

На правах рукописи

МАСЛОВА

Ирина Геннадьевна

**РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ И АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ
В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Ярославль — 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: **Аршинов Андрей Владимирович,**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Мазуров Вадим Иванович,**
доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России
Решетняк Татьяна Магомедалиевна,
доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», лаборатория сосудистой ревматологии, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится 2018 г. в на заседании диссертационного совета Д 001.018.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте www.rheumatolog.ru.

Автореферат разослан

2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Дыдыкина И. С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы. Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся продукцией широкого спектра патогенных аутоантител, мультивариабельными проявлениями, течением и прогнозом, которым свойственны развитием обострений и ремиссий. Наряду с разнообразной клинической картиной в течении болезни можно выделить характерную бимодальность. Так, в первые 3 года после постановки диагноза преимущественной причиной, определяющей тяжесть течения и смертность пациентов, являются поражение почек и инфекционные осложнения на фоне высокой активности заболевания. Однако причиной второго пика смертности, через 4–20 лет после постановки диагноза, преимущественно являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [Svenungsson]. Особенно риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) выражен у молодых женщин с СКВ, превышая распространенность в общей популяции в 5-9 раз [Esdaile]. Фактически СКВ является независимым фактором риска развития ускоренного атеросклероза [Sinicato]. Механизмы ускоренного развития ССЗ при СКВ нуждаются в дальнейшем изучении, роль аутоантител в ускоренном атеросклерозе при СКВ остается неясной [Narshi]. Так, антифосфолипидные антитела, часто обнаруживаемые у пациентов с СКВ, рассматривались как возможные предикторы атеросклероза, хотя исследования, проведенные для оценки их роли, показали неоднозначные результаты [Petri M., 2010]. Кроме того, эндотелиальные клетки при СКВ в результате повреждения под воздействием циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительных клеток приобретают протромботические свойства [Mayadas].

Ряд исследований подтвердил выраженные ассоциации между активацией аутоиммунитета, оксидативным стрессом, воспалением и увеличением риска атеротромбоза при СКВ [Ruiz-Limon]. Активное участие в процессах ускоренного атеросклероза при СКВ принимают тромбоциты. Обусловленное тромбоцитом увеличение адгезии лейкоцитов объясняет не только развитие атеросклероза в процессе поражения артерий, но и механизмы действия лимфоцитов в процессах адаптационной устойчивости и защиты хозяина [Von Hundelshausen, 2007]. Тромбоциты также взаимодействуют с окислированными липопротеидами низкой плотности (окЛПНП), что приводит к активации тромбоцитов и выделению хемокинов и цитокинов, способствующих ускорению процессов развития атеросклероза [Badimon]. Таким образом, окЛПНП и цитокины вызывают каскад провоспалительных, проатерогенных изменений в эндотелии. Кроме фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-1 (ИЛ-1), активация провоспалительных цитокинов включает увеличение продукции ИЛ-6 [Lagrand]. Уровень ИЛ-6,

как было показано в ряде исследований, повышен у пациентов с СКВ и коррелирует с активностью болезни, что позволяет использовать его концентрацию для контроля активности заболевания [Chun H.]. Повышение ИЛ-6 ассоциируется с повышением активности воспаления, изменением липидного профиля и тяжестью атеросклероза у больных СКВ [Asanuma]. В ответ на стимуляцию окЛПНП тромбоциты выделяют большое количество тромбоцитарного фактора 4 (ТФ-4), который вызывает фенотипичные изменения в макрофагах, приводящие к увеличению их проатерогенного потенциала, делая их более восприимчивыми к формированию пенистых клеток.

Тромбоциты играют решающую роль в начале процессов атеросклероза, облегчая миграцию лейкоцитов, способствуют началу и прогрессии атеросклероза и отрицательно влияют на стабильность атеросклеротической бляшки (АСБ) [Gremmel]. Характерным лабораторным признаком воспаления является увеличение синтеза острофазовых белков, прежде всего С-реактивного белка (СРБ). В общей популяции высокочувствительный СРБ (вчСРБ) однозначно связан с увеличенным риском ССЗ [Ridker, 2000]. Некоторые исследования подтверждают связь кардиоваскулярной патологии при СКВ с повышенной концентрацией СРБ, однако трудно делать выводы о роли СРБ в развитии ССЗ среди пациентов с СКВ, учитывая несогласованность имеющихся данных [Schoenfeld]. В исследованиях, анализирующих состояние артериальной стенки у пациентов с СКВ, выявлена ассоциация артериальной жесткости с уровнями СРБ и ИЛ-6 [Roman, 2005], у пациентов с СКВ увеличение жесткости сосудистой стенки происходит параллельно с субклиническим атеросклерозом [Sacre, 2014]. Наиболее чувствительным и специфичным методом раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов и риска сердечно-сосудистых катастроф является ультразвуковая каротидная сонография, позволяющая судить о развитии субклинического атеросклероза у больных СКВ [Selzer, 2007]. При проведении многовариантного анализа показано, что СКВ является независимым фактором риска развития ССЗ [Sacre, 2015].

