

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Кузнецовой Ирины Всеволодовны на диссертацию  
Кручининой Елены Владимировны на тему «Остеопенический синдром у  
женщин с хирургической менопаузой», представленную на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

### Актуальность темы исследования

Актуальность темы исследования не вызывает сомнений, так как в последние десятилетия отмечается рост числа гинекологических заболеваний, требующих радикального оперативного вмешательства, в том числе и в молодом возрасте. Так, согласно статистическим данным, во всем мире ежегодно производится от 25 до 40% пангистерэктомий и овариоэктомий, а средний возраст, при котором выполняются оперативные вмешательства, составляет 40,5 лет. В России частота данной операции варьирует от 32,5 до 38,2%. Следовательно, в нашей стране, каждая третья-четвертая женщина позднего репродуктивного возраста находится в состоянии хирургической менопаузы.

Овариоэктомия, выполненная в позднем репродуктивном возрасте, приводит к системным изменениям уже в первые месяцы после операции. Ранние вазомоторные симптомы (ВМС) менопаузы появляются после операции и нарастают все последующие дни. У меньшей части женщин эти симптомы появляются через 1–4 недели, а иногда и позже, к которым позднее присоединяется тахикардия, плаксивость, нарушение сна и другие симптомы. Наряду с развитием вегетативных и психоэмоциональных нарушений хирургическая менопауза приводит к урогенитальным расстройствам (сухость и гиперемия слизистой оболочки, зуд, жжение, диспареуния), а также повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и остеопороза. Все эти нарушения развиваются на несколько лет раньше, чем при естественной менопаузе, при которой уровень эстрогенов снижается в течение нескольких лет постепенно, и организм женщины адаптируется к условиям гипоэстрогении. У женщин с хирургической менопаузой скорость потери костной ткани после одномоментного выключения функции яичников и устранения поло-



жительного влияния эстрогенов на костную ткань как правило, превышает таковую у женщин с естественной менопаузой и может достигать 3–5% в год.

Остеопороз (ОП) — широко распространенное метаболическое заболевание скелета многофакторного генеза. Сама по себе болезнь не угрожает жизни, но коварна продолжительным бессимптомным течением (месяцы, годы) и опасными последствиями. В 95–96% случаев у остеопении нет никаких симптомов, пока не возникнут осложнения. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что в мире насчитывается около 250 млн человек, страдающих остеопорозом. Увеличение количества остеопоротических переломов в целом, и, особенно, переломов шейки бедра и позвоночника, сопровождается высокой инвалидизацией и смертностью.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет проблему остеопороза как глобальную, занимающую как по социально-экономической, так и медицинской значимости четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета.

Новый подход к диагностике остеопороза, основанный на определении абсолютного риска переломов FRAX, расширяет диапазон применения профилактической медикаментозной терапии. Витамин D и его активные метаболиты, соли кальция оказывают дополнительное многоплановое профилактическое действие в отношении остеопоротических переломов.

В связи с этим, разработка и применение профилактических, лечебных программ, рациональное управление здоровьем способны снизить частоту и осложненное течения остеопоротического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой.

**Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Все исследования в диссертации Кручининой Елены Владимировны научно обоснованы. Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет объема исследования, использованием в работе современных методов исследования и адекватных методов вариационной статистики,



что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы и практические рекомендации, которые отражают логику достижения цели диссертационной работы.

Диссертантом проведено реетро- и проспективное клиническое исследование. Ретроспективно проведен анализ большой базы данных скрининговой УЗ-денситометрии у 2367 (1316 с хирургической и 1051 с естественной менопаузой) жительниц Московской области за 10 летний период (2008–2018 гг.). В проспективное исследование включено и обследовано 100 женщин с хирургической менопаузой, обратившихся и наблюдавшихся в отделении гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. По полученным данным частота встречаемости остеопенического синдрома у пациенток, как с естественной, так и с хирургической менопаузой составила более 51%. Проведены современные инструментальные методы обследования, выявлены и определены факторы риска развития остеопороза у данной когорты пациенток. Оценивались результаты общепринятого клинического и лабораторного обследования, а также данные ДРА, подсчета индекса FRAX.

