

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора

Подзолковой Натальи Михайловны на диссертационную работу Найдуковой Алины Александровны «Эндокринно-метаболические и молекулярно-генетические характеристики различных фенотипов синдрома поликистозных яичников», представленную на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Синдром поликистозных яичников занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний женской репродуктивной системы. Однако остается широкий круг дискуссионных вопросов, касающихся определения синдрома и его форм, диагностики биохимической гиперандрогении, оценки состояния яичников, персонализации гормональной и негормональной терапии с учетом эндокринно-метаболических особенностей женщины и ее репродуктивных целей.

Если классическое представление о СПКЯ сложилось как о генетически детерминированном гиперандрогенном состоянии с приоритетным нарушением репродуктивной функции, то с 80-х годов XX века пришло осмысление синдрома как эндокринно-метаболического симптомокомплекса, значительный вклад в развитие которого вносит формирование инсулинорезистентности. Общеизвестные Роттердамские критерии, основанные на установлении гиперандрогении, поликистозной структуры яичников и олигоменореи, также не отражают наличие метаболической дисфункции у женщин с СПКЯ. Определенную сложность в диагностике синдрома представляет интерпретация результатов обследования пациенток с учетом этнических, возрастных

особенностей и ранее проведенных хирургических вмешательств и гормональной терапии, которые приводят к изменению фактической клинической картины заболевания, появлению «стертых» форм и ложатся в основу принятия врачебных решений.

Терапевтическая тактика при СПКЯ достаточно универсальна. Применение комбинированных гормональных контрацептивов в качестве первой линии, с одной стороны, позволяет дать незамедлительный эффект регуляции ритма менструаций и коррекции проявлений андрогензависимой дерматопатии. С другой стороны, метаболически нейтральные гормональные контрацептивные средства с сочетанным антиандрогенным эффектом немногочисленны, а их влияние на манифестацию сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа изучены недостаточно. Назначение терапии без учета метаболического риска может приводить к более ранней манифестации коморбидных состояний, таких как нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2 типа, кардио-васкулярных заболеваний, а также к повышенным рискам гестационных осложнений. Наиболее перспективным с точки зрения профилактики и лечения проявлений метаболической дисфункции при СПКЯ считается назначение инсулиносенситайзеров, в частности метформина. Его действие направлено не только на коррекцию инсулинорезистентности, но также на нормализацию секреции ЛГ, устранение овуляторной дисфункции и снижение биосинтеза андрогенов. Однако ограниченная эффективность и отсутствие маркеров успешности терапии метформином затрудняют его применение и обосновывают разработку критериев для выделения целевой группы пациентов.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Исследование проведено в несколько этапов. На первом проведена оценка более пятидесяти тысяч обращений по архивным данным отделения

гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России за пятилетний период. На втором этапе проведен всесторонний анализ клинико-anamnestических данных и результатов лабораторных исследований 846 женщин, из них 437 пациенток с СПКЯ, 274 женщин репродуктивного возраста для сравнительного анализа эндокринно-метаболических характеристик и 135 женщин позднего репродуктивного и менопаузального возраста для анализа данных, полученных в ходе генотипирования. Таким образом, объем выборки является достаточным для получения достоверных результатов. Третий этап диссертационной работы посвящен проспективному исследованию эффектов метформина. В исследование вошли 135 женщин, получавших терапию в течение 6 месяцев. Методы исследования, использованные в работе современны, статистическая обработка данных проведена на высоком уровне, что обеспечивает достоверность полученных результатов. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы и соответствуют поставленным цели и задачам.

Научная новизна исследования

диссертационной работе представлены и научно обоснованы новые данные о клинических и молекулярно-генетических особенностях СПКЯ и его фенотипов, проведена оценка эффективности терапии метформином, разработаны предикторы его эффективности.

В исследовании определена встречаемость СПКЯ в общей структуре заболеваний женской репродуктивной системы по данным обращаемости. Учитывая объем проанализированного архивного материала, представленные в диссертационной работе статистические данные крайне важны для формирования клинического взгляда на существующую проблему.

Автором предложен модифицированный алгоритм диагностики синдрома, включающий комплексное исследование андрогенного профиля с учетом

уровня андростендиона как значимого маркера биохимической гиперандрогении, а также оценку состояния яичников путем определения секреции АМГ. Впервые разработаны и предложены по возрастные пороговые уровни АМГ для диагностики СПКЯ, также в исследовании автор указывает на информативность метода вне зависимости от репродуктивного фенотипа синдрома. В диссертационной работе представлен детальный анализ клинико-лабораторных характеристик различных фенотипов СПКЯ, среди которых наиболее распространенный классический фенотип А характеризовался гиперсекрецией ЛГ и АМГ, высокой частотой избыточной жировой ткани, инсулинорезистентности и дислипидемии. Помимо традиционного клинико-анамнестического обследования проведено генотипирование по 45 полиморфным локусам, для шести из которых установлена взаимосвязь с развитием СПКЯ. Также результаты исследования указывают на генетическую детерминированность формирования андрогенных фенотипов синдрома.

