

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по науке и инновационной деятельности
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., проф. Силин А.В.

« 03 »

_____ 2019 г.

Отзыв ведущей организации

о научно-практической значимости диссертационной работы Иловайской Ирэны Адольфовны на тему: «Диагностика и лечение преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом», представленной к защите в диссертационном совете Д208.072.16 при ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Иловайской Ирэны Адольфовны посвящена изучению преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом – относительно редким заболеванием, которое характеризуется дефицитом половых стероидов с потерей менструальной и детородной функций на фоне гонадотропной недостаточности. К настоящему времени получено достаточно убедительных данных, которые показывают не только ускорение процессов старения на фоне естественной менопаузы, наступившей у женщин в возрасте 50-52 года, но и ассоциацию преждевременного старения с ранней/преждевременной менопаузой. Считается, что в условиях гипоэстрогемии темпы старения ускоряются в 1,5 раза и более. Центральный гипогонадизм характеризуется выраженной гипоэстрогемией. Однако проблема преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом ранее не рассматривалась.

Отсутствовал комплексный подход к диагностике преждевременного старения при центральном гипогонадизме, не были изучены его возможные клинико-патогенетические варианты и не существовало индивидуализированных методов лечения.

Не существовало единого диагностического подхода к определению стадии старения репродуктивной системы у пациенток с центральным гипогонадизмом. Стандартные критерии стадий старения репродуктивной системы STRAW+10 – стойкая аменорея, уровень ФСГ и АМГ, количество антральных фолликулов и пр. – к пациенткам этой группы неприменимы в силу особенностей патогенеза заболевания. Между тем, выбор способа лечения требует определения стадии старения репродуктивной системы. Изучение стадий старения репродуктивной функции при центральном женском гипогонадизме группой международных экспертов названо приоритетным направлением научной деятельности. Необходимость разработки профилактических и лечебных стратегий, направленных на борьбу с преждевременным старением, отражена в государственных программных документах и национальных проектах.

Поэтому актуальность исследования Иловойской Ирэны Адольфовны, которое ставит целью разработать алгоритм комплексной диагностики и предложить дифференцированный подход к коррекции клинических и гормонально-метаболических маркеров преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом, не вызывает сомнений.

Связь темы диссертации с планом исследований соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Иловойской И.А. «Диагностика и лечение преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В результате комплексного обследования пациенток молодого возраста с центральным гипогонадизмом было доказано, что это заболевание приводит к преждевременному старению, которое проявляется нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями, гипоэстрогенией и гипоандрогенией, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, дефицитом минеральной плотности кости на фоне повышения костного метаболизма, а также снижением качества жизни.

В результате сравнения клинических и гормонально-метаболических нарушений у пациенток с центральным гипогонадизмом и здоровых женщин в физиологической постменопаузе был сделан вывод о том, что биологический возраст женщин с центральным гипогонадизмом значительно опережает их молодой или зрелый календарный возраст и соответствует биологическому возрасту средней либо пожилой возрастной группы.

Полученные в ходе диссертационного исследования данные стали основой для определения стадии старения репродуктивной системы у женщин с центральным гипогонадизмом на основании таких клиничко-анамнестических факторов, как время формирования заболевания (до или после пубертата) и состояние гипоталамо-гипофизарной области (наличие или отсутствие органического поражения). 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.

В патогенезе центрального гипогонадизма у женщин без органических нарушений гипоталамо-гипофизарной системы доказана роль нарушений экспрессии мРНК генов, ответственных за центральную регуляцию репродуктивной системы.

Результаты проспективной части исследования позволили научно обосновать лечение половыми стероидами 17 β -эстрадиолом и дидрогестероном в циклическом режиме у женщин с центральным гипогонадизмом как патогенетическую лечебно-профилактическую стратегию, направленную против преждевременного старения.

Комплексный анализ клинических, гормональных и метаболических нарушений у пациенток с центральным гипогонадизмом позволил выделить 2 клинко-патогенетических варианта преждевременного старения при этом заболевании: «редуцированный», отмечающийся у женщин без изменений гипоталамо-гипофизарной области, и «расширенный», выявляющийся у пациенток с органическими нарушениями гипоталамо-гипофизарной области и сопутствующими гипофизарными недостаточностями.

Результаты лечения пациенток с различными клинко-патогенетическими вариантами преждевременного старения подтвердили необходимость дифференцированного подхода к терапии преждевременного старения: при «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.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Иловойской И.А. имеет высокую научно-практическую значимость. Систематизация клинических симптомов и гормонально-метаболических нарушений при центральном гипогонадизме у женщин позволила впервые научно обосновать наличие феномена преждевременного старения на основе выявленного сходства состояния женщин молодого возраста с центральным гипогонадизмом и женщин среднего либо пожилого возраста с физиологической постменопаузой, что

доказывает опережение биологического возраста при центральном гипогонадизме.

