

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Григорян Ольги Рафаэлевны 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

Ввиду увеличения частоты органической патологии матки и придатков у части больных возникает необходимость хирургического вмешательства и выполнения не только органосохраняющих, но и радикальных операций, порой в молодом возрасте.

В России каждая третья женщина репродуктивного и раннего пременопаузального возраста находится в состоянии хирургической менопаузы. У большинства пациенток, перенесших подобные операции, появляются вегетососудистые, психоэмоциональные и обменно-эндокринные нарушения. У 20–43% больных типичные вегетососудистые и психоэмоциональные симптомы появляются уже на 7–14-е сутки послеоперационного периода, а у 71–90% больных – в течение ближайшего года. Среди отдаленных последствий хирургической менопаузы оказывается развитие остеопороза, развитие генитоуринарного синдрома. Широко обсуждается взаимосвязь хирургической менопаузы с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нарушениями липидного и углеводного обменов.

Особое место в структуре состояний после удаления матки и придатков принадлежит метаболическим изменениям костной ткани. Большой прогресс в исследовательской деятельности, диагностике и терапии потери костной ткани позволяет говорить об остеопорозе как о важнейшем социальном заболевании. Остеопороз – это «эпидемия без симптомов». Частота заболеваемости остеопорозом с каждым годом стремительно увеличивается. Вероятность развития остеопороза у женщин гораздо больше, чем у мужчин.

У женщин в период климактерия ускоряются процессы резорбции костной ткани и нарушается обмен кальция и образование костной ткани. Хотя диагностика остеопороза не представляет существенных сложностей, выявляемость этой патологии остается очень низкой, особенно на ранних, доклинических стадиях заболевания. Это объясняется отсутствием денситометрии в плане обязательной диспансеризации женщин, переживающих период менопаузы, и низкой обращаемостью пациенток для проведения этого исследования. А ведь при своевременно начатой профилактике удается не только предупредить развитие переломов, но значительно улучшить состояние костной ткани даже при уже начавшемся процессе.

Для диагностики остеопенического синдрома используются биохимические, инструментальные методы. Низкая минеральная плотность костной ткани, менопаузальные расстройства могут служить показанием для применения менопаузальной гормонотерапии (МГТ). МГТ является «золотым стандартом» лечения остеопенического синдрома (ОС), подавляя резорбтивную активность костной ткани. Витамин D и его активные метаболиты, соли кальция оказывают лечебно-профилактическое действие в отношении остеопенического синдрома.

Таким образом, углубленное обследование популяции женщин Московской области с хирургической менопаузой представляет определенный научно-практический интерес для разработки тактики ведения пациенток с остеопеническим синдромом и является весьма актуальным.

Диссертационная работа Кручининой Елены Владимировны, направленная на улучшение диагностики и индивидуализации медикаментозной терапии, снижения риска переломов и улучшения качества жизни пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом, является актуальной и значимой для системы здравоохранения.

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

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации Кручининой Елены Владимировны, обусловлена современными методами исследования, объемом проводимого исследования, обеспечивающим статистически значимые положения, заключения и выводы. Диссертантом проведено ретро- и проспективное клиническое исследование. Ретроспективно проведен анализ базы данных УЗ-денситометрии у 2367 жительниц Московской области с хирургической и естественной менопаузой за 10-летний период с 2008 г. по 2018 г., обследованных в отделении гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. В проспективное исследование включено и обследовано 100 пациенток с хирургической менопаузой. Проведены современные и инструментальные методы обследования. Определена эффективность двух видов терапии остеопенического синдрома – МГТ и МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D.

Особенно интересны и фундаментальны проведенные автором исследования показатели мононуклеарной фракции крови. Определены уровни экспрессии рецепторов витамина D, эстрадиола, прогестерона в мононуклеарной фракции крови у пациенток с остеопеническим синдромом, с целью прогноза эффективности рекомендованной терапии.

Также в работе рассматривался вопрос экологической обстановки в городах Московской области – как фактор риска метаболических нарушений костной ткани. Автором выделены неблагоприятные районы и пациенткам рекомендованы профилактические мероприятия. Наличие множества факторов риска развития остеопенического синдрома определяет необходимость подхода к этой актуальной проблеме как к системному биологическому явлению. Особый интерес в данной работе представляет динамический анализ исследуемых маркеров ремоделирования костной ткани и ДРА на фоне МГТ и комбинированной терапии (МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D).

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации, сформулированные соискателем, вытекают из материала диссертации и отражают логику достижения цели диссертационной работы.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием адекватных методов вариационной статистики, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором определены показания и эффективность двух видов терапии (МГТ и МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамином D), с учетом экспрессии рецепторов к витамину D, эстрадиолу, прогестерону при лечении остеопенического синдрома. Результаты ДРА и метода FRAX позволили автору прогнозировать риск возникновения переломов у пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом.