Исследование терапевтического действия метформина при СПКЯ позволило продемонстрировать его эффективность в восстановлении ритма менструаций у каждой второй пациентки независимо от исходных показателей глюкозы, инсулина и наличия избытка жировой ткани. В качестве независимых маркеров успешности терапии метформином установлены уровень АМГ и генотип рецептора FSHR.

Практическая значимость

Приведенные автором практические рекомендации имеют большое значение для клинической практики и нацелены на оптимизацию обследования и персонализацию негормональной терапии пациенток с СПКЯ.

В данной диссертационной работе продемонстрировано, что определение уровня андростендиона позволяет не только повысить выявляемость

биохимической гиперандрогении, но и выделить группу женщин повышенного метаболического риска уже на этапе первичного гормонального обследования. Автор указывает на то, что диагностическая ценность определения уровня АМГ не зависит от репродуктивного фенотипа синдрома и показатель информативен даже у женщин с нормальными объемами яичников по данным эхографии.

Применение молекулярно-генетических маркеров синдрома представляется особенно перспективным у женщин с неполной клинической картиной СПКЯ, в том числе после проведенных оперативных вмешательств, гормональной терапии и у девочек-подростков, у которых постановка корректного диагноза особенно затруднена.

Наиболее ценным результатом данного исследования для практической работы врача является выделение группы факторов, определяющих вероятность восстановления менструальной функции у пациенток с СПКЯ без применения комбинированных гормональных контрацептивов и индукторов овуляции.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа оформлена по традиционному плану, включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение. Во введении раскрыт вопрос актуальности выбранной темы, научная и практическая значимость исследования, определены основные цели и задачи.

С интересом читается обзор литературы, основанный на глубоком анализе публикаций последних лет. Автор уделяет внимание вопросам этиопатогенеза, классификации, методам лечения. В главе материалы и методы автором представлен дизайн исследования, подробное описание использованных лабораторных и специальных методов исследования.

В главе, посвященной результатам собственных исследований, проведен подробный анализ клинико-anamnestических и лабораторных данных,

включающих новые методы диагностики. Полученные автором результаты анализа архивных данных свидетельствуют о значительном вкладе синдрома в структуру нарушений репродуктивной функции женщин. Безусловно, важной частью исследования является анализ эндокринных, метаболических характеристик женщин с СПКЯ и его различными фенотипам, а также их генотипирование с использованием широкой панели полиморфных локусов. Комплексное обследование пациенток с СПКЯ с определением секреции инсулина и проведением двухэнергетической денситометрии, оценкой композиционного состава тела позволяет выделить группу риска метаболических осложнений и своевременно решить вопрос о назначении терапии инсулиносенситайзерами для профилактики отсроченных осложнений синдрома. Особую ценность представляют собой полученные данные о возможности предикции регуляции ритма менструаций на фоне монотерапии метформином с учетом оценки уровня АМГ и генотипа рецептора FSHR.

Результаты диссертационной работы Найдукowej А.А. подаются в доступной форме, проиллюстрированы 26 рисунками и 29 таблицами. Главе «обсуждение» сопоставляются результаты собственных исследований с результатами по данной тематике ведущих отечественных и зарубежных авторов. Глава отличается аналитическим подходом к проблеме, из нее логично вытекают выводы и практические рекомендации. Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы и могут использоваться в работе научных и лечебных учреждений здравоохранения. По результатам диссертационной работы опубликовано 18 научных работ, из них 11 – в журналах, рекомендованных ВАК.

Заключение

Диссертационная работа Найдукowej Алины Александровны «Эндокринно-метаболические и молекулярно-генетические характеристики


различных фенотипов синдрома поликистозных яичников» является завершённой научно-квалифицированной работой, которая содержит новые решения актуальных клинических и научных задач акушерства и гинекологии.

Научная новизна, практическая значимость, достоверность полученных результатов и выводов позволяют считать, что диссертационная работа Найдукowej Алины Александровны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. №335, от 02.08.2019г. №748), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
Минздрава России, доктор медицинских наук
(3.1.4. – акушерство и гинекология),
профессор

«20» 09 2021 года



Подзолкова Наталья Михайловна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Подзолковой Н.М. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО «Российская
Медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент



Савченко Людмила Михайловна

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1, тел. +7 (495) 252-00-65