Исходя из имеющихся данных, представляется актуальным изучение взаимосвязи между аутоиммунными процессами и активацией тромбоцитов в развитии раннего атеросклероза у больных СКВ. Данный анализ позволит определить наиболее адекватные маркеры субклинического поражения сердечно-сосудистой системы, что будет способствовать своевременной профилактике сосудистых катастроф у пациентов с СКВ.

Цель исследования: выявить взаимосвязь между дислипидемией, активностью воспаления и функцией тромбоцитов в процессах раннего развития атеросклероза у пациентов с СКВ, а также оценить сходство и различия механизмов атерогенеза у больных СКВ и ИБС.

Задачи исследования:

1. Определить концентрацию высокочувствительного вчСРБ и ТФ-4, показатели агрегации тромбоцитов у больных СКВ, а также выявить взаимосвязь показателей выраженности воспаления и активации тромбоцитов у больных СКВ.

2. Проанализировать показатели липидного спектра у больных СКВ и определить зависимость их значений от активности воспаления.

3. Определить концентрацию антител к оКЛПП у больных СКВ. Изучить ассоциации уровня антител к оКЛПП с маркерами воспаления и показателями активации тромбоцитов.

4. Оценить концентрацию ИЛ-6 у больных СКВ и проанализировать ассоциацию уровня ИЛ-6 с выраженностью атеросклеротических изменений согласно показателям ультразвуковой каротидной сонографии у больных СКВ.

5. Определить показатели КИМ общей сонной артерии (ОСА) и бифуркации сонной артерии (БСА) у больных СКВ. Выявить ассоциации между выраженностью воспаления и активацией тромбоцитов со значениями толщины КИМ у больных СКВ.

6. Выявить общие тенденции и различия в механизмах развития атеросклероза у больных СКВ и ИБС.

Научная новизна. Впервые проведена комплексная оценка ассоциаций между дислипидемией, активностью воспаления, нарушением тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и сонографическими признаками субклинического атеросклероза у больных СКВ. Также впервые осуществлен сравнительный анализ механизмов развития атеросклероза у больных СКВ и больных ИБС.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Повышение концентрации ИЛ-6 ассоциируется с увеличением активности воспаления, изменением липидного профиля и выраженностью атеросклеротических поражений сосудистой стенки у больных с СКВ.

2. Постоянная активация тромбоцитов способствует развитию атеросклеротических поражений сонной артерии у больных СКВ.

3. Существует взаимосвязь между воспалением, активацией тромбоцитов, дислипидемией, цитокиновой регуляцией и развитием атеросклероза у больных СКВ.

4. У больных СКВ и больных с инфарктом миокарда (ИМ) как одной из форм ИБС имеются общие механизмы атерогенеза — воспаление, активация тромбоцитов, формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов, секреция воспалительных цитокинов, нарушение синтеза и обмена липидов. В то же время воспалительный компонент как ведущий механизм атерогенеза у пациентов с СКВ более выражен.

Апробация работы. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования. Основные положения диссертации представлены на всероссийских научных конференциях «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2007, 2009, 2013, 2015), «Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром» (Москва, 2008), «Тромбы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2010), на конкурсе молодых ученых Института ревматологии РАМН (Москва, 2008), VI Национальном конгрессе с международным участием «Тромбозы, гемостаз и патология сосудов: современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2014), научно-практической конференции «Актуальные проблемы ревматологии в практике интерниста» (Ярославль, 2016), XX Юбилейном национальном конгрессе «Тромбозы, кровоточивость и постоянное внутрисосудистое свертывание крови» (Нижний Новгород, 2016), III Всемирном конгрессе Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH), проводимого совместно с VIII Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2016).

