

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Пустотинной Ольги Анатольевны на диссертационную работу Чирвон Татьяны Геннадьевны «Особенности прегравидарной подготовки пациенток с синдромом поликистозных яичников, ассоциированным с метаболическим синдромом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 - акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Чирвон Татьяны Геннадьевны посвящена оптимизации прегравидарной подготовки у пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом.

СПКЯ - это синдром овариальной дисфункции, характеризующийся нарушением менструального цикла, мультифолликулярными яичниками и клиническими проявлениями гиперандрогенизма (акне, гирсутизм, алопеция) и/или гиперандрогемией. Заболевание сопряжено с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, такими как ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, жировой гепатоз и обструктивным апноэ во сне, а также нарушениями настроения (депрессия, тревожность) и пищевого поведения (переедание). В общей популяции он встречается у 5-10% женщин и более чем у 30% женщин с бесплодием. Согласно Роттердамскому консенсусу, диагноз СПКЯ устанавливается по двум из следующих критериев: олиго- или ановуляция, клиническая или биохимическая гиперандрогения и мультифолликулярные (поликистозные) яичники (≥ 20 фолликулов в яичнике и/или объем яичника ≥ 10 мл³), при исключении других причин гиперандрогении и нарушений менструального цикла. Накопленные на сегодняшний день данные показывают, что ни один из критериев не является постоянными и обязательным критерием СПКЯ, в связи с чем выделяют четыре фенотипа заболевания: основной (при наличии всех трех критериев), овуляторный, ановуляторный и неандрогенный. Но к

клиническим проявлениям СПКЯ относят не только гинекологические, но и множественные метаболические нарушения: дислипидемию, ожирение, жировой гепатоз, сахарный диабет второго типа. Избыточный вес регистрируется у 38–88% пациенток с СПКЯ. При этом в основе метаболических изменений лежит инсулинорезистентность (ИР). Более того, стало очевидным, что ИР и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия являются триггером большинства патогенетических изменений при СПКЯ.

Так, высокий уровень инсулина через центральные рецепторы вызывает повышение синтеза лютеинизирующего гормона (ЛГ) в гипофизе и нарушает соотношения ФСГ/ЛГ. С гиперсекрецией инсулина также снижается чувствительность ткани яичников к действию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что ингибирует фолликулогенез и созревание ооцитов и приводит к нарушению менструального цикла, ановуляции и нередко к бесплодию.

Также инсулин стимулирует пролиферацию тека-клеток яичников и усиливает в них индуцированную ЛГ продукцию андрогенов, при этом подавляет активность ароматазы, конвертирующей андрогены в эстрогены, соответственно повышает уровень тестостерона и снижает уровень эстрогенов. Кроме того, гиперинсулинемия активирует продукцию андрогенов надпочечниками и ингибирует образование в печени глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), увеличивая фракцию свободных андрогенов, что усиливает симптомы гиперандрогении.

В структуре ановуляторного бесплодия СПКЯ играет ведущую роль, в связи с чем исследования по лечению СПКЯ и оптимизации методов прегравидарной подготовки являются важной задачей современной гинекологии. Для преодоления ановуляторного бесплодия у женщин с СПКЯ обычно рекомендуются методы стимуляции овуляции, как в естественном цикле, так и с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Но эффективность такого подхода у женщин с ожирением и СПКЯ остается

очень низкой, поэтому начальным этапом преодоления бесплодия у данного контингента женщин рекомендуется снижение массы тела. Было показано, что при снижении веса всего на 5% у 70% женщин восстанавливается овуляция и у 30% наступает самостоятельная беременность. Однако достичь значимого снижения массы тела только диетой и физическими упражнениями не всегда удается.

Свое исследование автор посвятил изучению возможных современных вариантов преодоления бесплодия у женщин с ожирением и СПКЯ путем применения адекватной коррекции метаболического синдрома без применения методов стимуляции овуляции.

В ходе исследования автор сравнивает различные варианты прегравидарной подготовки, используя аналог глотагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – лираглутид и инсулинсенситайзеры - метформин и инозитол.

ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи, который усиливает сигналы насыщения и ослабляют сигналы голода, тем самым приводя к уменьшению массы тела и улучшению метаболических показателей. Метформин используется для коррекции инсулинорезистентности и рекомендован женщинам с СПКЯ для восстановления менструального цикла и подготовки к беременности.

В последние годы все больший интерес научного сообщества вызывает применение инозитола в терапии СПКЯ. После публикации первого международного консенсуса о значении инозитола в акушерстве и гинекологии в 2015 г. произошел значительный прогресс в экспериментальных и клинических исследованиях касающихся биохимической и физиологической активности основных стереоизомеров инозитола, мио-инозитола (МИ) и D-хиро-инозитола (ДХИ), и их терапевтических эффектов в акушерско-гинекологической практике, в том числе бесплодии. МИ и ДХИ являются природными соединениями, участвующими во многих биологических процессах. Они зарекомендовали себя эффективными и безопасными методами профилактики и лечения

метаболических и репродуктивных заболеваний, таких как синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и сахарный диабет 2 типа. Стереоизомеры инозитола являются вторичными мессенджерами инсулина в клетках: МИ осуществляет транспорт глюкозы в клетку, а ДХИ обеспечивает включение глюкозы в цикл Кребса для образования АТФ и также сохранение глюкозы в виде гликогена. Восстановление чувствительности тканей к инсулину при приеме инозитола является ключевым звеном в улучшении гормональных и метаболических показателей при заболеваниях, обусловленных инсулинорезистентностью. Помимо функции вторичных мессенджеров в передаче сигнала инсулина и участия в метаболизме глюкозы, МИ и ДХИ тесно связаны с репродуктивной системой, действуя как модуляторы стероидогенеза. В частности, у женщин МИ является вторичным мессенджером ФСГ и непосредственно участвует в фолликуло- и оогенезе. Он регулирует пролиферацию и созревание гранулезных клеток в яичниках, опосредует ФСГ-индуцированную выработку антимюллера гормона (АМГ), играет ключевую роль в развитии и транспортировке зрелых ооцитов, а также положительно влияет на качество эмбрионов. ДХИ опосредует стимулирующее действие инсулина на стероидогенез и выработку андрогенов тека-клетками яичников. Кроме того, ДХИ напрямую дозозависимо уменьшает экспрессию фермента ароматазы в клетках гранулезы, блокируя превращение андрогенов в эстрогены. Механизмы действия инозитолов являются достаточно сложными, поэтому их терапевтический потенциал все еще находится на стадии изучения.

