

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Куликова Д.А. на тему «Неинвазивный мониторинг состояния микроциркуляции при хронических заболеваниях внутренних органов, сопровождающихся системным поражением микрососудов», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность исследования. Развитие таких распространенных заболеваний внутренних органов, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, неизменно связано с повреждением сосудов. В арсенале врачей наблюдается дефицит в подходах, методах, приборах для изучения микрососудов: артериол, венул, капилляров, артериовенозных анастомозов. При этом на долю микроциркуляторного русла приходится около 99% всех сосудов взрослого человека. Усилия многих научных коллективов направлены на создание новых методов или адаптации уже существующих для исследования микроциркуляции в интересах клинической практики, что отражает актуальность представленного научного направления.

Наиболее удобным органом для неинвазивного, т.е. не сопровождающегося повреждением тканей, изучения работы микрососудов является кожа. На сегодняшний день ни один из существующих неинвазивных методов, позволяющих получить объективную информацию о кожной микроциркуляции крови, не применяется в рутинной клинической практике для мониторинга состояния микрососудов. Однако эти методы востребованы в научных исследованиях, поскольку позволяют выявлять различия в работе микрососудов в группах обследуемых. Повышение диагностической и практической значимости неинвазивных методов и подходов за счёт перехода от сравнения групп к персонализированной оценке, стандартизации и автоматизации измерительных процедур – актуальное для внутренних болезней, физиологии, медицинской физики направление научных исследования.

Новизна исследования и полученных результатов. Одним из ключевых фрагментов работы, определяющих ее новизну, стала клиническая апробация метода некогерентной оптической флукуационной флоуметрии с участием пациентов с различными заболеваниями внутренних органов. Кроме того, представлена практическая реализация этого метода - разработан прототип нового диагностического оборудования. Впервые показана высокая информативность комплексной оценки параметров макро- и микрогемодинамики методами некогерентной оптической флукуационной флоуметрии, тканевой оксиметрии, плетизмографии, тонометрии с расчётом количественных показателей, отражающих работу микрососудов. Для изучения механизмов регуляции микроциркуляции (нейрогенный, эндотелиальный) прибор дает возможность проведения тепловой и окклюзионной проб. Прибор оснащен оригинальным программным обеспечением, позволяющем в автоматическом режиме достигать частоты верных классификаций при оценке тяже-

сти микрососудистых нарушений в 85%. Апробация метода некогерентной оптической флукуационной флоуметрии с включением пациентов с различной патологией продемонстрировала значимый потенциал метода в практическом здравоохранении.

Показана принципиальная применимость параметров микроциркуляции для оценки сердечно-сосудистого риска, определения шанса наличия (OR – odds ratio) клинически значимых микрососудистых нарушений.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Впервые обоснована и практически реализована возможность комплексного мониторинга состояния микрососудов при широком спектре терапевтических патологий. Новое диагностическое оборудование (прототип прибора) может быть использован не только для мониторинга микроциркуляции, но и для скрининговых исследований, для объективизации расчета сердечно-сосудистого риска.

В диссертации Куликова Д.А. выделены и рассчитаны количественные показатели/пороговые значения для оценки базового тонуса сосудов ($N \leq 2,256$; умеренное нарушение = 2,256 - 2,439; тяжелое нарушение $> 2,439$); эндотелиальной регуляции ($N \leq 0,5974$; умеренное нарушение = 0,5974 - 1,898; тяжелое нарушение $> 1,898$); реактивности сосудов ($N \leq 1,281$; умеренное нарушение = 1,281 - 1,876; тяжелое нарушение $> 1,876$); жесткости сосудистой стенки ($N \leq 1,006$; умеренное нарушение = 1,006 - 2,265; тяжелое нарушение $> 2,265$). Кроме того, предложен интегральный показатель, учитывающий значения перечисленных выше – «Диагностический критерий». Все показатели рассчитываются автоматически при помощи оригинального программного обеспечения. Значительный перечень показателей определяет перспективность предложенных подходов не только для клинического, но и для научного использования.

