

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Филиппова Евгения Владимировича на диссертацию Глазковой Полины Александровны «Метод лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микрогемодинамики у больных с сердечно-сосудистой патологией», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертации

Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной смерти во всем мире. Их повсеместная распространенность, охватывающая все континенты и страны, приводит к снижению средней продолжительности жизни, увеличению инвалидности и нетрудоспособности взрослого населения, что выражается в постоянном увеличении экономического бремени. Раннее выявление сердечно-сосудистых заболеваний является одним из приоритетов кардиологии. Следовательно, разработка и внедрение новых диагностических подходов, направленных на выявление кардиоваскулярных патологий, остаются актуальными задачами.

Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) широко применяется в научных исследованиях и позволяет оценивать микрогемодинамику, ухудшение которой ассоциировано с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Для оценки дисфункции эндотелия и нарушений микрогемодинамики используется изучение кожного микрососудистого русла. Однако несмотря на большое количество исследовательских работ, посвящённых изучению микроциркуляции у лиц с сердечно-сосудистой патологией, в повседневной клинической практике кардиологов нет рутинного метода для количественной оценки состояния микрогемодинамики и единых алгоритмов интерпретации полученных результатов.

Вышеизложенное позволяет сделать вывод о своевременности и актуальности исследований, проведенных в рамках диссертационной работы Глазковой П.А.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций диссертационной работы

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций диссертационной работы подтверждаются детально проработанным дизайном, современными методами исследований, объемом полученного и

проанализированного материала, применением адекватного математико-статистического аппарата.

Количество пациентов, включенных в исследование вполне достаточно для решения поставленных задач, что подтверждено расчетом мощности (154 субъекта исследования, из них в контрольную группу вошел 31 здоровый доброволец).

Дизайн исследования соответствуют поставленным цели и задачам. Работа выполнена в соответствии с общепринятыми этическими и научными принципами, исследование прошло одобрение независимого комитета по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Полученные результаты тщательно проанализированы, грамотно интерпретированы и сопоставлены с имеющимися на сегодняшний день научными данными.

По теме диссертации опубликованы 24 научные работы, из которых 8 в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации материалов на соискание ученой степени кандидата, доктора наук, в том числе 3 публикации в журналах, индексируемых в базе данных Web of Science, 3 публикации в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, а также по теме диссертационного исследования получено 3 патента Российской Федерации. Данные, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, были представлены на профильных международных и всероссийских конференциях.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации данной работы следует считать обоснованными и достоверными.

Научная новизна проведенных исследований

В исследовании количественно проанализирована взаимосвязь изменений кожной микрогемодинамики и тяжести поражения сердечно-сосудистой системы. На основании построения ROC-кривых разработаны числовые критерии умеренного и выраженного нарушений реактивности микроциркуляции, измеренных методом ЛДФ, выявлена взаимосвязь с тяжестью кардиоваскулярной патологии. Разработан и описан алгоритм оценки нарушения реактивности микрогемодинамики у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системой.

Впервые показано, что снижение параметров микрогемодинамики, отражающих угол наклона кривой перфузии в ответ на нагрев, ниже рассчитанных и установленных автором пороговых значений может применяться для выявления лиц с патологией сердечно-сосудистой системы с приемлемой чувствительностью и специфичностью (71,6% и 74,2% соответственно).

Выявлено, что у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями реактивность микроциркуляторного звена кровообращения, измеренная методом ЛДФ, снижена в среднем на 44%. Был проведен комплексный количественный анализ взаимосвязи

между наличием микроциркуляторных нарушений и сердечно-сосудистыми событиями с учетом пола, возраста, индекса массы тела, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности с помощью множественной логистической регрессии с включением основных факторов и заболеваний. Показано, что у пациентов с выраженным снижением реактивности микроциркуляции (по показателю Наклон_{180с}), риски наличия сердечно-сосудистых событий повышены (скорректированное отношение шансов 3,88, 95% доверительный интервал 1,24-12,15, $p=0,02$).

В диссертационном исследовании сахарный диабет рассмотрен как заболевание, существенно увеличивающее риск развития и модулирующее течение сердечно-сосудистых заболеваний. Автором показано, что у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы и сопутствующим сахарным диабетом реактивность микроциркуляции в среднем на 25% меньше по сравнению с пациентами с кардиоваскулярной патологией без сахарного диабета. Впервые показано, что у лиц с сахарным диабетом риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, рассчитанный с помощью Фрамингемской шкалы, коррелирует с показателями микрогемодинамики.

Таким образом, автором показана возможность применения параметров кожной микроциркуляции, оцененных методом ЛДФ, в качестве биомаркера состояния сердечно-сосудистой системы. Диссертационная работа Глазковой П.А. обладает несомненной научной новизной.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования являются экспериментальным обоснованием использования параметров кожной микроциркуляции, измеренной методом ЛДФ, у пациентов кардиологического профиля.

Автором показано, что исследование параметров кожной микроциркуляции может применяться в скрининге на наличие кардиоваскулярной патологии с умеренной диагностической точностью. В соответствии с представленным алгоритмом, оценку состояния микроциркуляции у пациента можно произвести в ходе 5-минутного исследования, что также делает данный подход крайне перспективным и целесообразным для широкого скринингового применения.