Результаты проведенного исследования показали, что диагноз центрального гипогонадизма у пациенток с интактным состоянием гипоталамо-гипофизарной области подтверждается базальным уровнем ЛГ $\leq 1,9$ Ед/л и нарушением количественной экспрессии мРНК генов *WDR11*, *DUSP6*, *PROK2*, *CHD7*, *GNRHR* и *GNRH1*. Определение стадии старения репродуктивной системы у женщин с центральным гипогонадизмом должно проводиться на основании состояния гипоталамо-гипофизарной области (наличие или отсутствие органического поражения) и времени формирования заболевания (до или после пубертата), без учета стандартных критериев STRAW+10.

У пациенток с центральным гипогонадизмом выделены 2 клинко-патогенетических варианта преждевременного старения, что позволяет индивидуализировать подходы к антивозрастной терапии: у пациенток с редуцированным клинко-патогенетическим вариантом преждевременного старения достаточно проводить гормональную терапию 17β -эстрадиолом и дидрогестероном, на фоне которой отмечается полный регресс клинических и метаболических признаков преждевременного старения, в то время как у пациенток с расширенным клинко-патогенетическим вариантом преждевременного старения не достаточно гормональной терапии 17β -эстрадиолом и дидрогестероном, и требуются дополнительные методы лечения таких признаков старения, как снижение массы тела, повышение уровней холестерина и триглицеридов.

По материалам диссертации опубликовано 29 печатных работ, из которых 21 публикация в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России и/или цитируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Полученные научные данные и практические рекомендации внедрены и активно применяются в клинической практике для ведения пациенток с центральным гипогонадизмом в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского», ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». Также результаты исследования внедрены в учебный процесс и применяются при обучении студентов и слушателей циклов повышения квалификации в рамках последипломного образования на кафедре поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, на кафедрах эндокринологии и общей врачебной практики (семейной медицины) с курсом гериатрии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского».

Результаты проведенного исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в работе врачей различных специальностей, встречающихся в своей практике с пациентками с центральным гипогонадизмом, а именно гериатров, эндокринологов, акушеров-гинекологов, генетиков, а также врачей общей практики. Полученные научные данные являются базой для дальнейших научных исследований механизмов старения и разработки антивозрастной терапии. Результаты работы могут быть применены в педагогическом процессе в медицинских высших учебных заведениях при обучении студентов, подготовке ординаторов и аспирантов, а также слушателей циклов повышения квалификации в рамках постдипломного образования.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа представлена в виде рукописи на 210 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру построения и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, который содержит 369 источников (84 российских и 285 зарубежных публикаций), а также приложения. Работа написана хорошим литературным языком в академическом стиле. Иллюстративный материал содержит 31 таблицу и 31 рисунок, что облегчает восприятие материала.

Автором лично проведен анализ литературных источников по теме исследования, самостоятельно сформулированы цели и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Представленная автором цель исследования соответствует названию работы, задачи исследования логично вытекают из поставленной цели. Во введении обоснована актуальность выбранной темы, отображены этапы достижения поставленных задач. Диссертантом лично проведен отбор больных для включения в исследование, обобщены данные проведенного лабораторно-инструментального обследования, самостоятельно выполнена статистическая обработка данных, анализ полученных результатов. Результаты собственных исследований изложены последовательно, с научным обоснованием феномена преждевременного старения и его клинико-патогенетических вариантов при центральном гипогонадизме у женщин.

Автором разработан алгоритм обследования пациенток с центральным гипогонадизмом для выявления признаков преждевременного старения и его клинико-патогенетического варианта, обоснована необходимость патогенетического лечения преждевременного старения половыми стероидами, сформулированы показания к такому лечению. Достоверность полученных результатов основана на применении современных методов

клинического и лабораторно-инструментального обследования, а также современных методов статистической обработки.

Выводы и практические рекомендации имеют хорошую доказательную базу, опираются на полученные диссертантом достоверные результаты исследований, подтверждают положения, выносимые на защиту, и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями и отражает основное содержание работы.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к работе нет, однако в процессе ее чтения возник вопрос к соискателю.

У пациенток с центральным гипогонадизмом в возрасте от 18 до 44 лет (медиана возраста 25 лет) отмечаются высокая частота гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, значительно превышающая показатели здоровых женщин аналогичного календарного возраста, однако сравнимая с таковой у здоровых женщин в постменопаузе в возрасте от 51 до 66 лет. Каков риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у этой категории пациенток и насколько вероятно снижение риска при эффективном лечении преждевременного старения?

Поставленный вопрос носит дискуссионный характер, не затрагивает основных выводов и положений диссертации и не умаляет ценности выполненной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Иловойской Ирэны Адольфовны является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы диагностики и лечения преждевременного старения у женщин молодого возраста с центральным гипогонадизмом, имеющей важное значение для геронтологии и гериатрии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Иловойской Ирэны Адольфовны соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г., предъявляемым к докторским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

Отзыв о диссертации Иловойской Ирэны Адольфовны «Диагностика и лечение преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом» обсуждён и одобрен на заседании кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол №9 от «02» июня 2019 г.

Профессор кафедры семейной медицины
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент
Фролова Елена Владимировна

191015, Санкт-Петербург, ул Кирочная, 41 тел. +7 (812)3035000

rectorat@szgmu.ru

