

ОТЗЫВ

Официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, директора Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России Гриневой Елены Николаевны о диссертационной работе Локтионовой Анны Сергеевны на тему: «Персонализированная диагностика центрального гипогонадизма у женщин», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология

Актуальность темы научного исследования

Сохранение репродуктивного потенциала мужчин и женщин фертильного возраста является одной из актуальных социальных и медицинских проблем. Согласно современным исследованиям примерно у 1 из 8 пар возникают проблемы с зачатием или вынашиванием беременности, причем, как минимум четверть случаев женского бесплодия вызвана эндокринными причинами, приводящими к нарушению овуляции. Диссертационное исследование Локтионовой А.С. посвящено редкому заболеванию, ассоциированному с ановуляторным женским бесплодием – центральному гипогонадизму.

Центральный (или гипогонадотропный) гипогонадизм у женщин – это не только бесплодие, но и гипоэстрогения, которая приводит к аменорее, негативно влияет на костно-мышечную и сердечно-сосудистую системы, а также существенно снижает качество жизни женщины. По данным некоторых исследований, гипогонадотропный гипогонадизм и гипоэстрогения в отсутствие адекватной заместительной терапии, являются независимым фактором риска смерти. Тот факт, большинство пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом – это женщины молодого возраста, заболевание имеет не только медицинскую, но и важную социально-экономическую проблему.

Цель работы Локтионовой А.С. - улучшение качества диагностики центрального гипогонадизма у женщин. На сегодняшний день критерии

диагностики этого состояния остаются неясными: по данным литературы, в том числе клинических рекомендаций авторитетных международных сообществ, в качестве диагностических критериев принимаются «низкие» или «низконормальные» значения гонадотропинов, без определенных значений. При наличии у женщины с подозрением на центральный гипогонадизм органического поражения хиазмально-селлярной области (аденомы гипофиза, краниофарингиомы и т.д.) диагноз может быть подтвержден визуализирующими методами; при интактном же состоянии гипоталамо-гипофизарной области центральный гипогонадизм становится диагнозом исключения, предпринимаемый в этом случае диагностический поиск увеличивает время до постановки точного диагноза.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Локтионовой А.С., целью которой является разработка дифференцированного подхода к диагностике центрального женского гипогонадизма и внедрение алгоритма персонализированной диагностики этого состояния, без сомнения является актуальной как с научной, так и с практической точки зрения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование Локтионовой А.С. выполнено на достаточном количестве клинического материала: в работу включены данные обследования 146 женщин, при оценке которых были использованы современные лабораторные и инструментальные методы исследования.

Сформулированные в представленной работе научные положения, цель и задачи, а также выводы и практические рекомендации обоснованы, основаны на результатах проведенного автором исследования. Результаты диссертации Локтионовой А.С. не противоречат уже известным положениям опубликованных по данной проблеме исследований, в то же время, расширяют и углубляют их.

Представленные автором выводы и рекомендации основаны на статистически достоверных и научно обоснованных результатах исследования и в полном объеме отражают задачи работы и ее цель.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений (146 женщин), использованными методами статистической обработки, глубоким анализом данных.

В рамках настоящей диссертационной работы предложен новый способ достижения актуальной научной цели – улучшения качества диагностики центрального женского центрального гипогонадизма. Новизна научных положений заключается в разработке алгоритма персонализированной диагностики центрального гипогонадизма у женщин, включающего определение базальных уровней гонадотропинов, стимулированных в ходе пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона уровней гонадотропинов, а также количественной экспрессии репродуктивно заинтересованных генов.

Автором показана высокая прогностическая ценность базальных уровней гонадотропных гормонов, а также других гормонов для подтверждения центрального генеза гипогонадизма у женщин. Также продемонстрировано место стимуляционной пробы с аналогом гонадолиберина в подтверждении идиопатического центрального гипогонадизма у женщин.

Выводы диссертационного исследования полностью отвечают поставленным задачам и цели работы и основаны на полученных автором результатах.

