

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Коршунова Николая Ивановича на диссертационную работу Куловой Лауры Александровны «Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на некоторые показатели системы гемостаза, межклеточные взаимодействия и микроциркуляторные расстройства у больных ревматоидным артритом», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности  
14.01.04 – внутренние болезни**

**Актуальность темы исследования.** Несмотря на очевидные успехи в терапии ревматоидного артрита (РА) за минувшее десятилетие, главными из которых следует считать разработку и внедрение в практику новых генно-инженерных препаратов а также ингибиторов внутриклеточных сигнальных молекул, проблема достижения эффекта остается актуальной. Что касается последних, то пока они еще не нашли своего четкого места в алгоритме терапевтической тактики, а первоначальная некоторая эйфория от использования генно-инженерных биологических препаратов сменилась сдержанным оптимизмом, позволившим выработать принципы «Тreat to target», важнейшими из которых являются обозначение цели терапии, как достижение ремиссии, или, по крайней мере, минимизации активности процесса. И тем не менее, даже при использовании новейших генно-инженерных препаратов, даже при замене одного другим, мы не гарантированы от неудачи, связанной как с феноменом «угасания эффекта» вследствие иммунологических проблем, так и собственно с отсутствием эффекта, обусловленном гетерогенностью болезни и связанной с этим неадекватностью ответа молекулярных механизмов взаимодействия препарата и клетки-мишени. Заметим, что весь ряд фармакологических препаратов, составляющих сегодня принципиальную основу терапии больных РА (нестероидные противовоспалительные препараты, базисные средства, глюкокортикоиды и генно-инженерные биологические препараты) потенциально чреваты серьезными нежелательными явлениями. Кроме того, использование новых, пусть эффективных генно-инженерных биологи-

ческих препаратов является тяжелым экономическим бременем как на пациента, так и на здравоохранение в целом, и с этой реальностью следует считаться. Еще одна сложность в лечении больных РА – наличие полиморбидности и коморбидности, в частности кардиоваскулярной патологии, особенно у лиц второй половины жизни, к которым относится большинство этих больных. Поэтому проблемы оптимизации терапии, поиск новых ее путей, остаются актуальными задачами современной ревматологии и внутренней медицины. Решение этой проблемы уже в течение нескольких десятилетий исследователи пытаются найти в зоне одного из важнейших патогенетических звеньев иммуновоспалительного процесса – в зоне микроциркуляторного русла. И хотя уже установлены роль повреждения эндотелия, сосудистотромбоцитарных и коагуляционных нарушений в развитии активного ревматоидного процесса и его клинических проявлений, они, с одной стороны, требуют подтверждения и уточнения, а с другой, – новых (в том числе, возможно, нефармакологических) путей коррекции этих нарушений. Среди последних предпринимаются попытки использовать лазерное излучение в различных областях внутренней медицины как универсальный механизм, воздействующий на клеточные мембраны и модулирующий затем биохимические процессы в тканях, ориентированные на восстановление нарушенного гомеостаза. С этой точки зрения, представляет большой научный и практический интерес влияние низкоинтенсивного лазерного излучения как на отдельные звенья системы микроциркуляции в условиях иммуновоспалительного процесса у больных ревматоидным артритом, так и на достижение клинического эффекта в целом. Малоизученность данного вопроса и противоречивость имеющихся литературных данных послужили основанием для выбора тематики настоящего исследования, которое в связи с вышеизложенным является актуальным и своевременным.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации. Цель и задачи**

работы сформулированы корректно, методические подходы к их решению и разнообразные методики (клинические, лабораторные, инструментальные) адекватны, современны и информативны; объем исследуемого материала (130 больных РА) достаточный для выдвижения основных положений работы, получения конкретных выводов и практических рекомендаций. Сформированные группы с целью изучения сравнительной эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения сравнимы. Основные положения работы, выводы и практические рекомендации вытекают из сути исследования и подтверждены корректной и убедительной статистической обработкой материала.

