернов.

На основании полученных результатов сделан вывод, что основной целью в лечении пациенток с ФГА должно являться восстановление ритма менструаций. В качестве альтернативного гормонотерапии варианта предложен патогенетически обоснованный подход с применением кломифена цитрата в режиме «down-step», позволяющий восстановить ритм менструаций у каждой третьей пациентки с ФГА. Основные результаты исследования имеют большое значение для практического здравоохранения и внедрены в практическую работу отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Структура и содержание работы

Диссертация написана по традиционному плану, состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования, выводов, практических рекомендаций), а также списка сокращений и использованной литературы.

Работа выполнена на достаточном клиническом материале, с использованием современных методов обследования. Результаты исследования изложены на хорошем методическом уровне, иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков, являются статистически достоверными.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в разработке образовательных программ, лекций для обучающихся, врачей акушеров-гинекологов, рекомендованы для работы врачей женских консультаций.

Публикации по теме диссертации


Основные результаты диссертации опубликованы в 15 печатных работах, из которых 9 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Подана 1 заявка на патент.

Заключение

Диссертационная работа Гусева Дмитрия Вадимовича на тему: «Клинико-патогенетические аспекты функциональной гипоталамической аменореи» представляет собой законченную полноценную научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача по оценке патогенетических механизмов развития функциональной гипоталамической аменоре, а также разработана система прогнозирования восстановления ритма менструаций на фоне применения кломифена-цитрата с учетом уровней лютеинизирующего гормона, эстрадиола и вариантов промоторной области гена LNB. Научная новизна, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов исследования 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 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Гусева Дмитрия Вадимовича на тему «Клинико-патогенетические аспекты функциональной гипоталамической аменореи» обсужден и утвержден на заседании научных сотрудников и врачей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» протокол № 1 от «19» августа 2019 года.

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России доктор медицинских наук, профессор


Д. Доброхотова Юлия Эдуардовна

117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
rsmu@rsmu.ru

Подпись заведующей кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России д.м.н., профессора Доброхотовой Ю.Э. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России доктор медицинских наук




Милутицына Ольга Юрьевна

02.09.2019г