

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения РФ, советник группы советников и
консультантов Кузнецовой Ирины Всеволодовны о диссертации
Шулюкян Зепюр Егизаровны «Профилактика и терапия
метаболического синдрома у женщин в менопаузе» представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности:

3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы

Диссертационная работа Шулюкян Зепюр Егизаровны посвящена разработке мер профилактики и фармакологической коррекции метаболических нарушений, ассоциированных с менопаузой у женщин.

Актуальность проведенного исследования не вызывает сомнения, поскольку метаболические нарушения, сопровождающие наступление менопаузы, являются одним из ведущих факторов риска развития ишемических поражений сердца и сосудистой дистонии у женщин старшего возраста. Частота развития метаболического синдрома с каждым годом возрастает, что обусловлено изменением образа жизни, характера питания и повышением уровня стресса населения.

Отметим, что в вопросах, касающихся менопаузы, основное внимание до настоящего времени уделялось классическим проявлениям климактерического синдрома: вегето-сосудистым («приливы», потливость, тахикардия), нервно-психическим (нарушения сна, смена настроения, снижение работоспособности). Из эндокринно-обменных проявлений рассматривались в основном остеопороз и уро-генитальные нарушения. Все эти проявления достаточно успешно корректируются назначением препаратов заместительной гормонотерапии. Однако в связи с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, дисфункции печени – эти препараты противопоказаны пациенткам с метаболическим синдромом.

№ 10	Вкл. № 94
Листов	19
2014 г.	
"Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	
Тел./факс: 8 (8462) 23-11-11	

В связи с изложенным разработка вопросов профилактики и терапии метаболических нарушений в менопаузе у женщин имеет большое значение для практического здравоохранения и определяет цель диссертационного исследования.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, приведенные в диссертации основаны на данных обследования 184 женщин, находившихся в менопаузе от 1 года до 5 лет. Из них у 87 был диагностирован метаболический синдром – они составили основную группу, у 97 метаболических нарушений выявлено не было – эти женщины составили группу сравнения. У всех менопауза была естественной. В процессе обследования автором использовались современные общеклинические, гормональные, ультразвуковые методы исследования. Статистическая обработка полученных результатов позволила обосновать научные положения и выводы, приведенные в диссертации.

Научная новизна исследования

Впервые, автором выявлена взаимосвязь содержания лептина и инсулина и тиреоидных гормонов в развитии метаболического синдрома у женщин в менопаузе. Разработаны методы коррекции климактерического синдрома у женщин с ожирением, основанные на использовании фитоэстрогенов (изофлавонов, лигнанов и куместанов), агонистов имидазолиновых рецепторов при гипертензивных состояниях у женщин с ожирением в менопаузе в сочетании с гипогликемическими препаратами (производными бигуанидов). Разработаны механизмы проведения дифференциальной диагностики метаболического синдрома и алиментарного

ожирения у женщин в менопаузе. На основании полученных результатов обследования и терапии предложены пути профилактики метаболического синдрома у женщин в менопаузе.

Диссертантом доказано, что у женщин с метаболическим синдромом повышение лептина не пропорционально массе тела; при этом имеется очень сильная прямая корреляционная связь между уровнем лептина и инсулина, между массой тела и уровнем инсулина. В процессе проведения исследования автором установлено, что у пациенток с метаболическим синдромом нарушена внегонадная конвертация эстрогенов, которая приводит к повышению уровня свободного тестостерона и кортизола, вызывает изменения функции сердечно-сосудистой системы и биохимических параметров.

Автором доказано, что для формирования менопаузального метаболического синдрома недостаточно алиментарного ожирения и помимо повышения массы тела, меняется гормональный фон и биохимический профиль, что в результате приводит к нарушению работы печени и сердечно-сосудистой системы.

Для практического здравоохранения диссертантом предложены варианты терапии пациенток с высокой массой тела, основанные на патогенезе ожирения.

Полученные результаты подтверждают практическую значимость исследования.

Значимость результатов диссертации для науки и практики

Для лечебных учреждений автором разработаны методы профилактики, дифференциальной диагностики причин ожирения и комплексного терапевтического воздействия на метаболические изменения у женщин в менопаузе. Сформулированы конкретные терапевтические схемы

коррекции выявленных нарушений. Разработана и внедрена балльная шкала рисков развития метаболических нарушений у женщин в менопаузе.

