

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора РАН, д.м.н., профессора, руководителя отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д.О.Отта» Ярмолинской Марии Игоревны на диссертационную работу Азизовой Екатерины Абдулазизовны на тему: «Метаболические нарушения и терапевтические возможности при синдроме поликистозных яичников с сопутствующей тиреоидной патологией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.02 – «Эндокринология»

Актуальность темы исследования

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) - полиморфное заболевание, которое встречается у каждой 10-ой пациентки репродуктивного возраста, при этом у каждой 7-ой пациентки не верифицирован тот или иной фенотип СПЯ. Синдром поликистозных яичников рассматривается как составная часть сложного метаболического синдрома, предрасполагающего к формированию серьезных поздних осложнений, таких как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия и ишемическая болезнь сердца. Учитывая высокий риск метаболических нарушений уже в репродуктивном возрасте, во многом для таких больных необходимо создание мер профилактики сопутствующих заболеваний и предупреждение осложнений этого синдрома. Генез заболевания до конца неизвестен, однако большое значение придается патологическому снижению инсулин-чувствительности периферических тканей, прежде всего жировой и мышечной ткани (развитию их инсулинорезистентности) при сохранении инсулин-чувствительности ткани яичников. Возможна также ситуация патологически повышенной инсулин-чувствительности ткани яичников при сохранении нормальной чувствительности к инсулину периферических тканей. Патологическая инсулинорезистентность тканей, гиперинсулинемия и гиперсекреция инсулина при СПЯ часто (но не всегда) бывают следствием

ожирения или избыточной массы тела. Некоторые исследователи придают значение повышенному уровню простагландинов и других медиаторов воспаления в текальной ткани яичников и в фолликулярной жидкости у больных с СПЯ и считают, что в патогенезе синдрома могут играть роль аутоиммунные механизмы.

В последние годы исследователи обращают внимание на возможную связь СПЯ и аутоиммунных заболеваний. Распространенность аутоиммунной тиреоидной патологии у женщин составляет 4% и повышается до 15% в случае наличия высоких титров антител к ткани щитовидной железы. Различные нарушения менструального цикла и бесплодие часто сочетаются с аутоиммунными заболеваниями, маркерами которых выступают антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антитела к тиреоглобулину. В исследованиях было продемонстрировано, что тиреоидные антитела значимо выше у пациенток с бесплодием, одной из причин которого может быть СПЯ, ассоциированный с повышенным риском аутоиммунных тиреоидных процессов. Было установлено пятикратное увеличение частоты аутоиммунного тиреоидита и субклинического гипотиреоза при данном синдроме.

СПЯ – это диагноз исключения, алгоритм диагностики подразумевает исключение заболеваний щитовидной железы, которые тоже могут приводить к формированию синдрома хронической ановуляции. По данным литературы аутоиммунный тиреоидит, субклинический и манифестный гипотиреоз в 5 раз чаще встречаются при СПЯ, а наличие антител к щитовидной железе ассоциировано с самопроизвольным прерыванием беременности на малом сроке, которое характерно и для СПЯ.

Лечение СПЯ зачастую представляет собой комбинацию консервативного и хирургического методов лечения. Учитывая вариабельность клиники различных фенотипов СПЯ, хроническое течения СПЯ, повышенный риск развития метаболических нарушений и репродуктивных потерь, особенности течения беременности, нарушения

психологического статуса необходимо продолжить изучение патогенеза СПЯ и возможного сочетания эндокринопатий, которые могут своим течением и повышенными рисками заболеваний отягощать период реабилитации женщины репродуктивного возраста, удлинять периконцептуальный период и обосновывать внесение дополнений в клинические протоколы ведения пациенток с СПЯ.

Тем важнее цель исследования представленной диссертационной работы: оценить гормональный, метаболический и репродуктивный статус у пациенток с СПЯ и сопутствующей тиреоидной патологией (гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, диффузный эндемический зоб), а также эффективность персонализированной терапии с учетом выявленных нарушений.

