

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук (14.01.14 – внутренние болезни, 14.01.25 – пульмонология), профессора Хадарцева Александра Агубечировича, директора медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет» Министерства науки и высшего образования на диссертационную работу Берихановой Румисы Рамзановны «Комплексная нелекарственная коррекция климактерических расстройств у пациенток с метаболическим синдромом», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность проблемы климактерических расстройств при метаболическом синдроме, по мнению автора, сопряжена с напряженной демографической ситуацией – нарастанием гендерного дисбаланса, старением населения, негативной трансформацией его возрастной структуры. Отмечается увеличение частоты ожирения, метаболического синдрома в популяции. Угасание функции яичников приводит к развитию полиморбидной патологии женщин. Коррекция симптоматики достигается менопаузальной гормональной терапией, которая ограничивается противопоказаниями к ней, полипрагмазией при лечении полиморбидной патологии, негативным отношением к ней женщин. Недостаточно разработана комплексная не медикаментозная терапия менопаузального метаболического синдрома.

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

Исследование Берихановой Р.Р. проведено в соответствии с этическими требованиями, выполнено в достаточном объеме. *Цель и задачи исследования* адекватно сформулированы и полностью решены в ходе исследования. *Дизайн исследования* – структурирован, четкий, соответствует поставленным задачам.

Степень достоверности результатов (выводов, практических рекомендаций и научных положений, сформулированных в диссертации) обусловлена репрезентативным объемом выборки – 330 женщин 45-50 лет (средний возраст $47,5 \pm 2,5$ лет) с метаболическим синдромом в периоде менопаузального перехода. Диагностика осуществлялась согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр, 2009), давностью от двух до

пяти лет, информативными методами клинико-инструментальных методов. Изложены критерии включения и не включения. Все женщины дали информированное добровольное согласие на включение в исследование. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Методом рандомизации было сформировано 5 групп обследованных не имевших достоверных различий по возрасту, социальному статусу, уровню образования, региону проживания, спектру генитальной и экстрагенитальной патологии. ЭКГ проводилось в 12 стандартных отведениях на электрокардиографе «*Cardiofax ECG-2150 Nihon Kohden*» (Япония). Оценку степени выраженности климактерических нарушений проводили по шкале Грина – *Greene Climacteric Scale (GCS)*, показателя «тревожность» по тесту Спилбергера-Ханина, тяжести депрессивных расстройств по шкале Гамильтона. Измеряли антропометрические параметры: рост, массу тела, окружность талии; рассчитывали индекс массы тела, анализировали дневники питания; оценивали типы пищевого поведения по опроснику *DEBQ*. Концентрацию фибриногена, протромбиновое и тромбиновое время в плазме крови исследовали на коагулографе «*ACL 9000*» («*INSTRUMENTATION LABORATORY*», США) с использованием реактивов той же фирмы, производили определение МНО (*INR*) (международное нормализованное отношение, *International Normalized Ratio*). Производилось определение Хагеман-зависимого фибринолиза. С-реактивный белок определялся латексным иммунотурбидиметрическим методом. На автоматическом иммуноферментном анализаторе «*NexGen*» («*ADALTIS*», Италия) в сыворотке крови с использованием набора реактивов «Алкор Био» (Россия) определялись уровни ТТГ, Т4св, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона. Уровень эстрадиола исследовался с применением диагностических ИФА-наборов «*ELISA's*» («*DRG*», Германия). На автоматическом селективном биохимическом анализаторе «*Konelab 30*» («*Thermo Fisher SCIENTIFIC*», Финляндия) и стандартных наборов реактивов «*BioSystems*» (Испания) проводилось биохимическое исследование крови, включая определение глюкозы, липидного спектра крови. Кальций определяли на анализаторе электролитов «*EASLYTE CALCIUM*» со стартовым комплектом («*Medica Corp.*», США). Концентрацию иммунореактивного инсулина определяли на микропланшетном ридере «*Multiscan EX*» («*Labsystems*», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «*DRG*» (США). Оценивали уровень *HOMA-IR (Homeostasis-ModelAssessment - InsulinResistance)*. Симптомы влагалищной атрофии оценивались по 5-балльной шкале *D. Barlow*. Определялся индекс вагинального здоровья Бохмана, проводились видеокольпоскопия на цифровом аппарате

