

Отзыв

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента
Булгаковой Светланы Викторовны
на диссертацию Иловайской Ирэны Адольфовны «Диагностика и
лечение преждевременного старения у женщин с центральным
гипогонадизмом», представляемую на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности
14.01.30- геронтология и гериатрия**

Актуальность исследования

Диагностика, лечение и профилактика преждевременного старения организма человека стоят в ряду актуальных медико-социальных проблем и по праву считаются одними из основных задач современной геронтологии и гериатрии.

Оптимальная работа репродуктивной системы является одним из витальных показателей жизнедеятельности организма. С точки зрения постнатального онтогенеза, старение начинается с естественного прекращения репродуктивной функции (менопаузы) на фоне снижения концентраций половых стероидов в крови вследствие старения яичников. Помимо органов репродуктивной системы, ключевыми точками приложения действия эстрогенов являются костно-мышечная, сердечно-сосудистая и центральная нервная система. В постменопаузе у женщин ускоряются темпы старения в 1,5 раза и более. У женщин с менопаузой, наступившей, в возрасте до 45 лет без гормональной терапии половыми стероидами повышается частота нейрокогнитивных расстройств, частоты сердечно-сосудистых заболеваний, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в также общей смертности по сравнению с женщинами, получающими в таких случаях менопаузальную гормональную терапию или прекративших менструировать в возрасте 50-52 года. Сокращение длительности репродуктивного периода у женщины является значимым предиктором сокращения продолжительности жизни.

Поэтому разработка подходов к диагностике и лечению клинических и гормонально-метаболических маркеров преждевременного старения у женщин молодого возраста с центральным гипогонадизмом представляется

перспективной. Это подчеркивает актуальность проблемы диссертационного исследования.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованных источников, а также приложения. Работа изложена на 210 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицу и 31 рисунок. Библиографический указатель включает 366 источников, из которых 281 иностранных.

Во введении автором актуализирована тематика исследования, конкретно сформулированы цель и задачи исследования, а также научные положения, выносимые на защиту. Приведены точные данные об апробации диссертационной работы, а также внедрения ее результатов в практическое здравоохранение и учебный процесс в учреждениях высшего образования.

Первая глава диссертации представляет собой обзор литературы по изучаемой проблеме, состоит из 3 разделов и дает обширное представление о внерепродуктивных эффектах половых стероидов в женском организме, современном понимании старения женской репродуктивной системы, и о проблеме центрального гипогонадизма.

Во второй главе дана клиническая характеристика обследованных женщин. Основную группу исследования составили пациентки молодого возраста с центральным гипогонадизмом, в группы сравнения вошли здоровые женщины либо аналогичного возраста с нормальной менструальной функцией, либо более старшего возраста с естественной менопаузой. Подробно описаны дизайн исследования и применяемые методы клинического и лабораторно-инструментального обследования, критерии преждевременного старения у данной когорты пациенток, представлены методы статистической обработки результатов.

Третья глава посвящена собственным результатам исследования и их обсуждению. Автор доказывает наличие феномена преждевременного старения у молодых пациенток с центральным гипогонадизмом, подробно характеризует его клинические и гормонально-метаболические особенности. Среди факторов, влияющих на спектр и выраженность проявлений

преждевременного старения, выделены особенности состояния гипоталамо-гипофизарной области (наличие или отсутствие органических нарушений гипоталамо-гипофизарной области) и время формирования гипогонадизма (до или после пубертата). Далее диссертантом обосновано, почему стандартные критерии классификации стадий старения репродуктивной системы у женщин STRAW+10 не применимы для пациенток с центральным гипогонадизмом и предложены клиничко-anamнестические критерии. Убедительно показано, что у пациенток с отсутствием спонтанного пубертата в анамнезе вне зависимости от наличия или отсутствия органических нарушений гипоталамо-гипофизарной области отмечается полное выпадение репродуктивного периода; если заболевание сформировалось после пубертата на фоне органического повреждения гипоталамо-гипофизарной системы, то это состояние можно рассматривать как центральную постменопаузу. Таким образом, стадию старения невозможно определить только у женщин с вторичной аменореей без органических повреждений гипоталамо-гипофизарной области.