Ввиду вышеизложенного, диссертационная работа Азизовой Екатерины Абдулазизовны актуальна; исследования в этом направлении имеют большое значение для улучшения прогноза заболевания и снижения отдаленных рисков.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Проведен подробный сравнительный анализ анамнестических, метаболических и репродуктивных особенностей пациенток с СПЯ в сочетании с тиреоидной патологией (диффузный эндемический зоб и гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита) на большой выборке пациенток от 18 до 40 лет. Автор диссертационной работы показал, что пациентки с СПЯ и сочетанной патологией имеют более выраженные отклонения в метаболическом профиле, чаще страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями и имеют отягощенный семейный анамнез по эндокринопатиям. Было выявлено, что негативно влиять на фертильность у больных СПЯ могут следующие сопутствующие факторы: возраст, социально-бытовые условия, клинические проявления гиперандрогении и

отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Обнаружено, что гиподисфункция щитовидной железы является фактором, усугубляющим гиперандрогению у пациенток с СПЯ, а также прогноз заболевания: больные имеют более длительные сроки лечения и реабилитации. Установлено, что использование в комплексной терапии пациентов с СПЯ модификации образа жизни, метформина, рекомендованного в группах повышенного риска нарушений углеводного обмена и в определенных этнических группах, к которым, в том числе, относятся жительницы региона проведения исследования, а также гиполипидемических препаратов, эффективно компенсирует метаболические нарушения пациенток.

Продемонстрировано, что у больных СПЯ и тиреоидной патологией, получавших комплексную терапию (препараты левотироксина при показаниях к его приему, комбинированные оральные контрацептивы, метформин, гиполипидемические средства), темпы нормализации гормональных и метаболических нарушений значимо ниже по сравнению с пациентками, страдающими только СПЯ, что необходимо учитывать при планировании сроков лечения бесплодия.

Таким образом, результаты научного исследования выявили влияние тиреоидной патологии на клинические проявления СПЯ. Для оценки прогноза заболевания, сроков лечения и реабилитации с учетом полученных данных рекомендовано выделить клинические группы пациенток с СПЯ: с нормальной функцией щитовидной железы и с нарушенной функцией щитовидной железы (гипотиреоз в исходе хронического АИТ), при которой усугубляется метаболический профиль и требуется более длительный период лечения.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне и на большом клиническом материале (154 пациентки) с использованием

современных методов лечения, адекватных поставленным задачам.

Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные результаты проведенного исследования позволяют:

- оптимизировать диагностику и лечение СПЯ у женщин с сопутствующей тиреоидной патологией;
- прогнозировать исход лечения бесплодия у больных с СПЯ с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы на основании данных о состоянии тиреоидной функции, возраста, выраженности гиперандрогении и акушерско-гинекологическом анамнезе;
- улучшить прогноз фертильности пациенток с СПЯ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Целесообразно внедрение разработанного метода диагностики и лечения больных СПЯ в медицинских учреждениях Российской Федерации. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе клинических кафедр эндокринологии, акушерства и гинекологии и кафедр фундаментальных наук.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа изложена на 93 страницах машинописного текста, написана в классическом стиле и состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций,

списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами и 4 рисунками.

Список литературы включает 130 источников, из них 10 отечественных и 120 зарубежных.

Во введении автор диссертационного исследования представляет актуальность проблемы, а также четко характеризует цель и задачи диссертационной работы.

В первой главе представлен обзор литературы. Глава написана доступным литературным языком и представляет собой развернутый анализ современных данных об этиологии, патогенезе, теориях возникновения, метаболических особенностях, правилах диагностики и основных принципах лечения СПЯ, а также о взаимосвязи тиреоидной патологии с СПЯ.

Во второй главе диссертационной работы автор представил используемые методики исследования, а также представил данные по подбору терапии в зависимости от выявленных нарушений.

В третьей главе представлена клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование. Было сформировано три группы пациенток в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей тиреоидной патологии. Тщательно проанализированы жалобы, с которыми наиболее часто обращались пациентки, семейный анамнез, частота встречаемости сопутствующих заболеваний.

