

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Адашевой Татьяны Владимировны 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 темы**

Нарушения в структуре и функции сосудов мелкого диаметра - менее 150 мкм - являются звеном патогенеза многих заболеваний (и/или их осложнений) терапевтического профиля и потому остаются предметом изучения различных специалистов: физиологов, патологов, интернистов. При исследовании микроциркуляторного русла особое место занимают физические методы, которые не повреждают ткани организма. Помимо неинвазивности, технологии, перспективные для клинического использования, должны быть объективными (минимально зависеть от оператора), давать возможность применения в режиме реального времени. Несмотря на обилие методов, удовлетворяющих данным критериям: лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), лазерный доплеровский имаджинг, оптическая когерентная томография, капилляроскопия и др., – ни один из них не нашел по-настоящему широкого применения в рутинной практике. Причинами этому являются как сложность объекта исследований, так и технические ограничения, присущие каждому методу и его приборной реализации.

Самым удобным для изучения микроциркуляции органом представляется кожа (согласно данным современным данным, состояние кожной микроциркуляции отражает состояние системной), а наиболее часто применяемым сегодня методом для регистрации параметров микроциркуляции - ЛДФ. При этом несмотря на длительную историю использования, ЛДФ, являясь «золотым стандартом», остался преимущественно методом для научных исследований. Однако возможности, которые открывает для науки и клинической практики неинвазивный мониторинг состояния микрососудов, заставляет учёных всего мира продолжать разработку новых методов и технологий в этой области. Исходя из вышесказанного, можно заключить, что диссертационная работа Куликова Д.А. «Неинвазивный мониторинг состояния микроциркуляции при хронических заболеваниях внутренних органов, сопровождающихся системным поражением микрососудов» посвящена актуальной для мировой науки теме.

## **Научная новизна и практическая значимость работы**

Доказано, что показатели кожной микроциркуляции могут применяться для выявления повышенного риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений. Одним из таких показателей является реактивность микроциркуляции (степень изменений в ответ на функциональное воздействие), выраженная в параметрах «площадь под кривой микроциркуляции через 120-180-240 секунд после нагрева».

Обосновано применения нового метода некогерентной оптической флукуационной флоуметрии для динамической оценки состояния микроциркуляторного русла. Разработана методика для обратной классификации пациентов в зависимости от выраженности выявляемых нарушений с чувствительностью до 87,5% и специфичностью и до 100%.

Разработан прототип нового диагностического оборудования для комплексной оценки состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с широким кругом заболеваний внутренних органов. В рамках клинической апробации показана высокая информативность нового оборудования.

Результаты исследования актуальны не только с методологической точки зрения: определены алгоритмы регистрации, пострегистрационной обработки первичных данных (характеризующих состояние микроциркуляции), проведена апробация в клинике нового диагностического метода, - но и с практической. Программное обеспечение нового диагностического оборудования позволяет в автоматическом режиме вычислять количественные показатели, характеризующие отдельные механизмы регуляции микроциркуляции, а также итоговый диагностический критерий. Так, чувствительность и специфичность предложенного подхода при классификации лиц с умеренным и выраженным нарушением микроциркуляции составляет 93,75% [95%ДИ 69,8; 99,8] и 85,71% [95%ДИ 57,2; 98,2] соответственно.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа выполнена на достаточном клиническом материале (более 550 обследованных) с применением современных инструментальных, лабораторных методов, адекватных для решения поставленных задач. Пристальное внимание автор уделит статистической обработке данных. Все статистические критерии использованы с соблюдением условий их применимости. Была использована коррекция уровня значимости, что существенно увеличивает достоверность полученных результатов.

Результаты работы представлены на ведущих российских и международных конференциях и конгрессах. Опубликованы статьи в профильных отечественных научных журналах, а также в журналах, индексируемых в базах данных Scopus, WoS, PubMed; получены патенты – всего 40 публикаций.