Особое внимание уделено проблеме экологической обстановки в округах МО на основании экологических карт с целью выявления факторов риска развития остеопенического синдрома у женщин.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Впервые изучена распространенность встречаемости остеопенического синдрома у пациенток, проживающих в Московской области, обратившихся на консультацию в отделение гинекологической эндокринологии за 10 летний период (2008–2018 гг.). Диссертантом проведен анализ влияния экологической обстановки в городах и районах Московской области на развитие данных нарушений.

Проведена инструментальная динамическая оценка состояния МПКТ у пациенток с хирургической менопаузой.

Проведены экспериментальные исследования: определение уровня экспрессии генов ядерных рецепторов витамина D (VDR), мембранных (mER) и



ядерных ( $ER_{\alpha}$  и  $ER_{\beta}$ ) рецепторов эстрадиола и мембранных (mPR и PGRMC-1) и ядерных (PRA и PRB) рецепторов прогестерона в МНФК, что позволило доказать прямое участие половых стероидов и их рецепторов в патогенезе менопаузального остеопороза.

Сопоставлен антирезорбтивный эффект МГТ и комбинации МГТ с препаратами кальция и витамином D у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом с учетом экспрессии рецепторов к витамину D, эстрадиолу, прогестерону.

Определена эффективность комбинированной терапии, включающей МГТ, препараты кальция и витамина D у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом, которая способствует снижению выраженности менопаузальных расстройств (с 98,9% до 41%) в течение года, оказывает положительное действие на метаболизм костной ткани.

Результаты ДРА и метода FRAX позволили прогнозировать риск возникновения переломов у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом.

**Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации,  
для науки и практики**

Результаты диссертационной работы Кручининой Елены Владимировны следует оценить как весомый вклад в науку и практику. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне.

В итоге проведенного диссертационного исследования данные, касающиеся алгоритма обследования пациенток с хирургической менопаузой на амбулаторном этапе, позволили своевременно выявить остеопенический синдром, снизить риск его осложнений.

Разработанная схема клинико-лабораторного контроля за состоянием здоровья женщин с хирургической менопаузой позволила оценить эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий, а также адекватно и своевременно провести контроль за состоянием МПКТ.

Доказано, что у каждой пациентки с известными данными ДРА или без них может быть использован метод FRAX.

Для практического здравоохранения разработаны и предложены критерии наиболее значимых факторов риска развития остеопенического синдрома на основании которых (без дорогостоящих обследований), можно назначать терапию для профилактики и лечения.

Доказана хорошая переносимость и высокая комплаентность пациенток в отношении как менопаузальной гормонотерапии, так и менопаузальной гормонотерапии в сочетании с препаратами кальция и витамина D: стимуляция костного формирования, замедление резорбции и как следствие прирост МПКТ; благоприятное влияние на качество жизни женщин в постменопаузе.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа изложена на 166 страницах машинописного текста. Построена классически: состоит из введения, обзора литературы (1 глава), собственных исследований (2, 3, 4, 5 главы), заключения (6 глава), выводов, практических рекомендаций. Текст работы содержит 19 таблиц, иллюстрирован 32 рисунками. Список литературы достаточный и включает всего 227 источников, в том числе 110 на русском и 117 на английском языках.

Подробный анализ литературы позволил автору сформулировать цель и задачи исследования.

Цель работы – оптимизировать тактику ведения пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом (остеопения и остеопороз) путем рациональной диагностики и адекватной терапии.

Шесть поставленных задач соответствуют выбранной цели исследования.

Обзор литературы охвачен достаточно объемно. Автор показывает умение анализировать материал. Данный раздел подчёркивает проблематику и социальную значимость хирургической менопаузы и формирующегося на ее фоне первичного остеопенического синдрома (остеопении и остеопороза).