**Основные результаты работы и их новизна.** В результате проделанной работы автором получены **новые данные**, позволившие углубить и конкретизировать наши представления о механизмах развития патологического процесса при ревматоидном артрите на уровне микроциркуляторного русла, установить динамику выявленных нарушений на этом уровне в процессе лечения с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения, что позволило обосновать его применение для улучшения результатов лечения.

Автор подтвердила имеющиеся данные о нарушении коагуляционных свойств у больных РА в виде их повышения по данным коагуляционных тестов и снижения показателей антикоагулянтной активности крови, при этом нарушения в системе гемостаза зависели от степени активности ревматоидного процесса. Динамика этих показателей в процессе лечения показала существенные различия в сравниваемых группах больных: Автор **впервые** показала преимущества лазерной терапии, используемой в комплексном лечении больных, демонстрируя улучшение показателей гемостаза в большей мере, чем при стандартной терапии. В главу, посвященную изучению показателей плазменного звена гемостаза автор неожиданно включила гендерные клинические особенности, как она пишет, «артикулярного пейзажа». Однако, создается впечатление, что, во-первых, в данной главе они как бы вырваны

из контекста, и им место в главе, посвященной клинической характеристике, а во-вторых, с нашей точки зрения, они не бесспорны (скорее, не совсем точны; например, мало известно об илео-сакральных поражениях ревматоидной природы, если это не ювенильные варианты, или трудно сказать, какая локализация чаще - проксимальные межфаланговые суставы, а может все же II-III пястно-фаланговые?).

При ревматоидном артрите, как и многих ревматических болезнях системного и воспалительного характера, сопровождающихся микроциркуляторными нарушениями, выявляют изменения агрегационных свойств тромбоцитов, что также подтвердила автор. Установив три типа агрегационных нарушений в виде гипер- нормо- и гипоагрегации с безусловным доминированием первого из них, она впервые показала модулирующий эффект низкоинтенсивного лазерного излучения в виде более показательной динамики восстановления нарушенного функционального состояния тромбоцитов в случаях его использования, подчеркнув, что лазеротерапия не влияет на нормальную агрегационную способность тромбоцитов. Анализируя этот важный раздел работы, может возникнуть вопрос – не могли ли какие либо препараты повлиять на динамику агрегационных нарушений, в частности, какие НПВП были использованы в исследуемых группах (у всех без исключения нимесулид?), точно так же, как при анализе коагуляционных свойств интересно бы уточнить, сколько больных и в каком режиме принимали глюкокортикоиды.

Автором изучен еще один важный маркер сосудистых микроциркуляторных нарушений фактор Виллебрандта; установлено, что его активность у больных РА превышает нормальные значения, при этом она нарастает с длительностью болезни. Показатель активности фактора Виллебрандта мало динамичен в процессе лечения без использования внутривенного лазерного излучения, в то время как последнее существенно снижало его, свидетельствуя об устранении эндотелиальной дисфункции.

**Впервые** в настоящей работе с целью характеристики межклеточного взаимодействия на фоне микроциркуляторных нарушений и иммуновоспаления

тельного ревматоидного процесса изучен феномен эндогенного ауторозеткообразования в капиллярной крови и влияние на него низкоинтенсивного лазерного излучения. Показан рост количества ауторозеток, в том числе с эритроцитарным лизисом с длительностью болезни и достоверное уменьшение количества последних на фоне использования лазеротерапии – свидетельство улучшения межклеточных взаимодействий и реологических свойств в микроциркулятором русле.

У больных РА подтверждено преобладание патологических типов микроциркуляции, преимущественно застойно-спастического; гетерогенность типов микроциркуляции сохраняется и после лечения, однако, практически у каждого второго больного основной группы достигается нормоциркуляторный тип, а в контрольной – лишь у каждого пятого. Конкретные показатели динамики микроциркуляции подтверждают позитивное влияние внутривенной лазеротерапии.

