

Отзыв

**официального оппонента доктора медицинских наук,
доцента Горелик Светланы Гиршевной
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

Одной из причин стойкой гипоэстрогемии у женщин в репродуктивном возрасте является нарушение гонадотропной функции гипофиза – центральный (гипогонадотропный) гипогонадизм. Это относительно редкое состояние, которое выявляется примерно у 10% женщин с первичной аменореей и у 35% женщин со вторичной аменореей. Различные клинические симптомы, выходящие за рамки нарушения менструальной функции, метаболические изменения липидного и минерального обмена выявлялись у пациенток с этим заболеванием чаще, чем в общей популяции. Есть также данные, что наличие декомпенсированной гонадотропной недостаточности является независимым фактором риска повышения смертности. Эти факты можно рассматривать как маркеры преждевременного старения при данном заболевании, однако все публикации на эту тему носили разрозненный характер. Комплексно проблема преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом до сих пор не рассматривалась. Поэтому актуальность диссертационной работы Иловайской Ирэны Адольфовны, которая систематизировано и всеобъемлюще подошла к проблеме диагностики и лечения преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом, не вызывает сомнений.

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

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

Во введении автором обоснована актуальность работы, четко сформулированы цель и задачи исследования, а также научные положения, выносимые на защиту. Приведены сведения об апробации проведенного исследования и внедрения ее результатов в практическое здравоохранение и учебный процесс в учреждениях высшего образования.

Первая глава диссертации (обзор литературы) состоит из 3 разделов и дает представление о важности внерепродуктивных эффектов половых стероидов, описывает современные теории старения и маркеры преждевременного старения, а также подробно характеризует современное состояние проблемы диагностики и лечения центрального гипогонадизма.

Во второй главе дана характеристика обследованных женщин, составивших основную группу исследования и группы сравнения, указано значение различных методик исследования, представлен дизайн исследования, обоснованы критерии, применявшиеся для оценки преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом, описан лечебный подход и представлены методы статистической обработки результатов.

Третья глава посвящена собственным результатам исследования и их обсуждению. Диссертантом научно обосновано наличие феномена преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом молодого календарного возраста, дана его подробная характеристика,

включающая описание клинических и гормонально-метаболических особенностей, а также отрицательное влияние на качество жизни. Далее проанализированы факторы, влияющие на спектр проявлений преждевременного старения у молодых женщин, среди которых выделены наиболее значимые – генез гипогонадизма и время его формирования (до или после пубертата). Автором также достоверно доказано, что стандартные критерии классификации стадий старения репродуктивной системы у женщин STRAW+10 не применимы для женщин с центральным гипогонадизмом и предложены новые оригинальные критерии. Главное значение приобретают клиничко-анамнестические факторы – состояние гипоталамо-гипофизарной области и время дебюта заболевания (до или после пубертата). Убедительно продемонстрировано, что у пациенток с первичной аменореей вне зависимости от генеза заболевания отмечается полное выпадение репродуктивного периода; у пациенток с вторичной аменореей для определения стадии старения репродуктивной системы необходимо принимать во внимание отсутствие/наличие органических повреждений гипоталамо-гипофизарной области.

Представлены результаты длительного лечения 17β -эстрадиолом и дидрогестероном в циклическом режиме, зафиксирован регресс уменьшение проявлений преждевременного старения. Автором доказано, что заместительная терапия половыми стероидами у молодых женщин с центральным гипогонадизмом должна рассматриваться как лечебно-профилактическая антивозрастная терапия.

На основе комплекса клиничко-анамнестических данных, биохимических и гормональных нарушений диссертантом выделены и научно обоснованы 2 клиничко-патогенетических варианта преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом: «редуцированный» и «расширенный». Редуцированный вариант преждевременного старения характерен для пациенток с идиопатическим и/или изолированным вариантом заболевания, клиничческие симптомы и гормонально-

метаболические нарушения встречаются реже или менее выражены, на фоне лечения половыми стероидами различий от здоровых женщин аналогичного возраста практически не было. Расширенный вариант преждевременного старения при центральном гипогонадизме встречается у пациенток с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области и/или другими видами гипофизарных недостаточностей, большинство клинико-биохимических показателей соответствует таковым у здоровых женщин постменопаузального возраста. На фоне лечения отмечалась положительная динамика только некоторых клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения, однако не наблюдалось регресса избыточной массы тела и ожирения, частоты гипертриглицеридемии, и выраженности гипоандрогенемии.

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 – центральным гипогонадизмом, что позволит существенно улучшить качество жизни этих пациенток. Практические рекомендации конкретны, соответствуют полученным результатам, научно обоснованы.

Автореферат диссертации написан академично, оформлен аккуратно, структурирован в соответствии с диссертационной работой.

По теме диссертации опубликованы 29 работ, в том числе 21 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и/или цитируемых в Scopus и Web of Science. Опубликованные научные работы и автореферат отражают содержание проведенного диссертационного исследования.

