

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Елисейевой Людмилы Николаевны на диссертационную работу Бурдули Нины Николаевны «Влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатели цитокинов, уровня лептина, гликозаминогликанов у больных ревматоидным артритом», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность темы диссертации.

Ревматоидный артрит – это наиболее часто встречающееся аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов непрерывно прогрессирующим течением. Ревматоидный артрит регистрируется во всех странах мира и во всех климатогеографических зонах с частотой от 0,5% до 1,5% и в настоящее время остается социально значимой болезнью в связи с высоким уровнем инвалидизации, высокой стоимостью лечения, ранним формированием сердечно-сосудистых коморбидных состояний. Принятые во всем мире стандарты лечения ревматоидного артрита так же вызывают множество проблем из-за высокой стоимости, возможных побочных и нежелательных явлений, необходимостью постоянного контроля эффективности, невозможности обратного развития повреждений.

Высокая распространенность заболевания, длительное, хроническое неуклонно прогрессирующее течение, высокий уровень инвалидизации, особенно лиц трудоспособного возраста, снижение продолжительности жизни из-за развития органных поражений, отсутствие эффективных методов лечения позволили Всемирной Организации Здравоохранения рассматривать

ревматоидный артрит как приоритетную патологию в первом десятилетии XXI века.

Несмотря на многолетнюю историю изучения, вопросы этиологии и некоторые аспекты патогенеза ревматоидного артрита до сегодняшнего дня остаются не до конца изученными. В настоящее время патогенез ревматоидного артрита рассматривается с позиций многофакторного мультикомпонентного нарушения, в котором задействовано огромное количество известных механизмов цитокинового взаимодействия и раскрываются новые аспекты межклеточных связей обеспечиваемых различными трансмиссерными системами, включая джак-киназы, лептин, большое значение придается нарушению В-клеточной толерантности, приводящей к синтезу аутоантител (ревматоидный фактор, антитела к цитруллинсодержащим белкам), активации CD4+Т лимфоцитов по Th-1 типу.

Эти процессы тесно взаимосвязаны и у больных ревматоидным артритом сопровождаются возникновением дисбаланса между продукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с преобладанием синтеза первых над вторыми. Известно, что цитокины принимают самое активное участие в запуске воспалительно-регенераторного каскада при ревматоидном артрите, но многие вопросы взаимодействия цитокинов с другими регуляторными системами организма у больных ревматоидным артритом остаются не выясненными. В частности, в последние годы показано, что лептин является не только активным модулятором иммунной системы, но рассматривается как провоспалительный цитокин и может выступать в качестве провоспалительного медиатора при ревматоидном артрите.

Еще одна малоизученная проблема у больных с ревматоидным артритом – это механизмы индукции и формирования вторичного дегенеративного поражения межклеточного матрикса хряща, определяющего развитие джеформирующего артрита. Обязательным компонентом межклеточного

суставного матрикса являются гликозаминогликаны, которые в составе протеогликанов соединительной ткани обеспечивают ее механические свойства, участвуют в воспалительных реакциях и репаративных процессах.

Вместе с тем достижения ревматологии в XXI в. - новые методы ранней диагностики, современные научно обоснованные стратегии лечения ревматоидного артрита, в том числе с использованием высокотехнологичных методов, широкое внедрение их в ежедневную клиническую практику - не всегда позволяют достичь ярко выраженного улучшения состояния больного в целом, сохранить его функциональную активность и тем самым существенно улучшить прогноз в долговременной перспективе.

Указанные факты оправдывают поиск безопасных, финансово малозатратных методов и способов лечения ревматоидного артрита, в том числе и немедикаментозных. Из немедикаментозных методов достаточно давно используется лазерное излучения, которое обладает широким спектром биологического действия и дает множество клинических эффектов. Широта и разноплановость биологических эффектов низкоинтенсивного лазерного излучения свидетельствуют о том, что оно способно влиять на ключевые регуляторные системы организма. Несмотря на широкое использование при различных заболеваниях как кожного, так и внутривенного лазерного облучения крови, многие механизмы действия и пути реализации лечебного эффекта лазерного облучения крови у больных ревматоидным артритом до сих пор остаются нераскрытыми.