Наконец, автор убедительно продемонстрировала существенную разницу в динамике клинических данных в процессе лечения двух групп больных. Эти данные в работе представлены результатами визуальной аналоговой шкалы боли, числом припухших и болезненных суставов и демонстрируют преимущества применения низкоинтенсивного лазерного излучения. В то же время заметим, что, безусловно, и в контрольной группе также отмечался эффект, но в меньшей степени; смущает довольно значительное количество больных, остающихся с длительной утренней скованностью, вызывающий вопрос об адекватности терапии в этой группе, хотя по количеству болезненных и припухших суставов позитивная динамика достоверна (!), что как бы снимает этот вопрос. Может быть, проводилась какая-то коррекция медикаментозной терапии? Кроме того, с нашей точки зрения, неплохо бы было привести динамику показателя DAS-28, который автор использует в клинических примерах.

**Научная новизна** настоящего исследования заключается в том, что впервые проведенное комплексное изучение ряда показателей системы гемостаза, внутрисосудистых межклеточных взаимодействий, маркеров поражения эндотелия позволило уточнить механизмы патогенеза ревматоидного артрита с позиций микроциркуляторных нарушений, установить влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на отдельные звенья этих нарушений и обосновать его использование для ликвидации этих нарушений.

**Практическое значение** работы заключается в реализации комплексной программы лечения больных РА с применением низкоинтенсивного лазерного излучения и убедительном доказательстве преимуществ такой комплексной комплексной терапии по сравнению с лечением больных по общепринятым стандартам.

Результаты работы могут быть использованы в научных исследованиях по проблеме терапии и реабилитации ревматоидного артрита и других ревматических и внутренних заболеваний, в практике лечебных учреждений а также в учебном процессе при изучении нарушений микроциркуляции и мер воздействия на них.

**Структура диссертации, качество оформления работы, завершенность.** Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 128 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих результаты собственных исследований, выводов практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 87 отечественных и 96 зарубежных автора. Она достаточно иллюстрирована таблицами, рисунками, клиническими примерами. Стиль изложения диссертации четкий. Как уже было указано выше, ее положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и подтверждены статистической обработкой материала. Диссертация является завершенным исследованием, поскольку все задачи, поставленные в работе, решены. Она перспективна с точки зрения

дальнейшего развития проблемы, например, изучения экономических (фармакоэкономического) аспектов.

Достаточное количество опубликованных работ и автореферат отражают основное содержание диссертации

**Замечания и вопросы по диссертации** были указаны выше по ходу анализа полученных материалов. В дополнение к ним хотелось бы уточнить следующее: - Наблюдались ли какие нежелательные явления в основной группе, возможно, связанные с лазерной терапией, и вообще описаны ли такие? - Имеются ли данные о длительности эффекта воздействия внутривенного лазерного излучения? - Что имелось в виду «после лечения» - это был какой-то фиксированный срок лечения? В таблицах и даже в тексте дается процент от общего количества больных, но не от количества больных в сравниваемых группах, что, на наш взгляд, затрудняет восприятие материала.

Отметим, что все замечания и вопросы носят дискуссионный характер и отражают интерес к работе, не отражаясь на положительной ее оценке.

**Заключение** Таким образом, Таким образом, диссертация Куловой Лауры Александровны «Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на некоторые показатели системы гемостаза, межклеточные взаимодействия и микроциркуляторные расстройства у больных ревматоидным артритом» является законченным научно-квалификационным трудом, выполненным под руководством проф. Н.М.Бурдули, в котором содержится новое решение актуальной научной задачи, а именно: на основании данного исследования установлены новые данные о влиянии внутривенного лазерного излучения на показатели гемостаза и микроциркуляции а также клинический эффект, позволяющие оптимизировать лечение больных, что имеет существенное значение для клиники внутренних болезней.

По актуальности темы, методическим подходам, новизне полученных данных, научной и практической значимости работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.13г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 «Внутренние болезни».

Официальный оппонент

Зав.кафедрой терапии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ  
Доктор медицинских наук, профессор

  
Коршунов Николай Иванович

16 февраля 2015

  
Подпись   
заверяю. Уч. секр. 

**150000 Ярославль, Революционная, 5**

**Ярославский государственный медицинский университет**

**тел. (4852)241417; +79106623913 e-mail: kor550@yandex.ru**