SENSITEC SLC-2000 (*Apexmed International B.V.*, Нидерланды). Цитологическое исследование мазков-соскобов из цервикального канала и влагалищной части шейки матки по методу Папаниколау, микроскопия влагалищных мазков с окраской по Грамму, культуральное исследование вагинального отделяемого. Проводилась оценка статуса курения, данных брачного анамнеза, индекса женской сексуальной функции – *The Female Sexual Function Index (FSFI)*, дневников мочеиспускания. Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на многофункциональной системе экспертного класса *ESAOTEMyLab 70* (Италия). Измерение толщины эндометрия производилось при трансвагинальной эхографии на этой же многофункциональной системе. Маммологическое исследование – осмотр, пальпация молочных желез, цифровая маммография (система *Siemens Mammomat Inspiration*, США) и/или ультразвуковое исследование молочных желез. Проводилось измерение минеральной плотности костной ткани (МПК) центрального скелета методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (*DXA*) на рентгеновском костном денситометре «*Prodigy Vision 5*» (*GE Medical Systems LUNAR, USA*). Статистический анализ результатов исследования осуществлялся с использованием стандартного пакета программ *MicrosoftOffice 2010 (MicrosoftExcel)* («*Microsoft Corporation*», USA) и «*STATISTICA® for Windows 6.0*» («*StatSoft Inc*», USA). Достоверность различий средних значений определяли по *t*-критерию Стьюдента, сравнение относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака – по точному методу Фишера, оценку статистической значимости различий относительных показателей (независимых выборок) – непараметрическим методом по критерию χ^2 Пирсона, количественных – по критерию Вилкоксона.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры интегративной медицины ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), в практику работы ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации» (г. Москва), ООО «Первый Доктор» (г. Москва).

Все это позволяет считать научные положения, выводы и рекомендации – обоснованными и соответствующими паспорту научной специальности 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия.

Достоверность и научная новизна исследования

Показана эффективность комплексных нелекарственных программ (лечебной физкультуры, бальнеотерапии, перорального приема поливитаминов и минералов), а также физических факторов, осуществляемых на специальной физиотерапевтической установке – при условии рационального питания,

повышения физической активности, отказа от курения. Эти программы способствуют значимому улучшению клинико-лабораторных показателей при менопаузальном метаболическом синдроме.

Впервые определено, что при легком течении болезни с преобладанием психоэмоциональных расстройств показано применять комбинацию преформированных лечебных физических факторов: мелотерапию, ароматерапию, аэроионотерапию, вибротерапию, а также их сочетание с хромотерапией. Впервые показано, что при таком течении заболевания – эффективны полно-спектровая и селективная хромотерапия, снижающая нейровегетативные проявления на 79,4% (без использования вибротерапии) и на 80,8% при совместном использовании с вибротерапией. При легкой степени тяжести метаболического синдрома, программа, включающая вибротерапию, обеспечивает повышение индекса вагинального здоровья на 12,7%, хромотерапию – на 11,5%, программа с совместным применением данных факторов – на 19,9%. Эта программа эффективна и при средней степени тяжести, при этом увеличивается индекс женской сексуальной функции. Снижение суммарного балла по климактерической шкале Грина при этом составляет соответственно 44,6%, 40,4% и 55,3%.

Впервые разработан алгоритм динамического клинико-лабораторного обследования на основании обменно-эндокринных нарушений у женщин с метаболическим синдромом. Сформулирован и патогенетически обоснован алгоритм дифференцированной комплексной нелекарственной коррекции климактерических расстройств.

Разработаны 4 программы для ЭВМ: «Возможности комплексной нелекарственной коррекции ранних климактерических расстройств у пациенток с метаболическим синдромом», «Анализ качества жизни пациенток с метаболическим синдромом на фоне нелекарственной коррекции климактерических расстройств», «Отдаленные результаты нелекарственной терапии климактерических нарушений у пациенток с метаболическим синдромом», «Программа для подбора комплексной коррекции коморбидной патологии у пациенток в перименопаузе». Получен патент на изобретение «Способ комплексной коррекции коморбидной патологии у пациенток в перименопаузе».

Научно-практическая значимость

Предложенный и внедренный в практику алгоритм динамического клинико-лабораторного обследования женщин, включающий оценку алиментарного статуса, структурно-функционального состояния щитовидной железы, уровней фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола, оценку психо-эмоционального статуса, состояния желудочно-кишечного тракта, гинекологического и урологического статуса, оценку био-

химического профиля крови с определением инсулинорезистентности *HOMA-IR*, параметров коагулограммы, оценку уровня маркеров воспаления и состояния скелетно-мышечной системы, оценку выраженности климактерических расстройств и сексуальной функции – инициирует проведение научных исследований в плане системного анализа и синтеза, что обуславливает продолжение научных исследований.

Разработанные для практического здравоохранения комплексные программы нелекарственной коррекции климактерических расстройств у пациенток с метаболическим синдромом в периоде менопаузального перехода. (модификация образа жизни, отказ от курения, оптимальное пищевое поведение, повышение физической активности) – показали эффективность и нуждаются в практической реализации в учреждениях здравоохранения.

Для коррекции климактерических расстройств легкой степени с преобладанием психоэмоционального компонента предложена программа, включающая сеансы в условиях физиотерапевтической установки «*Spectra Color SPA System*» с применением различных преформированных физических факторов (рецептивная мелотерапия, ароматерапия, вибротерапия, полноспектральная и селективная хромотерапия), которая может широко использоваться в условиях центров восстановительной медицины.

Информативность и простота диагностического алгоритма, высокая эффективность комплексной лечебной немедикаментозной технологии, позволяет рекомендовать их для широкого применения в практическом здравоохранении в стационарных, амбулаторно-поликлинических, санаторно-курортных условиях, в центрах восстановительной медицины и реабилитации.

По теме диссертации опубликована 80 научных работа, из них 14 – в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, в том числе 6 – в международной реферативной базе данных «*Scopus*».

Оценка содержания диссертации

Работа написана в традиционном стиле, изложена на 359 листах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 9 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 485 источников, из них – 156 зарубежных. Работа содержит 93 таблицы и 90 рисунков.

Во *введении* обоснована актуальность исследования, его цели и задачи. В нем отражена научная новизна, практическая значимость, внедрение результатов.

В 1 главе *обзор литературы* написан хорошим литературным языком. Представленные в обзоре данные отечественной и зарубежной литературы

освещают современное состояние вопроса, включают проблемные аспекты и полностью подтверждают актуальность тематики исследования.

Во 2 главе детально освещены *методы диагностики и восстановительно-реабилитационного лечения*. Это современные клинические, лабораторные и инструментальные методы.

В 4-9 главах изложено основное содержание работы, обеспечившее получение значимых выводов.

У пациенток с метаболическим синдромом в периоде менопаузального перехода нарушение алиментарного поведения выявлено в 100% случаев. Преобладал эмоциогенный тип патологического пищевого поведения, снижение разнообразия, превышение калорийности, дезорганизация суточного режима приема пищи, несбалансированность её по основным нутриентам.

У женщин с метаболическим синдромом в периоде менопаузального перехода выявлены особенности течения климактерического синдрома:

- корреляция уровней систолического и диастолического артериального давления коррелируют с индексом массы тела, уровень тревожности соответствует высокому уровню: при климактерическом синдроме легкой степени средний показатель реактивной тревожности составляет 46,4 балла, личностной тревожности 46,4 баллов, при климактерическом синдроме средней степени достоверно выше – 51,6 балла и 51,2 балла соответственно;

- у пациенток с климактерическим синдромом легкой степени средний показатель уровня депрессивных расстройств по тесту Гамильтона составил 10,1 балла, у пациенток с КС средней степени тяжести он был достоверно выше – 11,8 баллов. Средний уровень *HOMA-IR* у пациенток с климактерическими расстройствами легкой степени составляет 5,06, у пациенток с климактерическими расстройствами средней степени – достоверно выше – 5,39;

- преобладающим вариантом микробиологического статуса влагалища является бактериальный вагиноз; у всех пациенток состояние микробиоты кишечника соответствует дисбактериозу; среднее значение индекса вагинального здоровья по шкале Бохмана у женщин с климактерическим синдромом легкой степени составило 3,5 балла, у женщин с климактерическим синдромом средней степени достоверно ниже – 3,3 балла. Выявлена корреляция между индексом вагинального здоровья и состоянием вагинальной микробиоты ($r=0,75$);

- суммарный индекс женской сексуальной функции у пациенток с климактерическим синдромом легкой степени составил 19,5 баллов, у пациенток с климактерическим синдромом средней степени тяжести – достоверно ниже: 16,9 баллов; переходный период у женщин с метаболическим синдромом ха-

