



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«Рязанский государственный  
медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)  
ул. Высоковольтная, д.9, г. Рязань, 390026  
Тел. (4912) 97-18-01 Факс (4912)97-18-08  
E-mail: [rzgmu@rzgmu.ru](mailto:rzgmu@rzgmu.ru) [www.rzgmu.ru](http://www.rzgmu.ru)  
ОКПО 01963485 ОГРН 1036212013408  
ИНН/КПП 6228013199/623401001

Председателю объединенного  
диссертационного совета  
Д 999.052.02 при ФГБУ «НМХЦ  
им. Н.И. Пирогова» Минздрава  
России, ГБУЗ МО МОНИКИ им.  
М.Ф. Владимирского, профессору  
В.Я. Мельниченко

№ \_\_\_\_\_

на № \_\_\_\_\_

Глубокоуважаемый Владимир Ярославович!

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Куликова Дмитрия Александровича на тему «Неинвазивный мониторинг состояния микроциркуляции при хронических заболеваниях внутренних органов, сопровождающихся системным поражением микрососудов», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни и дать отзыв о научно-практической ценности диссертации.

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованиями «Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, и направлен в диссертационный совет Д 999.052.02 при ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в установленные сроки.

Ректор



Р.Е. Калинин



В объединённый диссертационный совет Д 999.052.02 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70)

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Куликова Дмитрия Александровича на тему «Неинвазивный мониторинг состояния микроциркуляции при хронических заболеваниях внутренних органов, сопровождающихся системным поражением микрососудов»

Полное название организации	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное название	ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
Ф.И.О. руководителя	Ректор Калинин Роман Евгеньевич доктор медицинских наук, профессор
Ф.И.О., утвердившего отзыв на диссертацию	Калинин Роман Евгеньевич доктор медицинских наук медицинские науки специальность 14.00.44 - Сердечно-сосудистая хирургия профессор
Ф.И.О., составившего и подписавшего отзыв	Урясьев Олег Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом терапии ФДПО
Список публикаций сотрудников ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по тематике диссертации	1. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Егоров А.А., Поваров В.О. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее //Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2020. – Т. 28, №. 1. – С. 79-87. 2. Давыдова О.Г., Пимахина Е.В., Аксентьев С.Б., Васин И.В., Толкач Н.М. Оценка работы портативного пульсоксиметра в условиях ишемии

	<p>//Наука молодых–Eruditio Juvenium. – 2020. – Т. 8, №. 1. – С.24-30</p> <p>3. Шанаев И. Н. Возможности ультразвукового дуплексного ангиосканирования в диагностике микроциркуляторных нарушений при варикозной болезни //Наука молодых–Eruditio Juvenium. – 2020. – Т. 8, №. 1. – С.31-37.</p> <p>4. Шаханов А.В., Бельских Э.С., Луняков В.А., Урясьев О.М. Клинико-патогенетическое значение определения оксида азота в крови пациентов с бронхиальной астмой и гипертонической болезнью // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, №. 4. – С.492-496.</p> <p>5. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А., Никифоров А.А., Никифорова Л.А., Марукова Т.А., Митина А.И., Райская Н.А. Оценка и коррекция нарушений функционального состояния эндотелия у пациентов с лимфедемой нижних конечностей //Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2019. – Т. 20., S11. – С. 109.</p>
--	---

Индекс	390026
Объект	ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
Город	Рязань
Улица	Высоковольтная
Дом	9
Телефон	8 (4912) 97-18-01
e-mail	rzgmu@rzgmu.ru
Web-сайт	http:// www.rzgmu.ru, www.пязгму.рф

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор по научной работе и инновационному развитию  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



И.А. Сучков

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 г.

## УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Рязанский государственный  
медицинский университет имени  
академика И.П. Павлова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук,  
профессор \_\_\_\_\_ Р.Е. Калинин  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_\_ г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Куликова Дмитрия Александровича на тему «Неинвазивный мониторинг состояния микроциркуляции при хронических заболеваниях внутренних органов, сопровождающихся системным поражением микрососудов», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

### **Актуальность темы выполненной работы**

В ходе движения крови по сосудам малого диаметра (менее 100-150 мкм) – микроциркуляции – осуществляются основные обменные процессы организма: транспорт газов, воды, растворенных веществ между кровью и тканями. Нарушения в работе микрососудов являются важным звеном патогенеза многих хронических заболеваний внутренних органов и их осложнений, в том числе фатальных. В силу высокой распространенности негативное влияние этих заболеваний на экономику различных стран мира достаточно велико. Увеличение доли пожилых людей в общей численности населения, высокая коморбидность – вот лишь некоторые факторы, что определяют неуклонно возрастающие затраты ресурсов на диагностику и лечение хронических заболеваний терапевтического профиля.