Описаны признанные методы обследований, и терапии для улучшения качества жизни и профилактики осложнений остеопенического синдрома у данных пациенток.

Глава 2 посвящена материалами методам исследования.

В соответствии с поставленной целью и задачами в проспективное исследование включено 100 женщин с хирургической менопаузой, проживающих в Московской области, обратившихся и наблюдавшихся в отделении гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ.

В данной главе проводится анализ всех демографических показателей, характер менструальной и репродуктивной функции обследуемых больных, а также оценка жалоб исследуемых пациенток, определена степень выраженности симптомов эстрогенного дефицита, определены индивидуальные факторы риска развития остеопороза у каждой конкретной пациентки. Разделение когорты обследованных пациенток корректно на основании данных ДРА осевого скелета на этапе скрининга и на подгруппы в зависимости от степени тяжести менопаузальных расстройств, кальций-фосфорных изменений, показателей уровня витамина D. Проведены общеклинические и специальные инструментальные исследования всем пациенткам. Методы обследования современны и значимы.

Статистический анализ включал в себя комплекс методик математической статистики. Вычисления проводили с использованием пакета стандартных статистических программ. В основу математической обработки материала были положены как параметрические методы (t- критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали за 0,05. Все количественные характеристики обработаны на персональном компьютере с использованием программ Statistica 13 и Microsoft Excel.

Главы 3, 4 и 5 посвящены результатам обследования больных и их анализу. Полученные результаты достаточны, для диагностики, оценки и срав-



нительного статистического анализа. Автором подробно описаны результаты полученных обследований в исследованных группах пациенток, что позволило обосновать положения, выносимые на защиту:

Фундаментальное исследование уровня экспрессии рецепторов витамина D, эстрадиола и прогестерона в мононуклеарах периферической крови у пациенток группы риска по развитию остеопенического синдрома очень интересно и служит важным прогностическим показателем для достижения максимального эффекта и индивидуального подбора терапии менопаузальных расстройств и остеопенического синдрома и профилактики его осложнений. Метод не инвазивный, информативный, но, к сожалению, пока недоступный для массового использования. Однако за ним будущее, и надо продолжить работу в этом направлении.

Глава 6 посвящена описанию различных схем проводимой терапии женщинам с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом, содержит положения об индивидуализированном выборе терапии и профилактики остеопенического синдрома.

В заключении проводится детальное обсуждение полученных результатов, схем лечения и их сопоставление с публикациями других авторов, проводивших подобные исследования.

Диссертация содержит 7 выводов, которые логично заканчивают анализ клинического исследования и соответствуют поставленным в работе задачам. Работа заканчивается практическими рекомендациями, которые сформулированы вполне конкретно и, безусловно, будут полезны для применения в клинической практике акушеров-гинекологов.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации и содержит основные положения и выводы.

По содержанию и оформлению диссертационной работы замечаний нет.

Материал, представленный автором в автореферате и в 4 научных работах, которые входят в перечень ВАК Минобрнауки РФ, в полном объеме отражает основные научные положения диссертации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Кручининой Елены Владимировны на тему «Остеопенический синдром у женщин с хирургической менопаузой» является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи гинекологии – оптимизации тактики ведения пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом путем рациональной диагностики и выбора адекватной терапии, что имеет существенное значение для гинекологии и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

### **Официальный оппонент:**

Профессор кафедры акушерства  
и гинекологии №1 института клинической  
медицины имени Н.В. Склифосовского  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего о  
Первый Московский государственный ме  
университет им. И.М. Сеченова Министер  
здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет),  
доктор медицинских наук, профессор  
(специальность: 14.01.01 –  
Акушерство и гинекология)

Подпись д.м.н., проф. Кузнецовой И. В. за  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО Первый М  
им. И.М. Сеченова Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор

119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: +7(499) 248-05-53

E-mail: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru

*15.02.2017.*