Научная гипотеза, основные положения, выносимые на защиту и выводы сформулированы правильно. Научные положения, сформулированные в диссертации Иловойской Ирэны Адольфовны, основаны на достаточном количестве пациентов, комплексном обследовании

с применением современных лабораторных и инструментальных методов, значительном периоде наблюдения, квалифицированной математико-статистической обработкой полученных данных с последующей интерпретацией результатов исследования, практическим использованием в деятельности учреждений здравоохранения Российской Федерации.

Использование результатов диссертационного исследования в преподавательской деятельности врачей различных специальностей (геронтологов, терапевтов, эндокринологов) показывает практическую значимость работы и позволит улучшить результаты качества жизни данной категории пациенток. Результаты исследования представлялись на многочисленных российских и международных мероприятиях, что, по сути, является международной экспертизой разработанных подходов по диагностике и лечению преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом.

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: 1-я Московская научно-практическая конференция по геронтологии и гериатрии (2014); 16-й Мировой конгресс по гинекологической эндокринологии (Италия, 2014); IV-й Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения» (2014); II-й Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: Сибирские чтения» (Новосибирск, 2014); 14-й Европейский конгресс по внутренним болезням (Россия, 2015); 11-й Европейский конгресс по

гинекологии (Чехия, 2015); 10-й Национальный конгресс терапевтов (Россия, 2015); 17-й Мировой конгресс по гинекологической эндокринологии (Италия, 2016); III-я Московская научно-практическая конференция по геронтологии и гериатрии (2016); II-й Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Московские чтения» (2017); IV-я Московская научно-практическая конференция по геронтологии и гериатрии (2017); III-я Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2017); 18-й Мировой конгресс по гинекологической эндокринологии (Италия, 2018); II-й Терапевтический форум «Междисциплинарный больной» (Москва, 2018); 15-й Мировой конгресс по антивозрастной и эстетической медицине (Монако, 2018) и 16-й Мировой конгресс по антивозрастной и эстетической медицине (Монако, 2019); а также 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».

В результате комплексного обследования пациенток показано, что центральный гипогонадизм у женщин молодого календарного возраста приводит к преждевременному старению. Продемонстрировано, что биологический возраст женщин с центральным гипогонадизмом значительно опережает их молодой/зрелый календарный возраст и соответствует биологическому возрасту средней/пожилой возрастной группы. Доказано,

что выраженность клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин зависит от морфофункционального состояния гипоталамо-гипофизарной области, наличия других гипофизарных недостаточностей, и времени формирования заболевания (до или после пубертата). Эти же критерии являются основанием для определения стадии старения репродуктивной системы у женщин с центральным гипогонадизмом, но не стандартные гормональные и ультразвуковые критерии STRAW+10. 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. В патогенезе центрального гипогонадизма у женщин без органических нарушений гипоталамо-гипофизарной системы доказана роль нарушений экспрессии мРНК генов, ответственных за центральную регуляцию репродуктивной системы.

Лечение половыми стероидами 17 β -эстрадиолом и дидрогестероном в циклическом режиме у женщин с центральным гипогонадизмом обосновано как патогенетическая лечебно-профилактическая стратегия, направленная против преждевременного старения.

Выделены 2 клинко-патогенетических варианта преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом: «расширенный» (включающий широкий спектр клинических, гормональных и метаболических нарушений, ассоциированный с гипоэстрогенемией и выраженной гипоандрогенемией) и «редуцированный» (включающий менее выраженные клинические и гормонально-метаболические нарушения, и ассоциированный с гипоэстрогенемией и незначительной гипоандрогенемией).

Показана необходимость дифференцированного подхода к лечению признаков преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом в зависимости от его клинико-патогенетического варианта: при «редуцированном» варианте клинические и гормонально-метаболические маркеры преждевременного старения полностью купируются на фоне лечения 17β-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 ходе рецензии возникли следующие вопросы:

1. Была ли диагностирована у пациенток основной группы сопутствующая возраст-ассоциированная патология и какое лечение проводилось?

2. Ваши данные показали, что у молодых женщин с центральным гипогонадизмом показатели МПК достоверно были ниже, чем у женщин в постменопаузе и соответствовали остеопорозу. Какие методы лечения данного состояния Вы применяли кроме гормональной терапии?

Вопросы имеют дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку представленной на рецензирование диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертация 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 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.

Официальный оппонент
профессор кафедры терапии, гериатрии и
антивозрастной медицины
Академии постдипломного образования
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Федеральный научно-клинический
центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий Федерального
медико-биологического агентства»,
доктор медицинских наук, доцент
14.01.30 – Геронтология и гериатрия

Горелик Светлана Гиршевна

Подпись доктора медицинских наук, доцента С.Г. Горелик ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь Академии постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,
кандидат медицинских наук, доцент

Курзанцева Ольга Олеговна

« 01 » августа 2019 г.



Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Адрес: 125310, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91. Телефон: 8 (495) 491-94-95

E-mail: cafedrageriatrii.ipkfmba@yandex.ru