В своем исследовании автор проводит сравнительную оценку влияния лираглутида, метформина и инозитола на репродуктивную функцию, метаболические и гормональные показатели, что представляется интересным в рамках поиска новых схем прегравидарной подготовки пациенток с СПКЯ и метаболическим синдромом.

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

Научные положения диссертации Чирвон Т.Г. соответствуют формуле специальности 3.1.4 - акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта специальности «акушерство и гинекология». Точно сформулированная цель исследования, поставленные задачи с их решением позволили автору выполнить законченное научное исследование. Положения, выносимые автором на защиту, ясно прослеживаются в тексте диссертации. Результаты исследования обоснованы изучением большого объема данных. Проведен полноценный и корректный статистический анализ данных, что определяет высокую степень достоверности полученных результатов. Итог работы — это выводы, которые являются краткой квинтэссенцией решения поставленных задач. Практические рекомендации обоснованы полученным материалом, их достоверность не вызывает сомнений и отражает суть проведенного научного исследования. Результаты работы внедрены в практическую деятельность многопрофильных стационаров города Москвы.

Достоверность и новизна исследования и полученных результатов

Произведена сравнительная оценка влияния на репродуктивную функцию, гормональные и метаболические параметры фармакотерапии аналогов ГПП-1, инозитола и метформина у пациенток с СПКЯ и метаболическим синдромом. Выявлены преимущества аналогов ГПП-1 для восстановления овуляторной функции и частоты наступления естественной беременности.

Достоверность полученных результатов подтверждается дизайном научного исследования, достаточным количеством включенных в исследование пациентов, применением современных методов медицинской статистики.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация изложена на 97 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 130 источников (20 отечественных и 110 иностранных), иллюстрирована 17 рисунками, 17 таблицами. Стоит отметить превалирование иностранных источников, что не является нарушением структуры и обусловлено темой и общей направленностью работы.

Диссертация иллюстрирована 17 таблицами, 17 рисунками и оформлена с соблюдением всех требований к работам, направляемым в печать.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи научной работы, сформулирована научная новизна, а также практическое значение результатов исследования. В обзорных частях диссертационного исследования проведен полный анализ большого количества научных работ, посвященных данной проблеме. Большая часть упомянутой литературы является современной, опубликованной в последние годы.

Первая глава (11-28 страница) посвящена обзору литературы, связанному с влиянием метаболических нарушений на патогенез синдрома поликистозных яичников. По многочисленным публикациям разобраны современные методы лечения и диагностики данных состояний, а также возможности прегравидарной подготовки данной группы больных.

Вторая глава (29-46 страница) посвящена описанию клинического материала, методов обследования и лечения. Следует сказать, что исследование выполнено на большом числе наблюдений. В работе применены современные инструментальные и лабораторные методы, они легко воспроизводимы, имеют стандартные протоколы. Для статистического анализа использованы адекватные задачам инструменты.

Третья глава (47-66 страница) описывает собственные результаты исследования, где наглядно показаны все полученные данные.

Четвертая глава (67-74 страница) посвящена обсуждению результатов исследования и их сопоставлению с данными мировой и отечественной литературы.

В заключении представлен анализ результатов по всем разделам диссертации, из которого логично и обоснованно вытекают выводы, соответствующие цели и задачам проведенного исследования. Достоверность выводов базируется на качественном планировании этапов исследования, адекватной обработке данных и использовании статистических инструментов, соответствующих поставленным вопросам. Диссертация изложена хорошим литературным языком, легко читается. Принципиальных замечаний по написанной работе нет.

Замечания к работе

Диссертация написана научным языком, разделы взаимосвязаны между собой, структурированы и оформлены в соответствии с требованиями. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию работы нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Чирвон Татьяны Геннадьевны «Особенности прегравидарной подготовки пациенток с синдромом поликистозных яичников, ассоциированным с метаболическим синдромом» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук профессора Доброхотовой Ю.Э., в которой решена важная научная задача и показаны новые дифференцированные подходы к прегравидарной подготовке данной группы больных.

Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени согласно п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №33) от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), а ее автор Чирвон Т.Г. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 - акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры акушерства и гинекологии с
курсом репродуктивной медицины
ЧОУ ДПО «Академия медицинского
образования им. Ф.И. Иноземцева»
(3.1.4. – акушерство и гинекология),
профессор

Пустотина Ольга Анатольевна

«02» сентября 2022 г.

Подпись д.м.н., профессора Пустотиной О.А. «заверяю»

Ученый секретарь Научно-педагогического Совета
ЧОУ ДПО «Академия медицинского
образования им. Ф.И. Иноземцева»
к.м.н. Остроменский В.В.



ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева»,
Санкт-Петербург. 190013, Россия, Санкт-Петербург, пр. Московский, д. 22,
литер М, помещение Н. тел. 8 (812) 244-65-24 E-mail: akademuy@yandex.ru