Практическая значимость работы

Практические рекомендации диссертационного исследования Локтионовой А.С. могут быть использованы в ежедневной практике врача-эндокринолога. Данные гормонального обследования, представленные в разработанной автором

диссертации алгоритме, могут служить ориентирами для подозрения и последующего подтверждения диагноза центрального гипогонадизма. Алгоритм диагностики прост в применении, помогает определить последовательность применения диагностических методов, дополняет существующие диагностические критерии центрального гипогонадизма и позволяет систематизировать обследование пациенток с гипоестрогенной аменореей.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую работу в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, а также используются при обучении слушателей на кафедре эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Полнота изложения результатов диссертационной работы в научных печатных изданиях

Основные положения и результаты диссертационного исследования полностью отражены в публикациях: изложены в 15 печатных работах, 6 из которых – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, в том числе 3 работы в изданиях, индексируемых в Scopus и Web of Science.

Положительной чертой работы следует считать также доклады, которые были представлены на российских и зарубежных научных конференциях.

Оценка содержания диссертационного исследования, его завершенности, замечания по оформлению

Диссертационная работа Локтионовой А.С. является завершенным научно-квалификационным трудом, выполнена по традиционному плану. Объем и структура диссертации не вызывает замечаний: работа изложена на 104 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического указателя,

включающего 123 источника, из них 13 отечественных и 110 зарубежных. Работа иллюстрирована 28 рисунками и 19 таблицами.

В работе четко сформулированы выносимые на защиту научные положения, продемонстрирована научная новизна и практическая значимость работы. Обзор литературы изложен последовательно, содержит современные данные по проблеме диагностики центрального гипогонадизма у женщин, обосновывает актуальность работы. В материалах и методах подробно описан дизайн исследования, алгоритм формирования финальной выборки пациенток, описаны применяемые методы исследования, в том числе, разработанные специально для диссертационной работы. Результаты исследования изложены подробно и детально проанализированы. Осуществлен анализ прогностической ценности методов лабораторного и генетического исследования, используемых для диагностики центрального женского гипогонадизма, подтверждена четкая этапность исследований для достижения высокой чувствительности и специфичности диагностических мероприятий при наличии подозрения на это заболевание. Заключение диссертации обобщает полученные результаты, резюмирует и дает объяснение полученным в диссертационном исследовании данным. Выводы сформулированы четко и соответствуют поставленным задачам и цели. Практические рекомендации исходят из результатов работы и основаны на выносимых на защиту положениях.

Принципиальных замечаний по оформлению диссертационной работы нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и полностью отражает основные положения, изложенные в диссертационном исследовании. Иллюстративный материал автореферата содержит таблицы и рисунки, облегчающие восприятие изложенного материала.

Замечания к работе

Имеется небольшое число стилистических ошибок.

Вопросы, возникшие при оппонировании диссертации:

1. Поясните, пожалуйста, каким образом рассчитывалась чувствительность и специфичность представленных в работе значений ЛГ, ФСГ, тестостерона при установления их прогностической ценности. Другими словами, что было использовано в качестве «золотого стандарта»?
2. В литературе описано довольно много генов, ассоциированных с гипогонадотропным гипогонадизмом, в том числе гены, оцениваемые в данной работе. Почему были выбраны именно эти гены?
3. В представленном в работе алгоритме (стр.76) имеется графа «иной генез гипогонадизма». Какие конкретно причины гипогонадизма имеются в виду?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Локтионовой Анны Сергеевны «Персонализированная диагностика центрального гипогонадизма у женщин», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная задача улучшения качества диагностики центрального гипогонадизма у женщин, имеющая существенное значение для эндокринологии.

Представленная работа соответствует паспорту специальности «Эндокринология» по п.3 «Цитогенетика эндокринных заболеваний: идентификация генов гормонов, генов рецепторов гормонов и генов других молекул, идентификация генетических дефектов, обуславливающих развитие эндокринных заболеваний. Выявление молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к эндокринным болезням, разработка методов прогнозирования и ранней диагностики эндокринных заболеваний», п.4