По данным Всемирной организации здравоохранения (2017) ведущая причина заболеваемости и смертности взрослого населения - болезни сердечно-сосудистой системы. Значимой медицинской, социальной и экономической проблемой остается оказание помощи пациентам с сахарным диабетом, ревматическими заболеваниями, болезнями легких. При этом в клинической практике существует потребность в инструментальных (объективных, количественных) подходах к оценке состояния терминальных сосудов. Несмотря на обилие методов (лазерная доплеровская флоуметрия,

оптическая когерентная томография, спектрофотометрия обратного рассеивания и многие другие), длительный опыт их использования, основной сферой применения этих методов на сегодняшний день являются научные изыскания. Вовлеченность микрососудов в патогенез практически всех хронических заболеваний внутренних органов, принципиальная возможность построения терапевтических стратегий на основе мониторинга состояния микроциркуляторного русла заставляют ведущие научные группы всего мира работать в направлениях развития существующих технологий для изучения микроциркуляции, создания новых методов и апробации их в клинике. Таким образом, можно с уверенностью заключить, что диссертация Куликова Д.А. посвящена актуальной для фундаментальной и практической медицины теме, находится в русле общемировых научных трендов.

### **Связь с планом научных исследований**

Исследование проводилось в рамках государственного задания ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» по разделу «Наука» за 2016-2020 гг. и 2020-2024 гг. Некоторые фрагменты выполнены при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых и по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации, гранта Правительства Московской области в сферах науки, технологий, техники и инноваций.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В рамках выполнения диссертационного исследования дано обоснование применения параметров, отражающих состояние кожной микроциркуляции, в оценке сердечно-сосудистого риска.

Впервые с участием пациентов с различными патологиями внутренних органов и условно-здоровых добровольцев проведен комплексный анализ информативности нового метода некогерентной оптической флукуационной флоуметрии в выявлении лиц с нарушениями в работе микроциркуляторного русла. Показана возможность обратной классификации пациентов по группам в зависимости от выраженности выявляемых нарушений, при этом чувствительность и специфичность достигают 87,5% и 100% соответственно.

Разработаны информативные и перспективные для клинического применения новые протоколы регистрации параметров микроциркуляции (значительно уменьшено время проведения исследования в сравнении с описанными в научной литературе протоколами), протоколы обработки данных.

Предложена оригинальная концепция комплексного анализа показателей центральной и периферической гемодинамики. Разработан прототип нового прибора для неинвазивной диагностики состояния микроциркуляции (с оригинальным программным обеспечением). Частота верных классификаций при оценке тяжести микрососудистых нарушений с использованием новых подходов составляет 85%. В диссертации четко сформулированы рекомендации по практическому использованию полученных результатов. По результатам исследования получены патенты Российской Федерации на изобретение № 2547800, № 2637102, № 2677590.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне, достаточном объеме материала. В работу включено 559 лиц: 417 пациентов с заболеваниями, для которых характерно нарушение микроциркуляции и 142 условно здоровых добровольца. Все лица были обследованы с применением современных инструментальных и лабораторных методов.

Проведен детальный статистический анализ полученных данных. Протокол и методы исследования адекватны поставленным цели и задачам. Таким образом, научные положения, выводы, рекомендации научно обоснованы и достоверны.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Определены оптимальные условия, разработаны алгоритмы для неинвазивной регистрации параметров микроциркуляции у пациентов терапевтического профиля методами лазерной доплеровской флоуметрии и некогерентной оптической флуктуационной флоуметрии, в том числе с применением функциональных тестов (окклюзионного и теплового). Обосновано использование информативных критериев для количественной оценки микроциркуляции, отдельных компонент его регуляции. Разработаны показатели кожной микроциркуляции для оценки сердечно-сосудистого риска, для выявления повышенного риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений (отношения рисков).

Разработанные подходы, алгоритмы нашли практическую реализацию в прототипе нового прибора для объективной, неинвазивной, комплексной оценки гемодинамики. Анализ широкого ряда показателей, таких как: артериальное давление, скорость и форма пульсовой волны, потребление тканями кислорода, перфузия, - обеспечивается возможностью одновременного использования четырех методов и выполнения двух

функциональных тестов. Работа нового оборудования построена на следующих методах: некогерентная оптическая флукуационная флоуметрия, осциллометрическая тонометрия, тканевая оксиметрия и фотоплетизмография.