Вклад автора в проведенное исследование. Автором непосредственно проведены отбор и ведение пациентов, принимавших участие в исследовании, их обследование с применением шкал SLEDAI, ECLAM, выполнены исследование агрегации тромбоцитов, ультразвуковое дуплексное сканирование периферических сосудов. Диссертантом также проведена обработка полученного материала, его систематизация, статистическая обработка и анализ полученных данных.

Внедрение результатов исследования в практику. С целью раннего выявления и профилактики сердечно-сосудистых осложнений в комплексное обследование больных СКВ, проходящих лечение в ГУЗ КБ №8 и №10, было внедрено определение уровня вЧСРБ. Превышение концентрации $\geq 1,6$ мг/литр при отсутствии других возможных причин повышения данного показателя рассматривалось как повышенный риск развития ИБС. Пациентам с СКВ проводилось скрининговое ультразвуковое дуплексное сканирование комплекса интима-медиа (КИМ) сосудов шеи для выявления и профилактики субклинического атеросклероза. Увеличение КИМ более 0,90 мм рассматривалось как фактор повышенного риска сосудистых осложнений. Наличие данных маркеров предполагало профилактическое лечение, направленное на коррекцию дислипидемии и прогрессирования атеросклеротического процесса.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, четырех глав собственных исследований, обсуж-

дения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 7 таблицами и 62 рисунками. Библиографический указатель содержит 234 источника, в том числе 8 отечественных и 226 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клинический материал. Обследовано 90 пациентов, из них 50 больных с СКВ и 31 пациентка с ИМ. Контрольную группу составила 21 здоровая женщина в возрасте от 22 до 51 года (средний возраст 46,0 (37,0–57,0)). Средний возраст больных СКВ составил 52,0 (48,0–58,0) года, длительность заболевания на момент исследования — 11,5 (6,0–22,0) лет. Средний возраст больных с ИМ — 53,0 (48,0–57,0) года, в группу больных с ИМ входили пациентки, доставленные бригадой скорой медицинской помощи с клиническими и электрокардиографическими признаками ИМ, госпитализированные в отделение интенсивной терапии. Группы больных с СКВ и ИМ представляли только женщины.

Критерии включения в исследование:

1. Подписание информированного согласия.
2. Пациенты женского пола в возрасте ≥ 18 лет.
3. Пациенты с клиническим диагнозом СКВ (согласно критериям Американской ассоциации ревматологов).
4. Пациенты с диагнозом «Острый коронарный синдром» (ОКС), выставленным на этапе госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Критерии исключения из исследования:

1. Антифосфолипидный синдром.
2. Наличие тяжелых интеркуррентных инфекций.
3. Прием на момент исследования статинов или их отмена менее чем за 6 месяцев до исследования.

В таблицах 1 и 2 представлено распределение пациентов по нозологическим формам, возрасту и давности заболевания.

Таблица 1. Распределение больных СКВ в зависимости от возраста и длительности заболевания

Нозология	Число больных	Возраст (годы)	Длительность болезни (годы)
СКВ	50	52,0 (48,0–58,0)	11,5 (6,0–22,0)

Таблица 2. Распределение среднего возраста у пациентов контрольной группы и больных с ОКС

Нозология	Число доноров	Возраст (годы)
Пациентки с ОКС	31	53,0 (48,0–57,0)
Контрольная группа	21	46,0 (37,0–57,0)
Итого	52	–

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, все больные подписали информированное согласие на участие в нем. Клинико-лабораторная характеристика больных приводится в таблице 3.

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика больных СКВ ($n=50$)

Признак	Количество больных	
	абс.	%
Пол:		
- мужчины	0	0
- женщины	50	100
Течение:		
- острое	0	0
- подострое	17	34
- хроническое	33	66
Активность:		
- I	32	64
- II	13	26
- III	3	6
Фотосенсибилизация	7	14
«Сосудистая бабочка»	8	16
Алопеция	11	22
Трофические расстройства	2	4
Миалгии	14	28
Артрит/артралгии	26	52
Синдром Рейно	11	22
Поражение почек	27	54
Поражение нервной системы	8	16
Синдром артериальной гипертензии	21	42
ИБС: стабильная стенокардия напряжения, функциональный класс II	7	14
Головные боли / мигрень	16	32
Анемия	15	30
Лейкопения	4	8
Тромбоцитопения	7	14
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) >15 мм/ч	40	80

Среди поражения кожи и слизистых оболочек при СКВ наиболее часто встречались фотосенсибилизация — 14% и «сосудистая бабочка» — 16%. Трофические нарушения в виде алопеции и трофических язв обнаружены у 22 и 4% пациентов. Синдром Рейно выявлен в 14% случаев. Суставной синдром отмечен чуть более чем у половины больных (52%), преимущественно по типу артралгий. Поражение почек (преимущественно мочевого синдром — у 54% больных). Артериальная гипертензия отмечена у 42% больных. Анемия зарегистрирована у 30%, лейкопения у 8% и тромбоцитопения — у 14% пациентов. Повышение СОЭ выявлено в 80% случаев.

