

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры Последипломного образования и семейной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Давидян Лианы Юрьевны по диссертации Шулукиан 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

Листов	Вкл. №	2024 г.
9	93	14 11
"Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации		
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76		

Актуальность темы

Диссертационная работа З.Е. Шулукиан 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 урогенитальные 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.

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

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 прямая сильная 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 обусловили 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. Проводились сопоставления полученных результатов с данными суточного мониторинга артериального давления и состояния сердечно-сосудистой системы.

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 медицинских ВУЗов.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация построена по традиционной схеме, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, приложений. Указаны перспективы дальнейшей разработки темы. Общий объем диссертации составляет 151 страницу.

В первой главе автором проведен теоретический анализ отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме (п. 1.1-1.2, с. 12-29). 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, УЗИ 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.

Далее, в 3-й главе (3.1-3.6, с. 34-48) автор проводит сравнительный анализ состояния здоровья и социальных показателей женщин выделенных групп, описывает результаты антропометрических исследований (определение индекса массы тела, определение типа ожирения, биоимпедансометрию). Диссертантом 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, по данным автора, наибольшее значение имели такие состояния, как нарушения толерантности к глюкозе, гипертония и гипотиреозом, в то время, как ожирение было менее значимым.

Что касается объективного обследования пациенток, 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)% ($p<0,001$).

В следующей, 4-й главе (4.1.-4.3., с.49-62) диссертантом представлены результаты лабораторных параметров женщин сравниваемых групп.

Приведены результаты сравнительного анализа содержания лептина, половых гормонов, инсулина и состояния сердечно-сосудистой системы. Автором установлено, что между лептином и инсулином имелаась прямая сильная 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 указано, что если у пациенток с повышенным или нормальным индексом массы тела среднее содержание тестостерона составляло $1,4(0,2)$ ммоль/л и $1,5(0,3)$ ммоль/л, то у пациенток со 2-3 степенью ожирения эти значения увеличивались почти в 4 раза и достигали $6,4(0,2)$ ммоль/л, $p<0,001$. 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, автором установлено, что у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом по результатам холтеровского мониторирования, 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 пятой главе (с. 63-74), 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. Снижился 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 шестая глава (с. 75-78) 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 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 3 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций материалов диссертационных исследований, остальные представляют собой материалы конференций различного уровня.

Результаты диссертации используются в практической работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУЗ «МЦ Династия» (г. Самара), акушерско-гинекологического отделения ГБУЗ СО СГП №3 (г. Самара), гинекологического отделения № 2 ГБУЗ СО СГКБ № 8 (г. Самара), а также в учебном процессе на кафедрах на кафедре акушерства и гинекологии ИПО, на кафедре ультразвуковой диагностики ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации.

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные результаты диссертационного исследования.

Вопросы и замечания.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет, за исключением отдельных стилистических погрешностей, которые не изменяют сути полученных результатов.

Вопросы:

1. Какие противопоказания к назначению препаратов заместительной гормональной терапии были у женщин с метаболическим синдромом?
2. Можно ли обойтись диетой и увеличением физической активности женщин с метаболическим синдромом или необходима фармакологическая поддержка обменных процессов?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая диссертацию, следует отметить, что по своей актуальности, объему, предложенных 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 – профилактика и терапия менопаузального метаболического синдрома у женщин.

Диссертационная работа Шулюкян Зепюр Егизаровны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в ред. постановления Правительства РФ № 426 от 20.03.2021г), а ее автор, Шулюкян Зепюр Егизаровна, заслуживает ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Официальный оппонент:

профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (адрес: 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, дом 42.

E-mail: contact@ulsu.ru), доктор медицинских наук, профессор

« 9 » 11 2021 г



Давидян Лиана Юрьевна

Подпись профессора Давидян Л.Ю. заверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета

федерального государственного

бюджетного образовательного

учреждения высшего образования

«Ульяновский государственный университет»

Министерства науки и высшего образования

Российской Федерации

« 9 » 11 2021 г



Литвинко Ольга Александровна

С отзывом ознакомлена Шулюкян З.Е. 18.11.2021 г.