Автором представлены результаты длительного лечения 17β -эстрадиолом и дидрогестероном в циклическом режиме и показано значительное уменьшение клинических проявлений преждевременного старения. Диссертант обосновывает, что заместительная терапия половыми стероидами у молодых женщин с центральным гипогонадизмом должна рассматриваться как лечебно-профилактическая антивозрастная терапия.

Интересным представляется выделение 2 клиничко-патогенетических вариантов преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом на основе комплекса клиничко-anamнестических данных, биохимических и гормональных нарушений. Автор называет их «редуцированный» и «расширенный» варианты. «Редуцированный» вариант преждевременного старения характерен для пациенток с идиопатическим вариантом заболевания, клинические симптомы и гормонально-метаболические нарушения ограничены нарушениями, характерными для дефицита половых стероидов. Отличия от здоровых женщин молодого возраста являются значимыми, однако не достигают показателей женщин в постменопаузе, в ходе терапии половыми стероидами отмечается полный регресс признаков преждевременного старения и различия от здоровых женщин аналогичного возраста практически нивелируются. «Расширенный»

вариант преждевременного старения при центральном гипогонадизме встречается у пациенток с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области и другими видами гипофизарных недостаточностей, большинство клинико-биохимические показатели соответствует таковым у здоровых женщин постменопаузального возраста, т.е. отмечается более выраженное преждевременное старение. На фоне лечения отмечалась положительная динамика только некоторых клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения, отличия от молодых здоровых женщин по ряду параметров сохранились. В заключении автор описывает перспективные направления дальнейших научных исследований в этой области.

Выводы работы обоснованы фактическим материалом, логично вытекают из основного содержания работы. Их ценность повышается за счет того, что они создают еще одно направление в превентивной геронтологии – раннее распознавание и своевременное лечение преждевременного старения у женщин молодого календарного возраста с редким заболеванием центральный гипогонадизм, что позволит существенно улучшить качество жизни этих пациенток. Практические рекомендации конкретны, соответствуют полученным результатам, научно обоснованы.

По теме диссертации опубликованы 29 работ, в том числе 21 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и/или цитируемых в Scopus и Web of Science. Автореферат диссертации написан литературным языком, аккуратно оформлен, его структура находится в полном соответствии с диссертационной работой. Опубликованные научные работы и автореферат отражают основное содержание проведенного диссертационного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная гипотеза, основные положения, выносимые на защиту и выводы сформулированы грамотно и точно. Научные положения, выносимые на защиту, основаны на достаточном количестве обследованных пациенток, обследование проводилось комплексно, применялись современные лабораторно-инструментальные методы, период наблюдения во время проспективной части исследования был достаточен для получения

результатов, математико-статистическая обработка проводилась квалифицированно с применением оптимальных современных критериев, полученные данные были подвергнуты тщательному анализу с последующей грамотной интерпретацией результатов.

Практическую значимость работы подчеркивает факт использования результатов диссертационного исследования в преподавательской деятельности врачей геронтологов, терапевтов, эндокринологов, применение полученных результатов способствует повышению уровня диагностики и лечения преждевременного старения у данной категории пациенток. Результаты исследования неоднократно представлялись в виде устных докладов на российских и международных мероприятиях и получили положительную оценку.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов исследования подтверждается применением современных методов сбора и обработки исходной информации, статистически значимыми группами обследованных пациенток, наличием двух групп сравнения, обоснованными критериями включения и исключения, методами клинического, инструментального и лабораторного обследования, результатами публичного обсуждения фрагментов диссертационной работы, представленными на российских и международных конференциях: Iя Московская научно-практическая конференция по геронтологии и гериатрии (2014); 16й Мировой конгресс по гинекологической эндокринологии (Италия, 2014); IVй Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения» (2014); Пй Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (Новосибирск, 2014); 14й Европейский конгресс по внутренним болезням (Россия, 2015); 11й Европейский конгресс по гинекологии (Чехия, 2015); 10й Национальный конгресс терапевтов (Россия, 2015); 17й Мировой конгресс по гинекологической эндокринологии (Италия, 2016); IIIя Московская научно-практическая конференция по геронтологии и гериатрии (2016); Пй Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Московские чтения» (2017); IVя Московская научно-практическая конференция по геронтологии и гериатрии (2017); IIIя Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная

медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2017); 18й Мировой конгресс по гинекологической эндокринологии (Италия, 2018); IIй Терапевтический форум «Междисциплинарный больной» (Москва, 2018); 15й Мировой конгресс по антивозрастной и эстетической медицине (Монако, 2018) и 16й Мировой конгресс по антивозрастной и эстетической медицине (Монако, 2019). Апробация диссертационной работы прошла на совместном заседании кафедр поликлинической терапии, эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского».

По результатам диссертационного исследования впервые показано, что у женщин молодого календарного возраста с центральным гипогонадизмом отмечается феномен преждевременного старения. Автором доказано, что биологический возраст женщин с центральным гипогонадизмом значительно опережает их молодой/зрелый календарный возраст и соответствует биологическому возрасту средней/пожилой возрастной группы. Выявлено, что выраженность клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин зависит от патогенеза гипогонадизма (органический или функциональный), наличия/отсутствия других гипофизарных недостаточностей, и времени дебюта заболевания до/после пубертата. Основанием для определения стадии старения репродуктивной системы у женщин с центральным гипогонадизмом являются клиничко-anamnestические факторы, но не стандартные ультразвуковые и гормональные критерии STRAW+10. Автором предложены новые обозначения стадий старения репродуктивной системы у женщин с центральным гипогонадизмом: «полное выпадение репродуктивного периода» для пациенток с отсутствием спонтанного пубертата (при первичной аменорее) и «центральная менопауза» для пациенток с

необратимым прекращением менструальной функции на фоне органического поражения гипоталамо-гипофизарной системы. Результаты лечения 17 β -эстрадиолом и дидрогестероном в циклическом режиме позволили автору научно обосновать гормональную терапию как патогенетическую лечебно-профилактическую стратегию, направленную против преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом.

Диссертантом выделены 2 клиничко-патогенетических варианта преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом: «редуцированный», включающий клинические и гормонально-метаболические нарушения, ассоциированные с гипоестрогенемией и незначительной гипоандрогенемией, и «расширенный», включающий широкий спектр клинических, гормональных и метаболических нарушений, ассоциированный с гипоестрогенемией и выраженной гипоандрогенемией. В зависимости от клиничко-патогенетического варианта можно прогнозировать результаты гормональной терапии: «редуцированном» варианте клинические и гормонально-метаболические маркеры преждевременного старения полностью купируются на фоне лечения 17 β -эстрадиолом и дидрогестероном; в то время как при «расширенном» варианте клинические и гормонально-метаболические показатели улучшаются, но сохраняются отличия от здоровых женщин той же возрастной группы.

В целом диссертационная работа Иловайской Ирэны Адольфовны отличается актуальностью поставленных задач, их своевременностью, тщательным и методически правильным анализом достаточного объема клинического материала, современной статистической обработкой результатов, достоверностью и обоснованностью выводов.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Иловайской Ирэны Адольфовны «Диагностика и лечение преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом» является самостоятельным законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы феномена преждевременного старения у молодых женщин с центральным гипогонадизмом и предложены диагностические и лечебные подходы к решению этой проблемы, что имеет важное значение для нового направления

в геронтологии и гериатрии – превентивной геронтологии. По актуальности проведенного исследования, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям соответствующим требованиям п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), а соискатель достоин присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.30 - Геронтология и гериатрия.

Заведующий кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

Телефон: +7(846) 951-76-45

E-mail: Osteoporosis63@gmail.com

доктор медицинских наук, доцент

Шифр научной специальности:

14.01.30 - геронтология и гериатрия,

14.01.15. - травматология и ортопедия

Булгакова С.В.

Подпись доктора медицинских наук, доцента С.В. Булгаковой заверяю:

