ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора П.Е. Влощинского на диссертационную работу Ю.В. Лутова «Метаболический синдром у мужчин – динамическое мультиформное транссистемное коморбидное состояние», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность проблемы

Метаболический синдром и связанные с ним сердечно-сосудистые риски относятся к наиболее обсуждаемым междисциплинарным проблемам. В зависимости от профессиональных интересов клинические проявления находит каждый исследователь. Это свидетельствует об отсутствии жестких критериев диагностики и классификационных признаков. В работе G. Reaven (1988) все было достаточно просто и логично: развитие артериальной гипертонии связывалось с увеличением концентрации триглицеридов, снижением уровня липопротеинов высокой плотности и резистентностью к инсулину. Чуть позже стало понятно, что существенный вклад вносит избыточная масса тела. Были предложены критерии нормального индекса-, избыточной массы тела и ожирения. Эти критерии стали использоваться в ряде популяционных исследований, но через некоторое время появились статьи, в которых обсуждался «парадокс ожирения»: у пациентов с ожирением и избыточной массой тела обнаруживался более низкий риск общей сердечно-сосудистой смертности, чем у пациентов с низкой и нормальной массой тела. Высказывалось мнение, что сам факт ожирения не является самостоятельным фактором риска, нежели низкая физическая активность. Очередной критерий – абдоминальное ожирение. Однако критическое значение окружности талии, предлагаемые эндокринологами, существенно ниже такового, предлагаемого кардиологами, критерии для европеоидов и азиатских этнических групп также отличаются. Часто в исследованиях разных авторов использовались не совпадающие анатомические ориентиры для измерения или не учитывалось положение пациента, прием пищи, конституциональные особенности. Не существует консенсуса между Международной Федерацией Диабета и Европейским обществом кардиологов по артериальной гипертонии. По рекомендации последних от более строгих критериев Международной Федерации Диабета, в 2013 году вернулись к «щадящим» критериям абдоминального ожирения, предложенным ВОЗ. Вносятся предложения выделять лиц с метаболически здоровым ожирением, метаболически тучных с нормальной массой тела, что делает ситуацию еще более запутанной.

В последние годы, благодаря работе медицинских экспертов в различных согласительных комиссиях, удалось преодолеть ряд спорных пунктов по критериям метаболического синдрома. Тем не менее, ряд

специалистов считают, что определение объема талии не является клинически значимым критерием фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Очевидной слабостью этой методики является то, что объем талии отражает в большей степени толщину инертной жировой ткани передней брюшной стенки и поясничной области, чем висцерального жира. Вероятность гипердиагностики достаточно велика. Отсутствует возможность количественной оценки степени тяжести метаболического синдрома, что не позволяет оценить динамику состояния пациента и эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

Продолжается активное обсуждение специалистами значения дополнительных компонентов – различных патологических состояний или метаболических сдвигов, не связанных непосредственно с сердечно-сосудистой патологией или сахарным диабетом 2 типа, но имеющих в своей патогенетической основе инсулинорезистентность. В этой связи рассматриваются провоспалительные изменения системы крови, синдром поликистозных яичников, неалкогольная жировая болезнь печении др. Особое внимание уделяется взаимоотношениям некоторых расстройств мужской половой сферы с метаболическим синдромом. В ряде работ установлено, что клинические признаки эректильной дисфункции появляются раньше признаков ишемии миокарда вследствие меньшего диаметра пенильных артерий в сравнении с коронарными, поэтому предложено считать эректильную дисфункцию предиктором последующих сердечно-сосудистых изменений. Следует отметить, что нет единого мнения о взаимосвязях мужского гипогонадизма с признаками метаболического синдрома: часть специалистов считают, что инсулинорезистентность и дисфункция висцеральной жировой ткани приводят к специфическим изменениям метаболизма, подавляющих синтез тестостерона в гонадах и трансформирующих его в эстрадиол в жировой ткани; другие предполагают, что дефицит тестостерона, напротив, является пусковым или усугубляющим фактором в отношении развития инсулинорезистентности и компонентов метаболического синдрома.

Несмотря на многолетние исследования метаболического синдрома его патогенез остается не раскрытым, поэтому не существует единого мнения по его диагностике, ни по его верификации.

Учитывая постоянно нарастающую медико-социальную значимость сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа, сохраняющиеся спорные моменты в вопросах верификации и патогенеза метаболического

синдрома, тема диссертационного исследования Лутова Юрия Владимировича является достаточно актуальной. Цель и задачи работы сформулированы конкретно и корректно, соответствуют основной идее исследования. Благодаря последовательному, творческому и аналитическому подходу к решению поставленных задач, автору удалось получить новые научные результаты в области клинической патофизиологии, касающиеся патогенетических основ формирования метаболического синдрома и проблем его верификации у мужчин.

Научная новизна и практическая значимость исследования.

Впервые представлены доказательства того, что два потенциальных маркера метаболического синдрома –избыточная масса тела и нарушения пуринового обмена обладают такими же тесными патогенетическими связями с инсулинорезистентностью и дисфункцией висцеральной жировой ткани, способностью к образованию кластеров, как и основные маркеры. На основании полученных результатов диссертант обосновал целесообразность расширения критериев верификации метаболического синдрома за счёт указанных патологических состояний, что позволят выявлять расширенный круг лиц с повышенным риском сердечно-сосудистой и эндокринной (сахарный диабет 2 типа) патологиями.

Диссертантом установлено, что замедление процессов полового созревания и развитие заболеваний андрологической сферы у мальчиков пубертатного возраста в большей степени связано с преобладанием регуляторных влияний кортикостероидных гормонов, над влиянием гормонов половой системы. В связи с этим соискатель считает необходимым при проведении плановых медицинских осмотров мальчиков-подростков привлекать врачей-андрологов для выявления расстройств половой системы и проведения своевременной и коррекции.

Показано, что у мужчин зрелого возраста развитие андрогенного дефицита и эректильной дисфункции ассоциировано с инсулинорезистентностью, дисфункцией висцеральной жировой ткани и критериями метаболического синдрома. Взаимосвязи между указанными андрологическими расстройствами и критериями, характеризующими метаболический синдром, выражены в большей степени, чем внутрисистемная связь между дефицитом тестостерона и эректильной дисфункцией. Полученные результаты позволили диссертанту рекомендовать дефицит тестостерона в качестве самостоятельного фактора патогенеза, а

эректильную дисфункцию – диагностически значимым критерием метаболического синдрома.

Диссертантом впервые установлено, что в случае наличия одного или двух патогенетических механизмов, относящихся к метаболическому синдрому, определяющую роль играют дисфункция висцеральной жировой ткани и инсулинорезистентность, а развитию наиболее тяжёлых многокомпонентных форм метаболического синдрома, способствует присоединение к указанным нарушениям дефицит тестостерона в качестве третьего фактора патогенеза.

В результате глубокого и разностороннего анализа взаимосвязей между факторами патогенеза и критериями метаболического синдрома автор пришел к убеждению, что метаболический синдром развивается минимум по двум патогенетическим вариантам. Если стартовым фактором патогенеза является инсулинорезистентность, среди начальных доминирующих «фенотипов» (трёхкомпонентных комбинаций) метаболического синдрома присутствуют нарушения углеводного обмена. В ситуациях, когда начальным фактором патогенеза является дисфункция висцеральной жировой ткани, преимущественно формируются начальные «фенотипы» метаболического синдрома с атерогенными дислипидемиями в составе. Автором показано, что независимо от механизма патогенеза и свойственных для него «фенотипов» метаболического синдрома, в результате прогрессирования патологических сдвигов и их коморбидного взаимодействия формируются развёрнутые клинические формы метаболического синдрома. По мнению Юрия Владимировича, метаболический синдром у мужчин является динамическим транссистемным коморбидным состоянием и эту концепцию он излагает в защищаемой работе.

Новая научная концепция о вариабельности стартовых патогенетических механизмов и фенотипических проявлений метаболического синдрома, сформулированная соискателем, может быть полезной при разработке современных диагностических методик и медицинских технологий, направленных на повышение эффективности лечебно-профилактических мероприятий для больных с коморбидной патологией, включающей заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2 типа и расстройства мужской половой сферы.

На основании результатов исследования диссертантом разработан и защищён патентом РФ новый стратификационный способ верификации метаболического синдрома, основанный на учёте не только основных, но и ряда дополнительных компонентов. Степень тяжести каждого из

оцениваемых компонентов оценивается количественно. Это даёт возможность определить не только факт наличия метаболического синдрома, но и степень его выраженности и риска развития. Предложенный способ частично нивелирует имеющиеся недостатки существующих критериев верификации метаболического синдрома, поэтому он может стать эффективным инструментом для практикующих врачей при ведении пациентов с метаболическим синдромом. Кроме того, данный способ, как показано в диссертационном исследовании Юрия Владимировича Лутова, может быть полезным и в эпидемиологических исследованиях метаболического синдрома.

Обоснованность научных положений и выводов.

Научные положения, представленные в диссертационной работе Лутова Юрия Владимировича, и выводы обоснованы достаточным объёмом выборок участников исследования: 697 мужчин зрелого возраста и 147 мальчиков пубертатного возраста; большим массивом обработанного архивного материала (более двух тысяч историй болезни пациентов терапевтической клиники), использованного в ретроспективном разделе работы. Диссертант использовал обширный набор современных методов антропометрического, клинического, инструментального, эндокринологического и биохимического обследования, что позволило успешно решать поставленные задачи. Статистические методы адекватны целям и задачам исследования. Результаты исследования докладывались и обсуждались на 14 всероссийских и международных форумах и представлены 26 публикациями в журналах из списка ВАК.

Общая характеристика работы.

Диссертация Юрия Владимировича Лутова построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», семи глав собственных данных, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы и приложения с таблицами, содержащими оригинальные величины измеренных параметров. Объём диссертации- 342 страницы, она содержит 82 таблицы и 3 рисунка. В списке цитируемой литературы - 418 источников (112 отечественных и 306 иностранных).

Во введении показана актуальность исследования, корректно определены его цель и задачи, логично и последовательно представлены научная новизна, научно-практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы написан грамотным, понятным языком. Он состоит из разделов и подразделов, в которых подробно и обстоятельно изложены современные сведения по наиболее важным, спорным и обсуждаемым аспектам проблемы метаболического синдрома, включающим в себя вопросы его определения, диагностики, патогенеза; даны представления об основных и дополнительных компонентах метаболического синдрома, их взаимосвязях с патогенетическими механизмами. Диссертант сообщает о существующих гендерных, этнических, профессиональных и иных особенностях метаболического синдрома, его классификациях. Автор акцентирует внимание на отсутствии признанных медицинским сообществом способов количественной оценки тяжести метаболического синдрома и риска его развития. Значительная часть обзора литературы посвящена автором механизмам формирования расстройств мужской половой сферы и их тесным взаимосвязям с факторами патогенеза и компонентами метаболического синдрома.

В главе «Материал и методы исследования» дана подробная характеристика выборок обследованных мужчин и подростков, описаны использованные методы клинико-инструментального, эндокринологического и биохимического обследования, указаны критерии установления метаболического синдрома, его основных и дополнительных компонентов, инсулинорезистентности, дисфункции висцеральной жировой ткани и дефицита тестостерона. Детально изложена технология количественной оценки степени выраженности каждого из анализируемых основных и дополнительных компонентов метаболического синдрома, а также степени тяжести самого метаболического синдрома и степени риска его развития. Для этого применялся стратификационный способ верификации метаболического синдрома. Для выявления клинических признаков эректильной дисфункции и возрастного андрогенного дефицита у мужчин зрелого возраста, автором и адаптированы известные анкеты. Статистические методы, применённые диссертантом для обработки полученных данных, адекватны для решения поставленных задач.

Собственные результаты представлены в семи главах, в которых соискательв логичной последовательности решает поставленные задач, анализируя полученные данные по мере изложения и делая краткие резюме в завершении каждой главы. Табличный материал информативен, понятен, при необходимости разъяснён по тексту.

В третьей главе представлены результаты ретроспективного анализа историй болезни пациентов терапевтической клиники из разных регионов Сибири, госпитализированных в 2000 и 2005 годах. Локальной задачей этого

архивного фрагмента диссертационного исследования было изучить частоту встречаемости метаболического синдрома и его различных компонентов и динамику этих показателей у терапевтических пациентов за первые 5 лет текущего столетия. Этот раздел работы, в определённой мере, стал прологом к основной части диссертации.

Четвёртая и пятая главы посвящены исследованию патогенетических взаимосвязей основных и потенциальных компонентов метаболического синдрома между собой, с инсулино резистентностью и дисфункцией висцеральной жировой ткани у мужчин. Количественную оценку этих взаимосвязей автор выполнял с помощью двух оригинальных расчётных показателей – индекса ассоциативности и суммарного индекса отношений.

В шестой главе представлены результаты изучения параметров конституции и гормональной регуляции в группах мальчиков пубертатного возраста с различным состоянием половой системы. Исследование взаимосвязей антропометрических параметров и индексов с гормональными показателями автор проводил с помощью перцентильного метода и корреляционного анализа. Для количественной оценки выявленных конституциональных различий между группами мальчиков с различным андрологическим статусом диссертант использовал два расчётных индекса - индексы асимметричности и гетерогенности. Автору удалось обнаружить специфические особенности конституции и гормональной регуляции, свойственных для различных качественных категорий андрологического статуса – нормы, замедленного полового развития и патологии половой системы, сочетающейся с нормальным половым развитием.

Седьмая глава представляет собой анализ патогенетических взаимосвязей двух важнейших андрологических расстройств у мужчин зрелого возраста – дефицита тестостерона и эректильной дисфункции, с маркерами метаболического синдрома. Установлено, что указанные патологические состояния мужской половой сферы тесно ассоциированы с большинством компонентов метаболического синдрома, инсулинорезистентностью и дисфункцией висцеральной жировой ткани, в то время как внутрисистемные патогенетические связи между дефицитом тестостерона и эректильной дисфункцией у мужчин в скрининговом исследовании были значительно слабее.

В восьмой главе показаны результаты изучения влияния каждого из анализируемых факторов патогенеза (инсулинорезистентности, дисфункции висцеральной жировой ткани и дефицита тестостерона), а также их взаимодействия на абсолютные и частотные характеристики компонентов метаболического синдрома, формирование различных «фенотипов»

метаболического синдрома на разных стадиях его развития у мужчин. Особое внимание автор уделяет роли абдоминального ожирения, сомневаясь в его значении для формирования метаболического синдрома на начальной стадии. Этот раздел является ключевым для обоснования основной концепции диссертационного исследования о метаболическом синдроме у мужчин как динамическом мультиформном транссистемном коморбидном состоянии.

Заключительная девятая глава посвящена описанию результатов применения разработанного автором способа диагностики метаболического синдрома у мужчин в скрининговом исследовании. Показано, что по сравнению со стандартными критериями верификации метаболического синдрома, стратификационный способ, не только увеличивает круг лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и позволяет оценить структуру популяции или группы населения по различным категориям тяжести метаболического синдрома и степеням риска его развития.

В разделе обсуждения результатов исследования диссертант детально и разносторонне анализирует обнаруженные патогенетические взаимосвязи между исследованными компонентами и факторами патогенеза метаболического синдрома, в результате чего обосновывает целесообразность причисления к числу диагностически значимых компонентов метаболического синдрома общую избыточную массу тела и нарушения пуринового обмена.

Опираясь на полученные результаты, соискатель делает вывод, что дефицит тестостерона следует считать независимым фактором патогенеза метаболического синдрома, а эректильную дисфункцию – диагностически значимым его компонентом. Обсуждая значение каждого из рассматриваемых патогенетических механизмов и их различных сочетаний на формирование метаболического синдрома, автор обосновывает точку зрения, согласно которой метаболический синдром имеет несколько патогенетически различных вариантов инициации, каждому из которых соответствуют определённые «фенотипы», или трёхкомпонентные комбинации. Если стартовым фактором патогенеза является инсулинорезистентность, в составе начальных доминирующих «фенотипов» метаболического синдрома обязательно присутствуют нарушения углеводного обмена; если дебютным фактором патогенеза является дисфункция висцеральной жировой ткани, то начальные доминирующие «фенотипы» метаболического синдрома обязательно включают в себя атерогенные дислипидемии. Дефицит тестостерона играет важную роль на поздних стадиях развития метаболического синдрома, когда, присоединяясь

в качестве третьего фактора патогенеза к инсулинорезистентности и дисфункции висцеральной жировой ткани, он способствует усугублению имеющихся и появлению новых клинико-метаболических нарушений, а также формированию наиболее тяжёлых многокомпонентных форм метаболического синдрома. Ключевым моментом этого раздела диссертации является обоснование Юрием Владимировичем Лутовым концепции о метаболическом синдроме у мужчин как динамическом мультиформном транссистемном коморбидном состоянии, отражающей основную идею работы.