В процессе выполнения работы автором использовались стандартные общеклинические методы обследования гинекологических больных, а так же определения показателей содержания эстрадиола, кортизола, свободного тестостерона, лептина и инсулина, а также гликемического профиля обследуемых женщин. Очень важно, на мой взгляд, что автором проводились сопоставления полученных результатов с данными суточного мониторирования артериального давления и состояния сердечно-сосудистой системы – это важно и для специалистов не профильного направления (терапевтов, эндокринологов и неврологов).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы, изложенные в диссертационной работе, могут быть использованы в лечебно-диагностической практике стандартно оснащенных медицинских учреждений гинекологического профиля, а также при подготовке обучающих материалов для студентов всех факультетов медицинских ВУЗов.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация построена по традиционной схеме, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Указаны перспективы дальнейшей разработки темы. Общий объем диссертации составляет 133 страницы.

Работа выполнена на большом фактическом материале, что определило значимость и весомость полученных результатов.

В первой главе автором проведен теоретический анализ отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме (п. 1.1-1.3, с. 11-22). В этой главе автором подробно изложены современные представления о механизмах развития метаболических нарушений в менопаузе, возможностях дифференциальной диагностики менопаузальных расстройств. Рассмотрены варианты фармакологической коррекции метаболических нарушений у женщин в менопаузе.

Следует отметить, что литературный обзор представлен авторами как отечественных, так и зарубежных школ. Указатель литературы содержит 208 источников из них 94 отечественных и 114 зарубежных.

Во второй главе определены методы исследования (п. 2.1-2.5, с. 30-33), применяемые в работе: общеклинические, гормональные, биохимические, методы исследования. Описаны методы оценки функции сердечно-сосудистой системы (холтеровское мониторирование, ЭХОКГ сердца). Также приведены статистические методы обработки полученных результатов.

В этом разделе диссертации автор определяет критерии включения в группы исследования, выделяет две группы женщин: основную группу составили 87 женщин с метаболическим синдромом, группу сравнения 97 пациенток в менопаузе без метаболического синдрома. В этой же главе автор проводит сравнительный анализ состояния здоровья и социальных показателей женщин выделенных групп, описывает методику антропометрических исследований (определение индекса массы тела, определение типа ожирения, биоимпедансометрию). Во второй главе указано, что наиболее значимыми патологиями, кратно повышающими риск развития метаболического синдрома у женщин до наступления менопаузы, являются заболевания нервной системы, в частности астено-вегетативный синдром, гипертония и патология сердечно-сосудистой системы. В

менопаузе наибольшее значение имели такие состояния, как нарушения толерантности к глюкозе, гипертония и гипотиреоз, в то время, как ожирение было менее значимым.

Что касается объективного обследования пациенток, то было установлено, что у женщин с метаболическим синдромом общая жировая масса была почти в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения ($p=0,000$), в то время, как среднее содержание тощей массы не имело статистически значимых различий ($p=0,237$). Выявлено, что у женщин с метаболическим синдромом содержание жировой ткани в области талии составило 41,3(1,4)%, в то время, как в группе сравнения только 32,7(1,2%) ($p=0,000$). Аналогичная ситуация сложилась и при распределении жировой ткани в области бедер – в основной группе этот показатель составил 44,2(1,5)%, в группе сравнения 26,9(1,3)% ($p=0,000$). У женщин с нормальным индексом массы тела и метаболическим синдромом, в композиционном составе тела среднее содержание жиров составило 34,7(1,2)%, что статистически значимо выше аналогичных значений в группе сравнения - 25,3(2,1)% ($p<0,001$).

Далее, в 3-й главе (3.1-3.6, с.34-47) диссертантом приведены результаты сравнительного анализа содержания лептина, половых гормонов, инсулина и состояния сердечно-сосудистой системы. Автором установлено, что между лептином и инсулином имелась прямая корреляционная связь по шкале Чеддока ($r=0,953$, $p=0,031$). Также была выделена прямая сильная связь ($r=0,933$, $p=0,045$) между содержанием инсулина и массой тела женщин с МС. Что касается половых гормонов, автором было установлено, что независимо от индекса массы тела среднее содержание эстрадиола у всех пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом было примерно одинаковым, в то время, как уровень свободного тестостерона был статистически значимо больше у пациенток со 2 и 3 степенью ожирения. Было отмечено, что если у пациенток с повышенным или нормальным индексом массы тела среднее содержание тестостерона составляло 1,4(0,2) и

1,5 (0,3), то у пациенток со 2-3 степенью ожирения эти значения увеличивались почти в 4 раза и достигали 6,4(0,2), $p < 0,001$. В отличие от основной группы у женщин без метаболического синдрома среднее содержание эстрадиола было достоверно выше, чем в основной группе при любой степени ожирения, а среднее содержания свободного тестостерона ни у одной женщины не превышало референсных значений. В отношении сердечно-сосудистой системы, на основании проведения холтеровского мониторирования всех пациенток сравниваемых групп, автором установлено, что у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом максимальные значения систолического АД составляли 147(3,2) мм рт ст, диастолического 95,4(2,7) мм рт ст, в группе сравнения эти показатели были статистически достоверно ниже 125,4(2,8) мм рт ст и 85,3(1,9) мм рт ст, соответственно ($p = 0,002$). Удельный вес частоты снижения АД в течение дня у женщин с МС в среднем составлял 3,6(0,8)%, что было статистически значимо ниже показателей группы сравнения, который приближались к нормальным и составляли 10,4(0,7)% ($p < 0,001$); частота снижения АД от общего количества измерений ночью составляла 8,4(2,7)% в основной группе и 14,9(0,9)% в группе сравнения.