Диссертантом разработаны и проанализированы показатели маркеров ремоделирования, показатели уровня витамина D для диагностики остеопенического синдрома у пациенток с хирургической менопаузой, показана возможность их применения не только для диагностики, но и для контроля эффективности терапии.

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.

Полученные при проведении работы данные, касающиеся алгоритма обследования пациенток с хирургической менопаузой на амбулаторном этапе, позволили своевременно выявить остеопенический синдром, снизить риск его осложнений. В итоге проведенного диссертационного исследования разработанная схема клинико-лабораторного контроля за состоянием здоровья женщин с хирургической менопаузой позволила оценить эффек-

тивность проводимых мероприятий, а также адекватно и своевременно провести контроль за состоянием МПКТ. У каждой пациентки с известными данными ДРА или без них должен дополнительно быть использован метод FRAX.

Для практического здравоохранения разработаны и предложены критерии наиболее значимых факторов риска развития остеопенического синдрома, персонализация лечения. Автором доказана хорошая переносимость и высокая комплаентность пациенток в отношении проводимой терапии.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 166 машинописных страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, клинической характеристики обследованных больных, результатов собственных исследований, заключений, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа содержит таблицы (19), иллюстрирована рисунками (32).

Подробный анализ литературы позволил автору сформулировать цель и задачи исследования. Цель работы – оптимизация тактики ведения пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом (остеопения и остеопороз) путем рациональной диагностики и адекватной терапии.

Шесть задач соответствуют выбранной цели исследования.

Обзор литературы достаточно объемный. Автор показывает умение анализировать материал. Данный раздел подчёркивает проблематику остеопенического синдрома, течение менопаузального синдрома у пациенток с хирургической менопаузой, роль витамина D, описание маркеров ремоделирования костной ткани, инструментальных методов диагностики и выбор препаратов для лечения.

Глава 2 посвящена материалам и методам исследования. В диссертационной работе представлены результаты проспективного исследования, которые проводились в течение 2 лет. В соответствии с поставленной целью

и задачами в проспективное исследование было включено 100 женщин с хирургической менопаузой, обратившихся и наблюдавшихся в отделении гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИАГ. Подробно описаны критерии включения и исключения. Предметом исследования стало определение МПКТ методом ДРА. На этапе скрининга по данным ДРА осевого скелета деление обследованных пациенток корректно. Деление на подгруппы пациенток автором определено на основании показателей уровня витамина D, тяжести менопаузальных расстройств. Подробно проведен анализ клинической картины менопаузального и остеопенического синдромов, определены факторы риска развития остеопенического синдрома. Методы обследования современны и значимы.

Статистический анализ включал в себя комплекс методик математической статистики. Использовались методы описательной статистики. Использовался критерий Стьюдента в различных вариантах. Все количественные характеристики обработаны на персональном компьютере с использованием программ Statistica 13 и Microsoft Excel.

Глава 3, 4, и 5 описывают результаты обследования пациенток и их детальный анализ. Полученные данные достаточны для диагностики, оценки и статистического анализа. Диссертантом подробно описаны полученные результаты у обследованных женщин, что позволило определить положения, выносимые на защиту. Использование инструмента FRAX определяет риски развития остеопенического синдрома и помогает решить вопрос о инициации патогенетической терапии.

Интересным, с научной точки зрения, оказалось, проведение сравнительного анализа уровня экспрессии генов ядерных рецепторов витамина D (VDR), мембранных (mER) и ядерных (ER α и ER β) рецепторов эстрадиола и мембранных (mPR и PGRMC-1) и ядерных (PRA и PRB) рецепторов прогестерона в МНФК у пациенток с остеопорозом. Выявлено изменение уровня экспрессии рецепторов витамина D, эстрадиола – ER α и прогестерона – PR-A. У пациенток с остеопенией отмечена большая вариабельность уровней

mRNA рецепторов эстрадиола, прогестерона и витамина D в мононуклеарах периферической крови. Метод определения уровня экспрессии рецепторов неинвазивный, информативный, перспективный.

В главе 6 приведено описание и сравнение двух видов терапии пациенткам с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом. Представлены положения по персонализированному выбору терапии и применению профилактических мероприятий в отношении остеопенического синдрома.

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

Указатель литературы включает 227 источника, где 110 представлены на русском и 117 – на английском языках.

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

Существенных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы 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, имеющей обоснованные выводы и значимые практические рекомендации. В работе на современном уровне представлены решения актуальной задачи гинекологии – ведения пациенток с хирургической менопаузой и остеопеническим синдромом, оптимального их лечения, приводящего к снижению рисков переломов и улучше-

нию качества жизни, 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:
главный научный сотрудник отделения
эндокринной гинекологии с дневным
стационаром Федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
эндокринологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
(специальность: 14.01.01 – Акушерство
и гинекология)

Подпись д.м.н., проф. Григорян О. Р.
Ученый секретарь ФГБУ «Националь
медицинский исследовательский центр
эндокринологии» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульян
Телефон: +7499 124-58-32
E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru

17.02.2017