Все больные на момент исследования получали глюкокортикостероиды в дозе 5–10 мг в сутки. 8% пациентов принимали цитостатики (азатиоприн), 26% — нестероидные противовоспалительные средства, 11% — аминокислотные препараты. Больные СКВ не получали дезагреганты на момент включения в исследования и забора крови для лабораторных исследований.

Среди сопутствующих заболеваний у 7 больных отмечались: ИБС — стабильная стенокардия напряжения, функциональный класс II — 14%, хронический холецистит — 8%, сахарный диабет — 7%, варикозная болезнь вен нижних конечностей — 4%, хронический пиелонефрит — 10%.

На момент госпитализации пациенты с СКВ получали сопутствующую терапию в виде ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — 34%, бета-блокаторы — 42%, диуретики — 16%. Больные, получавшие лечение статинами и дезагрегантами на постоянной основе, в исследование не включались. Все больные с ОКС на этапе госпитализации получали стандартную терапию, включавшую в себя прием дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел). Больные СКВ не получали дезагреганты на момент включения в исследования и забора крови для лабораторных исследований. 100%, наблюдаемых больных с ОКС имели диагноз «Острый инфаркт миокарда».

Методы исследования. Все пациентки обследовались при поступлении в стационар, до назначения лечения. Так как пациентки с ИМ получали дезагреганты на догоспитальном этапе, исследование агрегационной функции тромбоцитов им не выполнялись. Определение концентрации вЧСРБ проводилось методом нефелометрии с использованием коммерческих реактивов Cardio Phase hs-CRP (Siemens, Германия). Определение концентрации ИЛ-6 проводилось количественным ультрачувствительным иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора реагентов фирмы Bender MedSystems GmbH (Австрия). Определение антител к окЛПНП проводилось методом иммуноферментного анализа согласно инструкции фирмы производителя (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Австрия). Диапазон измерения: 0,8–10 мкг/мл. Для определения ТФ-4 использовался набор фирмы American Diagnostica inc., IMUCLONE® Platelet Factor 4 ELISA (США). Концентрация ТФ-4 в разведенных образцах может быть рассчитана непосредственно по калибровочной кривой. Исследование агрегационной функции тромбоцитов проводилось *in vitro* с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов BIOLA-230LA по методу G. Vorn в модификации З. А. Габбасова [Габбасов]. Анализ изменения показателей осуществлялся автоматически с помощью прилагаемой коммерческой программы AGGR версии 2.20. По

кривой светопропускания проводилось исследование спонтанной агрегации тромбоцитов, а также исследование агрегации тромбоцитов с индукторами агрегации: ристоцетином, аденозин-5'-дифосфатом (АДФ), 5мкМ, производства «Технология-Стандарт» (Барнаул).

Биохимические исследования:

- определение ЛПНП и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) производилось методом гомогенного прямого измерения с использованием коммерческих реактивов DIASIS, Германия;

- определение показателей триглицеридов производилось ферментативным фотометрическим методом с использованием теста с глицерол-3-фосфатоксидазой с использованием коммерческих реактивов DIASIS, Германия;

- определение показателя общего холестерина (ОХ) производилось ферментативным фотометрическим методом с использованием теста CHOD-PAF с использованием коммерческих реактивов DIASIS, Германия;

- степень атерогенности — расчетный показатель, который вычислялся по формуле: степень атерогенности = $(\text{ОХ} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$.

- атеросклеротическое поражение сосудов выявляли с помощью ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий в режиме реального времени, используя линейный датчик с диапазоном частот 12-5 MHz, ультразвуковой аппарат PHILIPS En Visor C HD.