В четвертой главе представлены данные результатов лабораторного и инструментального обследования пациенток, согласно которым в группе пациенток с гипотиреозом и СПЯ наиболее выражены дислипидемия, нарушения углеводного обмена, гормональный дисбаланс (повышение уровня андрогенов), а также увеличение объема яичников по данным УЗИ.

Также, в главе представлены данные эффективности терапии, в частности, применения метформина в отношении инсулинорезистентности, нормализации уровня андрогенов. В группе с ДЭЗ, получающей калия йодид в дозировке 200 мкг ежедневно, отмечалось уменьшение объема щитовидной

железы по данным УЗИ.

В пятой главе проведен подробный анализ и обсуждение полученных результатов. Все полученные результаты сопоставимы с литературными данными, что позволило исследователю грамотно сформулировать выводы и практические рекомендации. Выводы обоснованы, логически выстроены и основаны на поставленных целях и задачах. Практические рекомендации актуальны и обоснованы.

Диссертация написана доступным литературным языком, хорошо проиллюстрирована.

Личный вклад автора заключался в анализе отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, формулировке целей и задач научного исследования. Автор диссертационного исследования самостоятельно выделил 3 группы больных СПЯ в зависимости от наличия или отсутствия тиреоидной патологии и подобрал персонафицированную патогенетическую терапию. Патология щитовидной железы была впервые диагностирована соискателем при обращении пациентов. Исследователь самостоятельно осуществил анализ, а также систематизировал и статистически обработал полученные данные научного исследования. Кроме того, автор самостоятельно подготовил публикации на основании полученных результатов научной работы.

Список литературы и оформление диссертации соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации ВАК. Автореферат полностью отражает содержание и выводы диссертации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них в журналах, рекомендованных ВАК РФ – 4 статьи.

Внедрение результатов в практику

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделения гинекологии и эндокринологии ГБУРД «Городской клинической больницы» и Женской консультации №5, а также в

учебный процесс кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ.

В целом, оценка диссертационной работы Азизовой Е.А. положительная. Принципиальные замечания отсутствуют.

В рамках дискуссионного обсуждения представляется интересным получить ответ на следующий вопрос:

1. Какое количество женщин в обследованных трех группах было с ожирением и избыточной массой тела?
2. В течение какого времени после устранения гипотиреоза оценивалась овуляторная функция у обследованных женщин?

Заключение.

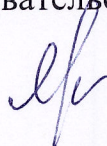
Диссертационная работа Азизовой Екатерины Абдулазизовны «Метаболические нарушения и терапевтические возможности при синдроме поликистозных яичников с сопутствующей тиреоидной патологией», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной клинической практики гинекологов и эндокринологов.

В исследовании Азизовой Е.А. решена важная научная задача – совершенствование алгоритма ведения пациенток с СПЯ и сопутствующей тиреоидной патологией, проживающих в йод-дефицитных регионах.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Азизовой Екатерины Абдулазизовны соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Российской

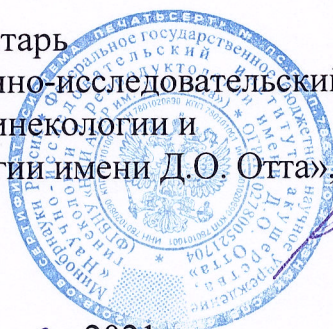
Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология.

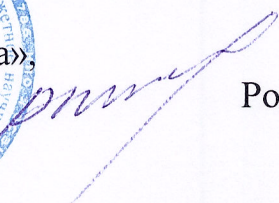
Профессор РАН,
доктор медицинских наук,
профессор,
руководитель отдела гинекологии и эндокринологии
федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт акушерства, гинекологии и
репродуктологии имени Д.О. Отта»

 Мария Игоревна Ярмолинская

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН,
профессора Ярмолинской М.И. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и
репродуктологии имени Д.О. Отта»,
к.м.н.



 Роман Викторович Капустин

«25» апреля 2021 г.
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3
Тел: +7 (812) 328-98-89;
e-mail: iagmail@ott.ru
Web-сайт: <https://ott.ru>.