Автор лично определил цель и задачи исследования, разрабатывал его дизайн, принимал участие в получении первичных данных, обработке и анализе результатов, сформировал выводы и практические рекомендации.

Работа Куликова Д.А. отличается обоснованностью научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверностью и новизной.

### **Объем, структура и общая характеристика диссертации**

Диссертация изложена на 223 страницах печатного текста, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы; 57 рисунков и 33 таблицы; список литературы состоит из 200 источников, из них 22 отечественных и 178 иностранных

В обзоре литературы автор проанализировал современную отечественную и зарубежную периодическую литературу, классические монографии по освещаемой проблеме. Этот раздел работы отличает четкость изложения, хорошая структурированность, логичность и законченность. Так, опираясь на мировой исследовательский опыт, Куликов Д.А. предметно рассматривает ограничения метода ЛДФ, перспективность для изучения микроциркуляции и разработки новых поколений медицинского оборудования оптических методов в целом, обосновывает методические подходы для оценки микроциркуляции у пациентов терапевтического профиля.

В главах с результатами исследования автором подробно изучены аспекты использования параметров микроциркуляции при оценке риска сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, показана возможность позиционирования реактивности кожной микроциркуляции как независимого фактора для определения сердечно-сосудистого риска.

Проведены сравнительные исследования по оценке диагностических характеристик нового метода некогерентной оптической флуориметрии в оценке микроциркуляторных нарушений (метод разработан в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского).

Автор обосновал новый комплексный подход по оценке состояния макро- и микрогемодинамики. Наряду с измерением микроциркуляции (в литературе иногда – индекс микроциркуляции, в англоязычной – perfusion) методом

некогерентной оптической флукуационной флоуметрии, предложено регистрировать и учитывать состояние стенок («жесткость») и тонус микросудов, параметры центральной гемодинамики (артериальное давление, частота сердечных сокращений), потребление тканями кислорода.

Для этого был создан прототип медицинского изделия, в своей работе объединяющего несколько методов (т.е. параллельно регистрирующего значительное количество параметров): некогерентная оптическая флукуационная флоуметрия, осциллометрическая тонометрия, оксиметрия, фотоплетизмография, - и позволяющего проводить тепловую и окклюзионную пробы.

В рамках инициативного исследования с участием пациентов с системным повреждением микрососудистого русла (пациенты разного возраста с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом) разработан алгоритм диагностики микроциркуляторных нарушений, включающий регистрацию параметров на новом приборе и их пострегистрационную обработку. Обосновано выделение интегральных показателей, характеризующих работу системы микроциркуляции (индексы базового тонуса, реактивности сосудистого русла и др.), и рассчитаны их значения (приведены средние значения после стандартизации [95%ДИ]).

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

**Критических замечаний к работе не выявлено, что позволяет положительно оценить диссертационную работу Куликова Д.А.**

### **Заключение**

Диссертация Куликова Д.А. на тему «Неинвазивный мониторинг состояния микроциркуляции при хронических заболеваниях внутренних органов, сопровождающихся системным поражением микрососудов» является научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема – обоснованы и апробированы новые подходы к неинвазивной оценке состояния микрососудистого русла у пациентов терапевтического профиля, что имеет важное научно-практическое значение для внутренних болезней.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Куликова Д.А. на тему «Неинвазивный мониторинг состояния микроциркуляции при хронических заболеваниях внутренних органов, сопровождающихся системным поражением микрососудов» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

доктора наук согласно п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 01.10.2018 № 1168), а его автор Куликов Д.А. достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

### **Официальный оппонент**

Профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адашева Татьяна Владимировна

«14» сентября 2020 года  
Тел.: 8 903 629 46 07  
e-mail: [adashtv@mail.ru](mailto:adashtv@mail.ru)

Подпись Т.В. Адашевой заверяю.  
Учёный Секретарь  
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»  
Минздрава России, д.м.н., профессор



Ю.А. Васюк

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, г.  
Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1,  
8(495) 609-67-00, [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)