Статистический анализ данных проводился с помощью статистического пакета STATISTICA версии 10.0 с соблюдением принципов и требований к статистической обработке материала в биологических и медицинских исследованиях. Данные, не имеющие приближенно нормального распределения, описаны в формате Me (25–75%). При анализе показателей для проверки гипотез о равенстве дисперсий использовался тест Левена. Сравнение 3 независимых групп проведено с использованием непараметрического критерия Краскела — Уоллиса. Сравнение двух независимых групп проведено с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни. При анализе связей двух признаков применялся непараметрический метод Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на тот факт, что у больных СКВ, включенных в исследование, была минимальная и умеренная степень активности и преимущественно хроническое течение заболевания, лабораторные показатели активности были довольно выраженными (таблица 4).

Таблица 4. Лабораторные и инструментальные показатели у больных СКВ, пациентов с ИМ и группы контроля

Показатель	Группа			p-level
	1-я, больные острым ИМ, n=31	2-я, больные СКВ, n=50	3-я, контроль, n=21	
Количество эритроцитов ($\times 10^{12}$ л)	4,71 (4,34–5,12)	4,16 (3,87–4,47)	3,91 (3,69–4,36)	0,0003
Гемоглобин г/л	136,0 (126,0–143,0)	125,5 (116,0–133,0)	124,0 (118,0–136,0)	0,0015
Количество лейкоцитов ($\times 10^9$ л)	7,1 (6,7–7,6)	7,25 (5,2–9,4)	6,6 (5,0–7,5)	0,2656
Количество тромбоцитов ($\times 10^9$ л)	249,0 (209,0–294,0)	253,5 (212,0–314,0)	264,0 (194,0–308,0)	0,7631
СОЭ мм/ч	19,0 (10,0–28,0)	21,0 (18,0–26,0)	10,0 (7,0–14,0)	0,0000
ИЛ-6 (пг/мл)	1,1 (0,69–1,82)	1,72 (1,39–2,68)	0,60 (0,22–0,75)	0,0000
вчСРБ (мг/л)	3,36 (1,44–5,90)	3,67 (2,17–5,92)	0,74 (0,30–1,26)	0,0000
Антитела к окЛПНП (мг/мл)	2,05 (1,43–3,26)	3,16 (1,45–4,60)	1,39 (1,26–2,04)	0,0147
ТФ-4 (нг/мл)	20,76 (19,00–23,50)	21,5 (19,80–23,28)	18,30 (13,88–20,46)	0,0032
ОХ (ммоль/л)	4,79 (3,64–5,61)	6,63 (5,93–7,12)	4,9 (4,50–5,10)	0,0000
ЛПНП (ммоль/л)	2,69 (2,05–3,16)	3,50 (3,05–4,57)	3,1 (2,29–3,24)	0,0001
ЛПВП (ммоль/л)	1,05 (0,88–1,21)	1,17 (0,88–1,30)	1,32 (1,24–1,37)	0,0041
Триглицериды (ммоль/л)	1,53 (1,33–2,33)	1,52 (1,20–1,98)	1,75 (1,38–1,90)	0,4396
Коэффициент атерогенности	3,34 (2,00–4,10)	4,75 (4,10–7,10)	2,45 (2,40–2,70)	0,0000
Толщина КИМ ОСА (мм)	0,90 (0,80–1,10)	1,00 (0,80–1,10)	0,80 (0,70–0,90)	0,0026
Толщина КИМ БСА (мм)	1,20 (1,10–1,40)	1,10 (1,00–1,20)	0,80 (0,70–1,10)	0,0009
Количество АСБ	9	10	1	0,0811
Креатинин (ммоль/л)	74,10 (69,00–86,50)	97,40 (82,10–108,50)	67,10 (62,80–85,90)	0,0004
Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м ²)	77,84 (67,00–87,00)	62,26 (51,00–70,00)	93,38 (79,00–108,0)	0,0004
Глюкоза (ммоль/л)	5,00 (4,10–5,86)	4,90 (4,30–5,70)	4,30 (3,70–4,90)	0,0077
Индекс массы тела	28,83 (25,71–32,79)	27,56 (24,74–31,98)	21,80 (20,76–24,84)	0,0002
Возраст	53 (48–57)	52 (48–58)	46 (37–57)	0,1085
Вес	77 (70–88)	73 (65–86)	62 (58–66)	0,0001

Отмечено достоверное повышение уровня СОЭ (21,0 (18,0–26,0) > 10,0 (7,0–14,0), $p=0,000000$). Также зафиксировано повышение концентрации ИЛ-6 более чем в 2 раза по сравнению с группой контроля (1,72 (1,39–2,68) > 0,60 (0,22–0,75), $p=0,000000$). Характерным проявлением активности воспалительного процесса явилось увеличение концентрации вчСРБ (3,67 (2,17–5,92) > 0,74 (0,30–1,26), $p=0,000000$, рисунок 1).