Достоверность результатов, обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций. Работы выполнены на высоком методическом уровне. проведено обследование 559 лиц (142 условно-здоровых добровольца и 417 пациентов с заболеваниями, для которых характерно нарушение микроциркуляции), данные обработаны с применением адекватных инструментов статистики.

Положения, выводы и рекомендации научно обоснованы, отличаются достоверностью и новизной, что подтверждается наличием публикаций в ведущих профильных журналах (40 публикаций: 3 патента и 13 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, в том числе 8 в индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science). Куликовым Д.А. с соавторами опубликована глава в монографии *Advances in Health and disease* (Vol. 7, editor Lowell T. Duncan). Отдельные фрагменты исследования получили финансовую поддержку от Министерства науки и высшего образования РФ (грант Президента Российской Федерации). Министерства инвестиций и инноваций Московской области (грант Правительства Московской области в сферах науки, технологий, техники и инноваций).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 223 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики дизайна, глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 200 источников, из них 22 отечественных и 178 иностранных. Работа, содержит 57 рисунков и 33 таблицы.

Общая характеристика диссертации.

В первых главах диссертации Куликов Д.А. формулирует актуальность и новизну исследования, определяет цель и задачи и даёт подробный анализ текущему состоянию научных исследований в интересующей области. Приведены основные тренды при разработке новых образцов медицинской техники, описаны преимущества и недостатки существующих методов и подходов.

Раздел «Материалы и методы» даёт исчерпывающую информацию о методологии работы. Подробно описаны критерии включения и исключения пациентов, инструментальные, лабораторные, статистические методы исследования. Современный, обоснованный дизайн работы, формулировка цели/задач определяют новизну и достоверность полученных результатов.

Диссертантом разработан алгоритм для неинвазивной диагностики микроциркуляторных нарушений. Совместно с индустриальным партнером создан прототип медицинского изделия, в котором этот алгоритм реализован.

Прототип основывается на работе нескольких методов и позволяет в автоматическом режиме выполнять функциональные тесты – с окклюзией сосудов руки и локальным нагревом. Среди методов: оптическая флукуационная флоуметрия, фотоплетизмография, оптическая тканевая оксиметрия и осциллометрическая тонометрия. Особо необходимо отметить, что все методы являются неинвазивными, могут быть использованы в работе прототипа одномоментно и позволяют оценивать параметры как микро-, так и макрогемодинамики. Метод некогерентной оптической флукуационной флоуметрии является оригинальной разработкой сотрудников лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

В автореферате в полном объеме отражены основные положения диссертации.

Оценивая положительно диссертационную работу Куликова Дмитрия Александровича, следует отметить обилие таблиц, которые затрудняют восприятие работы. Целесообразно было бы представить часть результатов в виде рисунков и графиков. В обзоре литературы (Глава 1) соискатель достаточно подробно описывает использование различных функциональных проб (в том числе фармакологических, дыхательных) при изучении микроциркуляции. Чем обусловлен выбор и включение в методологию исследования именно окклюзионной и тепловой проб?

Однако, указанные выше комментарии не влияют на положительную оценку работы в целом.

Заключение

Диссертация Куликова Дмитрия Александровича на тему «Неинвазивный мониторинг состояния микроциркуляции при хронических заболеваниях внутренних органов, сопровождающихся системным поражением микрососудов» является научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема – разработана новая неинвазивная технология для мониторинга состояния микрососудов, гемодинамики, что имеет важное научно-практическое значение для внутренних болезней.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Куликова Дмитрия Александровича соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ № от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Куликов Дмитрий Александрович достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:

руководитель отдела профилактики метаболических нарушений,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Небиеридзе Давид Васильевич

E-mail: DNeberidze@gnicpm.ru

«25» августа 2020 г.

ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,
101990, г. Москва, Петроверигский переулок, дом 10, строение 3.
www.gnicpm.ru, +7 (495) 790-71-72.

Исх. Небиеридзе Д.В.
ЗАВЕРЯЮ:
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ»
Минздрава России
к.м.н. Поддубская Е.А.