Далее, в четвертой главе (с. 49-57), автором подробно изложены результаты фармакологической коррекции и динамики метаболических изменений и лабораторных показателей обследуемых пациенток. Автором показано, что через 6 месяцев проведения дифференцированной терапии у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом снизилось содержание лептина и инсулина. Превышение показателей сохранилось только у женщин с ожирением 2-3 степени. Свободный тестостерон во всех подгруппах он был в пределах лабораторной нормы. Статистически значимо ($p < 0,001$) во всех подгруппах повысились значения эстрадиола. Биохимические показатели свидетельствовали о нормализации функции печени – снижении до нормальных лабораторных значений содержания

трансаминаз, некоторое снижение холестерина, хотя у пациенток с ожирением его значения, даже на фоне приема статинов, были выше лабораторных норм. Снизился индекс атерогенности, что наиболее статистически значимо было у женщин с 1-2-3 степенью ожирения ($p=0,005$), ($p=0,008$), ($p=0,001$), соответственно.

Последняя пятая глава (с. 63-75) посвящена вопросам профилактики развития метаболических нарушений в менопаузе. Диссертантом предложена балльная шкала прогноза развития метаболических нарушений, которая позволяет ранжировать женщин по группам риска по развитию метаболических нарушений. Автор предлагает женщинам со средним или высоким риском развития менопаузального метаболического синдрома проводить исследование композиционного состава тела, общеклинические, гормональные и УЗ обследования в пременопаузальном периоде. При выявлении отклонений от лабораторных норм показано углубленное обследование и терапия выявленных нарушений до наступления менопаузы.

Следует отметить достаточный объем проведенных исследований и корректность статистических сопоставлений с использованием современных методов компьютерной обработки цифровых данных, чтобы считать полученные результаты достоверными.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

Основные положения диссертации отражены в 13 печатных работах, из которых 2 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций материалов диссертационных исследований, остальные представляют собой материалы конференций различного уровня, имеется программа для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации №21874563873).

Данные диссертации используются в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии №1, акушерства и гинекологии ИПО, ультразвуковой диагностики ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Кроме того, полученные результаты являются руководством в работе лечебно-диагностических учреждений здравоохранения: «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», филиал «Родильного дома № 25», ГБУЗ «МЦ Династия» (г. Самара), акушерско-гинекологического отделения ГБУЗ СО СГП №3 (г. Самара), гинекологического отделения № 2 ГБУЗ СО СГКБ № 8 (г. Самара).

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные результаты диссертационного исследования рукописи, и соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к оформлению авторефератов.

Вопросы и замечания.

Общее впечатление о диссертации хорошее, принципиальных замечаний по оформлению и содержанию нет, за исключением отдельных стилистических погрешностей, которые не влияют на существо исследования и не изменяют сути полученных результатов.

Однако при глубоком ознакомлении с диссертацией возникли вопросы:

1. С чем в первую очередь необходимо дифференцировать метаболический синдром у женщин при назначении терапии?
2. Что приводит к изменению количества лептина в крови у женщин с метаболическим синдромом?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая диссертацию, в целом следует отметить, что по своей актуальности, объему проведенных исследований и практической значимости работа Шулюкян Зепюр Егизаровны «Профилактика и терапия метаболического синдрома у женщин в менопаузе» является самостоятельной, законченной квалификационной научно-исследовательской работой, раскрывающей актуальную проблему современной гинекологии – профилактику и терапию меопаузального метаболического синдрома у женщин.

Диссертационная работа Шулюкян Зепюр Егизаровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в ред. постановления Правительства РФ № 426 от 20.03.2021г), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Шулюкян Зепюр Егизаровна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Советник группы советников
и консультантов федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор,
шифр научной специальности

3.1.4 – акушерство и гинекология

11.11.2021

Подпись Кузнецовой И.В. заверяю

Ученый секретарь, к.м.н., доцент

Кузнецова Ирина Всеволодовна

Павлович Станислав Владиславович

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, дом 4

Тел. оппонента + 7(903)960 33 85, e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

С.Р.Зевон *отмечена* *исследования* *З.Е.* *Шулюкян*