рактизовался широким диапазоном внутригрупповых колебаний уровней ЛГ, ФСГ и эстрадиола;

- минеральная плотность костной ткани у пациенток с климактерическим синдромом средней степени была достоверно ниже в сравнении с пациентками с климактерическим синдромом легкой степени;

- степень выраженности климактерических расстройств по шкале Грина коррелирует с индексом *НОМА-IR* и индексом массы тела;

- применение у женщин с метаболическим синдромом алгоритма комплексного динамического клинико-лабораторного обследования, включающего общеклиническое обследование, оценку алиментарного, тиреоидного, психоэмоционального, гинекологического, урологического статусов, состояния микробиоты кишечника, функции гипоталамо-гипофизарного комплекса, биохимического профиля крови с определением инсулинорезистентности *НОМА-IR*, уровней маркеров воспаления, оценку состояния скелетно-мышечной системы, сексуальной функции – дает целостное представление о состоянии их психического и физического здоровья, позволяет оценить эффективность комплекса проводимых мероприятий, направленных на коррекцию климактерических расстройств, и оптимизировать терапевтическую тактику;

- комплексные нелекарственные лечебные программы коррекции климактерических расстройств легкой и средней степени тяжести (включающие различные комбинации преформированных лечебных физических факторов – мелотерапию, ароматерапию, вибротерапию, полноспектровую и селективную хромотерапию, аэроионотерапию), а также лечебную физкультуру, питьевую бальнеотерапию, прием поливитаминов и минералов – на фоне стандартного лечения значительно уменьшают проявления патологического климакса и способствуют коррекции обменно-эндокринных нарушений.

- при климактерическом синдроме легкой степени тяжести с преобладанием нейровегетативных расстройств целесообразно применять программы с хромотерапией; программы с вибротерапией обладают преимуществом при доминировании психоэмоциональных климактерических расстройств; при климактерическом синдроме средней степени тяжести необходимо одновременное применение вибротерапии, мелотерапии, ароматерапии, хромотерапии и аэроионотерапии. Такой комплекс лечебных программ повышает эффективность коррекции проявлений генитоуринарного менопаузального синдрома; программы с исключением вибротерапии или хромотерапии уступают по эффективности коррекции сексуальных расстройств у пациенток с климактерическим синдромом легкой и средней степени в 1,5 раза;

– комплексная нелекарственная коррекция климактерических нарушений способствует улучшению показателей углеводного и липидного обмена, снижению протромбогенного потенциала крови с возрастанием терапевтических эффектов при применении преформированных лечебных физических факторов в различных; при климактерическом синдроме средней степени определена необходимость одновременного включения в лечебный комплекс вибротерапии, хромотерапии, мелотерапии, ароматерапии и аэроионотерапии, показатели достоверно ухудшаются при исключении из комплекса вибротерапии или хромотерапии; эти программы с дотацией витаминов и минералов оказывают регулирующее влияние на функционирование гипофизарно-яичниковой системы, обеспечивают максимальную сохранность структуры и функции щитовидной железы, обладают остеопротективным эффектом, который усиливается при применении физических, что выражается в предотвращении потери минеральной плотности костной ткани.

На основании полученных результатов запатентовано изобретение – «Способ комплексной коррекции коморбидной патологии у пациенток в перименопаузе».

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Берихановой Румисы Рамзановны «Комплексная нелекарственная коррекция климактерических расстройств у пациенток с метаболическим синдромом», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, выполненная при консультации доктора медицинских наук, профессора Миненко Инессы Анатольевны, является законченной оригинальной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы – оптимизации и патогенетического обоснования подходов к нелекарственной коррекции климактерических расстройств у пациенток с метаболическим синдромом в периоде менопаузального перехода.

Диссертация Р.Р. Берихановой не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Р.Р. Берихановой полностью соответствует требованиям п. 15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет

имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор, Бериханова Румиса Рамзановна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия.

Официальный оппонент:

Директор медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет» Министерства науки и высшего образования, доктор медицинских наук (14.01.14 – внутренние болезни, 14.01.25 – пульмонология), профессор Хадарцев Александр Агубечирович 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет» Министерства науки и высшего образования

300012, г. Тула, пр. Ленина, 92; Тел: (4872) 73 44 60; e-mail: info@tsu.tula.ru; сайт: <http://tsu.tula.ru>

Подпись д.м.н., профессора А.А. Хадарцева заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»

Л.И. Лосева



11.01.2021