Указанные обстоятельства дают право считать работу Бурдули Н.Н. «Влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатели цитокинов, уровня лептина, гликозаминогликанов у больных ревматоидным артритом», целью которой, является не только оценка эффективности лазерной терапии у больных ревматоидным артритом, но и раскрытие отдельных механизмов положительного действия этого метода, безусловно, актуальной. Следует также отметить, что работы с подобной

патогенетической направленностью неизбежно выходят по своей клинической значимости за рамки, ограниченные конкретной нозологией и созвучны современным тенденциям терапевтической практики, учитывающей не только эффективность лечения основного заболевания, но и влияние как заболевания, так и лечения на формирование коморбидных состояний. Наиболее частыми для ревматоидного артрита коморбидными состояниями являются сердечно-сосудистые заболевания, интерстициальные поражения легких, остеопороз (ОП), хронические заболевания почек, злокачественные новообразования, которые не развиваются или частично коррегируются с применением метода лазерного облучения крови. Это повышает интерес к рецензируемой работе.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Основные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, можно считать обоснованными и достоверными, поскольку они базируются на обследовании достаточного количества больных (132 пациента с ревматоидным артритом), использовании в работе современных и информативных методик определения показателей активности исследуемых цитокинов, лептина, гликозаминогликанов, тщательном проведении статистической обработки полученных данных с применением адекватных методов статистики.

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 110 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалу и методам исследования, девяти глав собственных исследований, главы, посвященной изучению клинической эффективности лазерной терапии в комплексном лечении больных ревматоидным артритом, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 78 источников на русском и 91

– на иностранных языках. Работа достаточно хорошо иллюстрирована таблицами (17), рисунками (7), 1 выпиской из истории болезни.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, аргументирует новизну полученных результатов, показывает их практическую значимость.

В этом же разделе четко сформулированы цель и задачи исследования, которые определены актуальностью проблемы и адекватны теме диссертации.

В обзоре литературы представлена современная информация о роли цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита, значении лептина и гликозаминогликанов в развитии ревматоидного артрита, а также современные представления о патогенетических механизмах лазерной терапии. В этой главе автор обосновывает необходимость изучения данной патологии и поиска новых, в том числе и немедикаментозных методов её лечения.

Обзор написан вполне квалифицированно с использованием значительного количества литературных источников последних лет, глубоко по содержанию, полностью и всесторонне раскрывает состояние вопроса об использовании низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении больных ревматоидным артритом. Автор убедительно показывает значимость предшествующих исследований раскрывающих возможность влияния цитокинового дисбаланса на состояние матрикса гиалинового хряща и предпосылки по коррекции этих нарушений.

В главе, посвященной клинической характеристике больных и методам исследования, представлена общая характеристика больных, методы определения в плазме крови интерлейкина - 1 β , интерлейкина – 6, фактора некроза опухоли – α , интерлейкина – 4, лептина, гликозаминогликанов.

Приводится описание предложенных методик лазерной терапии в объеме, необходимом для практического воспроизведения.

Тщательность и логическая последовательность изложения материала в этой главе характеризует автора как зрелого клинициста.

Результаты собственных исследований изложены в девяти последующих главах диссертации. Представлены данные о влиянии внутривенного лазерного облучения крови, включенного в комплексную терапию ревматоидного артрита, на динамику содержания цитокинов, лептина, гликозаминогликанов в сравнении с пациентами контрольной группы, у которых была применена только медикаментозная терапия без включения лазерной терапии.

Получены убедительные данные о нормализации исследуемых цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-4) у больных ревматоидным артритом под влиянием комплексного лечения с применением внутривенного лазерного облучения крови. Автором также приводятся собственные данные о коррегирующем влиянии низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексной терапии ревматоидного артрита на динамику содержания лептина и гликозаминогликанов.

Помимо этого комплексное лечение больных ревматоидным артритом с применением внутривенного лазерного облучения крови по данным индекса DAS28 приводит к достоверному и более значимому снижению активности заболевания, в отличие от больных, получавших только традиционную базисную терапию метотрексатом в дозе, не превышающей 15 мг в неделю.

Снижение степени активности процесса по данным индекса DAS28, а также более быстрое купирование клинического симптомокомплекса у лиц, получавших комплексное лечение, находит свое подтверждение в динамике оценки здоровья по данным опросника HAQ до и после лечения. У больных ревматоидным артритом качество жизни снижено, что согласуется с данными других авторов. В то же время результаты собственных наблюдений позволяют автору сделать заключение о том, что включение в комплексную терапию внутривенного лазерного облучения крови, приводит

к достоверному улучшению качества жизни больных ревматоидным артритом в коротком периоде наблюдения.

В заключении автор в сжатой форме подводит итог о проделанной работе с анализом полученных результатов и их обсуждением. Данный раздел работы характеризует диссертанта, как сложившегося исследователя с опытом клинической работы. На основании полученных результатов сделаны пять выводов, которые соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из результатов исследования. Практические рекомендации сформулированы конкретно, содержат ценную практическую информацию и могут служить руководством для ревматологов и терапевтов.

Новизна результатов диссертации

Новизна представленной на рецензию работы в научном аспекте заключается в комплексной клинико-инструментальной оценке динамики про- и противовоспалительных цитокинов, с учетом активности лептина и содержания гликозаминогликанов под влиянием дополнительного внутривенного лазерного облучения крови у больных ревматоидным артритом.

Новыми данными в диссертации Бурдули Н.Н. можно считать:

1. устранение дисбаланса цитокиновой регуляции за счет достоверного снижения содержания таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактора некроза опухоли - α и повышения содержания противовоспалительного интерлейкина-4 у больных основной группы (получающей стандартное базисное лечение дополненное внутривенным лазерным облучением крови) при отсутствии достоверных изменений в контрольной группе (леченных только стандартной базисной терапией);

2. динамика содержания лептина – в контрольной группе после лечения его уровень не достигает значений нормы, тогда как в основной группе происходит достоверная нормализация содержания лептина;
3. динамика содержания гликозаминогликанов – в основной группе достоверная нормализация содержания гликозаминогликанов, в контрольной на фоне традиционной медикаментозной терапии – отсутствие нормализации содержания гликозаминогликанов в сыворотке крови;
4. показана клиническая эффективность в виде быстрого уменьшения основных симптомов заболевания и улучшения показателей качества жизни пациентов с ревматоидным артритом в основной группе.

Научно-практическая значимость результатов исследования и конкретные пути их использования

Результаты проведенных исследований имеют существенное научное и практическое значение, поскольку дополняют существующие представления о роли не только интерлейкина - 1β , интерлейкина - 6, фактора некроза опухоли - α , интерлейкина - 4, но и лептина, который рассматривается и как гормон жировой ткани, и как провоспалительный цитокин. Полученные автором данные раскрывают новые данные о влиянии курса внутривенного лазерного облучения крови на цитокиновый баланс, динамику лептина и гликозаминогликанов при ревматоидном артрите. С одной стороны эти данные можно рассматривать как экспресс-маркер эффективности дополнительной немедикаментозной терапии у больных ревматоидным артритом и профилактики побочных и нежелательных явлений цитостатической терапии. С другой стороны, пациенты не ответившие на предложенную немедикаментозную терапию, по-видимому, должны подвергаться более агрессивной медикаментозной терапии, включая генно-инженерные препараты.

Полученные результаты комплексного лечения больных ревматоидным артритом с применением внутривенной низкоинтенсивной лазерной терапии внедрены в работу ревматологического отделения клинической больницы ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Использование полученных автором диссертации данных может быть рекомендовано к применению, как в ревматологических отделениях, так и в терапевтических отделениях общепрактической сети здравоохранения. Оценивая работу в целом, можно заключить, что диссертация Бурдули Н.Н. выполнена на современном научном уровне, материал изложен в наглядной, демонстративной форме, полностью документирован. Выводы, основные положения, практические рекомендации аргументированы. Достоверность подтверждена статистически.

Исследование следует считать завершенным, поскольку получены ответы на все поставленные задачи, сформулированы адекватные выводы, разработаны практические рекомендации.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации

Наиболее значимые результаты диссертации Бурдули Н.Н. отражены в опубликованных по теме исследования 6 научных работах, из них три работы опубликованы в журналах «Вестник новых медицинских технологий», «Медицинский вестник Северного Кавказа», входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных материалов. Публикации по теме диссертации полностью соответствуют содержанию работы.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации.

Автореферат представляет краткое изложение диссертации, отражает ее основное содержание и представленные в ней теоретические положения и практические рекомендации.

Замечания по сути и оформлению диссертации

Имеются отдельные опечатки, которые не умаляют в целом положительных результатов работы. В качестве дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Менялась ли, и, если да, то как, базисная терапия больных ревматоидным артритом, которые в течение 10 дней применения 15мг метотрексата и мелоксикама не отвечали снижением активности процесса?
2. Какова должна быть, по Вашим наблюдениям, частота повторных курсов внутривенной лазерной терапии для сохранения полученного эффекта противовоспалительной терапии?

Можно предложить автору диссертации разработать и опубликовать клинические рекомендации по применению исследованного метода внутривенной лазерной терапии ревматоидного артрита для врачей практического звена. Интересно было бы так же продолжить исследования, особенно в аспекте поиска оптимальных способов коррекции деструкции суставного хряща и профилактики вторичного остеоартрита у больных с ревматоидным артритом.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Бурдули Нины Николаевны «Влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатели цитокинов, уровня лептина, гликозаминогликанов у больных ревматоидным артритом» является самостоятельным завершенным квалификационным

трудом, в котором содержится решение важной научной задачи по повышению качества лечения больных ревматоидным артритом, что имеет существенное значение для внутренних болезней, в частности ревматологии.

По актуальности обсуждаемой проблемы, объему исследования, научной новизне, практической значимости и достоверности результатов, объективности выводов и рекомендаций анализируемая работа отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор достоин присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв составила: Елисеева Людмила Николаевна,
индекс 350063, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Седина, 4,
e-mail: kama.ru, тел.: (861) 268 36 84; факс: 268 32 84г.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой факультетской терапии

ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Л.Н. Елисеева

«27» X 2014 г.