Обсуждая результаты исследования соискатель показал способность к логичным и точным обобщениям, продемонстрировал грамотный и убедительный стиль изложения своих мыслей и идей, проявил навык качественно анализировать полученные собственные данные, адекватно и уместно сопоставляя их с современными литературными источниками, проявил творческий, нестандартный и системный подход для достижения поставленной цели.

Выводы диссертации точно соответствуют её задачам, объективно отражают полученные научные результаты выполненной работы, сформулированы грамотно и корректно. Автореферат содержит все основные положения, результаты, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования. Существенных замечаний к диссертационной работе Лутова Юрия Владимировича нет.

Тем не менее, при прочтении работы возникли следующие вопросы:

- в названии работы, в задачах исследования лейтмотивом звучит «исследование метаболического синдрома и различных его компонентов у мужчин». С какой целью в 3 главе исследуются гендерная частота основных и дополнительных компонентов метаболического синдрома? Это не входило в задачи исследования и практически не используется в последующем обсуждении полученных результатов и выводах;

- в научной новизне и выводе 5 автор указывает, что с увеличением количества одновременно обнаруживаемых факторов патогенеза метаболического синдрома прямо пропорционально нарастают степень выраженности клинико-биохимических проявлений, количество одновременно присутствующих компонентов, а также частота встречаемости МС и его компонентов. Разве это не очевидно?

- сомнения в том, что абдоминальное ожирение (объем талии) дает дополнительную клинически значимую информацию, которая не связана кардиометаболическими факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями, высказывались и ранее (Klein S, et al, 2007). Учитывая, что

метаболический синдром – кластер ведущих факторов риска этой патологии, не вполне корректно заявлять, что факт впервые установлен;

- несколько сомнительно установление факта дисфункции висцеральной жировой ткани у обследованных пациентов, так как не определялись концентрации адипокинов, а инсулинорезистентность и сама дисфункция – расчетные показатели;

- для неинвазивного измерения артериального давления используются ртутные, анероидные, полуавтоматические или автоматические электронные сфигмоманометры, отличающиеся по точности полученных результатов. Какими приборами пользовался автор в течение многолетних исследований? Проводилось ли сопоставление полученных измерений с соответствующими результатами, полученных с помощью сертифицированного ртутного сфигмоманометра?;

- список сокращений не полон, поэтому возникают некоторые сложности в расшифровке аббревиатур.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не снижают актуальности и практической значимости диссертационного исследования.

Заключение. Диссертация Юрия Владимировича Лутова на тему «Метаболический синдром у мужчин – динамическое мультиформное транссистемное коморбидное состояние» является законченной научно-квалификационной работой, при выполнении которой автором были получены новые фундаментальные научные знания в области клинической патофизиологии, касающиеся актуальных и дискуссионных вопросов диагностики и патогенеза метаболического синдрома у мужчин. На основании полученных собственных результатов автором предложена новая патогенетическая концепция метаболического синдрома, обоснована целесообразность причисления дефицита тестостерона у мужчин зрелого возраста к независимым факторам патогенеза метаболического синдрома. Совокупность полученных в ходе выполнения диссертационной работы результатов можно расценить как значительное достижение в смежных областях медицины(патологической физиологии, эндокринологии, кардиологии, андрологии), имеющее научно-практическое значение при разработке принципиально новых дифференцированных и персонализированных подходов к диагностике и коррекции у мужского населения с коморбидными состояниями, ассоциированными с метаболическим синдромом и андрологическим расстройствами.

Диссертационная работа Лутова Юрия Владимировича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»,

предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, и ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Д.м.н., профессор кафедры
нормальной физиологии
медико-профилактического факультета
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» МЗ РФ П.Е. Влощинский

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Официальный адрес:630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52
Телефон организации:тел.: +7 (383) 222-32-04
E-mail организации: e-mail: rector@ngmu.ru