Достоверно показано, что выраженное снижение реактивности микрососудистого русла кожи может служить биомаркером сердечно-сосудистых событий. Полученные результаты рассчитаны с учетом коморбидности пациентов.

В диссертационной работе аргументировано обоснована перспективность применения параметров кожной микроциркуляции для уточнения риска кардиоваскулярных заболеваний.

Результаты исследования уже были внедрены в практику отделения профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы и учебный процесс кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Таким образом, диссертационная работа обладает высокой значимостью для биомедицинской науки и практического здравоохранения.

Оценка содержания диссертации, её завершенности в целом

Диссертация изложена на 144 страницах печатного текста, имеет классическую структуру: состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы. Список цитируемой литературы включает 212 источников, из них 35 – российских, 177 – зарубежных авторов. Текст работы изложен последовательно и взаимосвязано. Диссертационная работа иллюстрирована 15 рисунками и 16 таблицами.

Во введении логично и обоснованно излагается актуальность темы научного исследования, сформулированы цель и задачи исследования, раскрыта научная новизна работы, описана теоретическая и практическая значимость исследования, представлены основные положения, выносимые на защиту, обоснована степень достоверности и приведены сведения об апробации результатов, описан личный вклад и полнота публикации результатов, приведены сведения о внедрении результатов в клиническую практику.

В главе «Обзор Литературы» представлен подробный анализ данных отечественных и зарубежных источников информации по теме диссертационной работы. Обзор в полной мере характеризует современное состояние проблемы, посвященной изучению кожной микроциркуляции и ее взаимосвязи с сердечно-сосудистой патологией. Описаны нерешенные задачи, существующие противоречия и имеющиеся на сегодняшний день достижения в этой теме. В обзоре описано современное представление о микроциркуляторном звене кровообращения, подробно разобраны принципы оценки кожной микрогемодинамики с помощью метода ЛДФ, проанализированы исследования, посвященные различиям микроциркуляции в зависимости от пола, возраста, поражению микрососудистого звена кровообращения при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и особенностям кожной перфузии у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как курение, дислипидемия, гиперурикемия, ожирение, избыточная масса тела, ранняя менопауза, малоподвижный образ жизни, нарушения углеводного обмена. Анализ теоретических данных позволил автору обосновать актуальность поставленных

цели и задач исследования. Автор подробно описывает и анализирует имеющиеся на сегодняшний день исследования по изученной теме. Представленный литературный обзор свидетельствует о глубоком знании проблемы и зрелости критических оценок автора.

Глава «Материалы и методы» содержит описание дизайна исследования, который можно охарактеризовать как продуманный и логичный. В главе представлена подробная характеристика субъектов исследования, этапов работы, детально описана методика измерения кожной микрогемодинамики, приведен математико-статистический аппарат обработки полученных результатов. Работа соответствует международным этическим и научным стандартам планирования и проведения исследований с участием человека.

В главе «Результаты и обсуждение» описывается проведенное соискателем исследование состояния кожной микрогемодинамики у пациентов с сердечно-сосудистыми событиями, для чего на первом этапе сравнивается микроциркуляция в двух контрастных группах: здоровые добровольцы (31 человек) и пациенты с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе (39 человек). Было обнаружено, что в группе пациентов с тяжелым поражением сердечно-сосудистой системы снижены все анализируемые параметры реактивности кожной микроциркуляции по сравнению со здоровыми добровольцами.

На следующем этапе работ в анализ была включена группа пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, но без сердечно-сосудистых событий. Выявлена ассоциация между тяжестью поражения сердечно-сосудистой системы и выраженностью нарушений кожной микроциркуляции. Показано, что параметры, отражающие наклон кривой гиперемии в ответ на локальный нагрев, значительно различаются между тремя группами: здоровые добровольцы, пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы и пациенты с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе.

Для оценки влияния сахарного диабета на показатели микроциркуляции пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы были поделены на две подгруппы (пациенты с сахарным диабетом и участники без него). Обнаружено, что наличие сахарного диабета сопряжено со снижением показателей кожной микроциркуляции у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.

Автором рассчитаны и предложены числовые критерии выраженных и умеренных нарушений микроциркуляции. Оценена чувствительность и специфичность этих критериев в выявлении пациентов с разной тяжестью патологии сердечно-сосудистой системы.

Также в данной главе автор приводит 4 клинических примера оценки кожной микроциркуляции. Особое внимание привлекают два клинических случая, в которых показано снижения анализируемых показателей микроциркуляции у

здоровых лиц, у которых через некоторое время развилась и была диагностирована патология сердечно-сосудистой системы.