Созданные подходы дают исследователю новый инструмент для изучения состояния системы микрососудов организма, сохранности регуляторных механизмов микроциркуляции. В работе не только обоснована возможность, но и разработаны практические средства для длительного, комплексного мониторинга работы сердечно-сосудистой системы, что перспективно к использованию при скрининге заболеваний, динамическом контроле, оценке эффективности терапии.

### **Оценка содержания и оформления работы**

Диссертация изложена на 223 печатных страницах, состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и описания методов исследования, а также 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы; иллюстрирована 57 рисунками, содержит 33 таблицы; список литературы содержит 200 источников, из них 22 отечественных и 178 иностранных.

Введение содержит информацию об актуальности выбранной темы, формулировки цели и задач исследования, основных научных положений, новизны, значимости работы.

Обзор литературы прекрасно структурирован, приведены ссылки на ключевые публикации по теме работы в ведущих журналах. Важно отметить, что в обзоре не просто описаны современные научные концепции и наработки, но этот фрагмент диссертации содержит вдумчивый анализ научных источников.

Раздел «Материалы и методы исследования» описан подробно, содержит исчерпывающую информацию о дизайне работы, подходам к получению, обработке и анализа данных. Материалы и методы исследования соответствуют поставленным цели и задачам.

В третьей главе представлены результаты изучения перспектив и ограничений метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) в оценке микроциркуляторных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Автором проанализированы методологические и технологические аспекты применения метода ЛДФ в условиях клиники, дана характеристика кожной микроциркуляции у пациентов с системным поражением микрососудистого русла. Практически важным фрагментом работы явились исследования, посвященные изучению

связи между микроциркуляцией и сердечно-сосудистым риском, разработке алгоритмов для прогнозирования серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий.

Четвертая глава посвящена апробации в клинике нового метода некогерентной оптической флуктуационной флоуметрии на различных группах обследуемых. Исследованы теоретические предпосылки создания метода, логически вытекающие из ограничений, присущих ЛДФ как «золотому стандарту» в неинвазивной оценке состояния микроциркуляции. Предложены и рассчитаны показатели, характеризующие систему кожной микроциркуляции (и ее регуляции), получаемые при использовании некогерентной оптической флуктуационной флоуметрии.

В пятой главе подробно описана аппаратная реализация разработанных подходов и моделей для неинвазивного изучения состояния микроциркуляции. Представлены критерии для определения тяжести поражения микрососудистого русла кожи: рассчитан не только итоговый диагностический критерий, также разработаны и количественно определены показатели, дающие представление об отдельных компонентах регуляции микрокровотока.

Заключение представляет собой отдельный раздел диссертации, содержит результирующее обсуждение, описание основных итогов работы в полном объеме.

В целом, выводы соответствуют поставленным цели и задачам, обоснованы. Практические рекомендации соответствуют результатам исследования, логично обоснованы и корректно сформулированы. Результаты диссертации внедрены в практическую деятельность АО «Елатомский приборный завод», также используются в работе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», в рамках образовательного процесса - на факультете усовершенствования врачей института.

Автор принимал ключевое участие в получении, обработке, анализе научных результатов, их публикации.

Автореферат изложен в научном стиле, хорошо структурирован и иллюстрирован. Содержание автореферата, опубликованных научных трудов полностью отражают все аспекты представленного диссертационного исследования.

Диссертация написана понятным языком, надлежаще оформлена. Принципиальных замечаний, снижающих научную значимость работы, не имеется.






## Заключение

Диссертация Куликова Дмитрия Александровича на тему «Неинвазивный мониторинг состояния микроциркуляции при хронических заболеваниях внутренних органов, сопровождающихся системным поражением микрососудов», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная проблема: созданы, научно обоснованы и апробированы в клинике новые подходы к комплексной объективной оценке и мониторингу состояния микроциркуляции у пациентов терапевтического профиля, что имеет важное научно-практическое значение для внутренних болезней.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Куликов Дмитрий Александрович достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 26 августа 2020 г.).

Заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом терапии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук (14.01.04 – Внутренние болезни),  
профессор  Урясьев Олег Михайлович

Подпись профессора Урясьева О.М. заверяю:  
проректор по научной работе и инновационному развитию  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,   
д.м.н., профессор  Сучков Игорь Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)  
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д.9;  
тел. +7 (4912) 97-18-01; e-mail: rzgmu@rzgmu.ru