Далее проведена оценка применимости числовых критериев нарушений кожной микроциркуляции в клинической практике. Обоснована умеренная чувствительность и специфичность описанных параметров кожной микроциркуляции, что свидетельствует об их применимости в качестве биомаркера для оценки состояния сердечно-сосудистой системы. Также автором описана количественная оценка взаимосвязи сердечно-сосудистых событий и нарушений реактивности микроциркуляции: снижение параметров, отражающих наклон кривой перфузии через $120 \text{ с} \leq 1,05 \text{ ПЕ/с}$ и $180 \text{ с} \leq 0,5 \text{ ПЕ/с}$ значимо ассоциировано с сердечно-сосудистыми событиями (скорректированные отношения шансов - 11,01 (2,31; 52,5) и 3,8 (1,24; 12,15)). В диссертации сформулированы требования к оптическим приборам, реализующим метод лазерной доплеровской флоуметрии, для исследования кожной микроциркуляции крови у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Показано, что снижение реактивности кожной микроциркуляции при нагреве ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом, оцененным по Фрамингемской шкале.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов исследования и связаны с целью и задачами работы. Перспективы дальнейшей разработки темы описывают основные направления для проведения последующих научно-исследовательских работ в этом направлении.

Диссертация написана грамотным научным языком, изложение текста основывается на строгой логической последовательности. Работа характеризуется цельностью и законченностью, высоким методическим уровнем, применением современных методов статистической обработки полученных данных, достоверностью, обоснованностью и новизной полученных результатов, сформулированных выводов, положений и рекомендаций.

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний к выполненной диссертационной работе нет. В работе имеются орфографические и стилистические замечания, которые не влияют на ее общую положительную оценку. Имеются вопросы, возникшие в ходе изучения диссертации:

1. Сколько пациентов в группе сахарного диабета принимали статины и могло ли это повлиять на результаты исследования микродинамики?

2. Были ли какие-либо критерии исключения для исследования микроциркуляции, связанные с уровнем АД на момент исследования?

Заключение

Диссертация Глазковой Полины Александровны на тему «Метод лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микрогемодинамики у больных с сердечно-сосудистой патологией» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача - обоснование использования реактивности микроциркуляторного русла кожи, оцененной методом лазерной доплеровской флоуметрии, в качестве метода скрининга наличия и выраженности поражения сердечно-сосудистой системы, что имеет существенное значение для кардиологии.

Диссертационная работа полностью соответствует всем требованиям, в том числе п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Глазкова П.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент



Евгений Владимирович Филиппов

Контактная информация:

E-mail: dr.philippov@gmail.com Тел.: +79209536982

Адрес: г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, 390026, Россия

«02» августа 2021

Подпись официального оппонента д.м.н., доцента Е.В. Филиппова заверяю

Проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор



Сучков И.А.

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; Телефон: +7 (4912) 97-18-01; сайт: www.rzgmu.ru (www.pryzgmu.pф); e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

В диссертационный совет 21.2.016.01

при ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Делегатская ул., д.20, стр.1, г. Москва, 127473)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте Д.М.Н., доценте Филиппове Евгении Владимировиче по кандидатской диссертации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук Глазковой Полины Александровны на тему «Метод лазерной доплерографической флоуметрии в оценке кожной микрогемодинамики у больных с сердечно-сосудистой патологией» по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

<p>Фамилия, Имя, Отчество (полностью)</p>	<p>Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии).</p>	<p>Полное название и адрес организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)</p>	<p>Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)</p>	<p>Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательны по теме оппонируемой диссертации)</p>
<p>Филиппов Евгений Владимирович</p>	<p>Доктор медицинских наук, Доцент 14.01.04 Внутренние болезни</p>	<p>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, Российская Федерация, Рязанская область, город Рязань, улица Высоковольтная, дом 9.</p>	<p>Заведующий кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины</p>	<p>1. Филиппов, Е.В. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца/ Е.В. Филиппов // Медицинский совет. – 2019. – №. 5. – С. 64-67. 2. Филиппов, Е.В. Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы и их связь с факторами риска по данным проспективного исследования МЕРИДИАН-РО/Е.В. Филиппов, А.Н. Воробьев, Н.В. Добрынина, Л.А. Зотова, Е.В. Лыгина, Н.Н. Никулина, С.В. Селезнев, С.С. Якушин // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №. 6. – С. 42-48. 3. Данилов, А.В. Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в рязанской области: 2014-2018 гг./ А.В. Данилов, И.И. Кобзарь, О.А. Нагибин, М.С. Панфилова, Е.В. Филиппов, В.В. Хоминен, В. В., С.С. Якушин // Наука молодых–Ergudio Juvenium. – 2019. – Т. 7. – №. 3. – С. 439-449.</p>

				<p>4. Филиппов, Е.В. Миокардит как причина хронической сердечной недостаточности / Е.В. Филиппов // Медицинский совет. – 2018. – №. 16. – С. 80-85.</p> <p>5. Филиппов, Е.В. Возможности престанса в коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертонией и гипертрофией левого желудочка / Е.В. Филиппов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2017. – №. 4. – С. 14-19.</p>
--	--	--	--	--

Согласен/на обработку персональных данных: Филиппов Евгений Владимирович



« 02 » августа 2021 г.

Подпись Филиппова Е.В. заверяю

Проректор по научной работе и
инновационному развитию ФГБОУ ВО
РязГМУ Минздрава России
Д.М.Н., профессор

Сучков И.А.