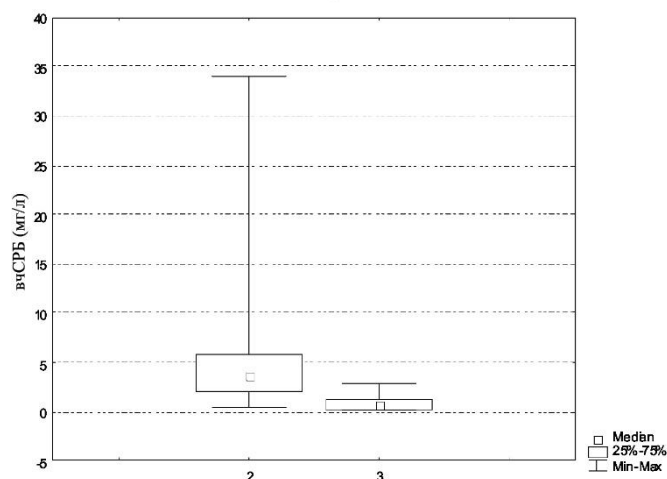


Рисунок 1. Концентрация вчСРБ у пациентов с СКВ (2) и здоровых лиц (3)

При проведении корреляционного анализа отмечена зависимость между показателем СОЭ и рядом клинико-лабораторных признаков. Обнаружена достоверная средняя корреляция между уровнем СОЭ и концентрацией ТФ-4 ($R=0,32$, $p<0,05$) и корреляцией между концентрацией вчСРБ и показателями агрегации с АДФ ($R=0,30$, $p<0,05$). Выраженная корреляция зафиксирована между уровнем вчСРБ и концентрацией ИЛ-6 ($R=0,63$, $p<0,05$), рисунок 2.

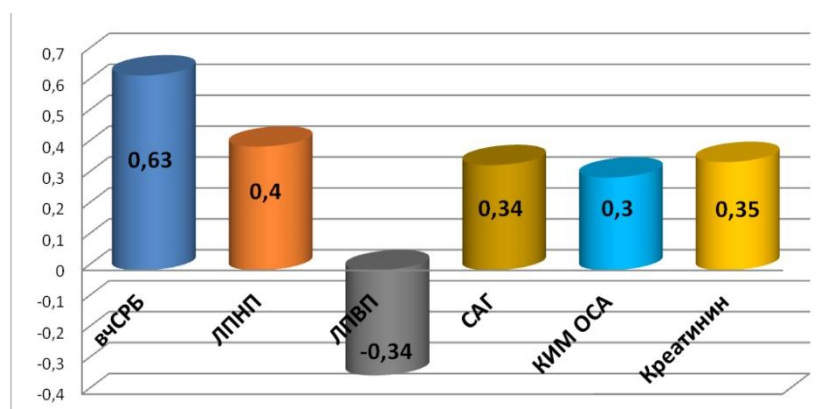


Рисунок 2. Достоверная корреляционная зависимость концентрации ИЛ-6 с лабораторными и инструментальными данными у больных СКВ

Ряд исследований показывает, что именно генерализованное или локальное воспаление в пределах АСБ играет главную роль в инициировании и прогрессировании атеросклероза и возникновении острых коронарных событий. В связи с этим представляет интерес сравнение показателей воспаления у пациентов с ИМ по сравнению с больными с СКВ.

У больных с ИМ, так же как у пациентов с СКВ, отмечалось достоверное повышение уровня СОЭ по сравнению с группой контроля (19,0 (10,0–28,0) >10,0 (7,0–14,0), $p=0,001843$). Концентрация ИЛ-6 почти в 2 раза превышала показатели

группы контроля (1,1(0,69–1,82) >0,60 (0,22–0,75), $p=0,000113$). Характерным признаком повышения активности воспалительного процесса у больных ИМ стало значительное увеличение концентрации вчСРБ (3,36 (1,44–5,90) >0,74 (0,30–1,26) $p=0,000015$).

Следует отметить, что за исключением ИЛ-6, лабораторные показатели воспаления у больных СКВ и с ИМ достоверно не отличались. Так, уровень СОЭ при СКВ не отличался от показателя при ИМ: 21,0 (18,0–26,0) и 19,0 (10,0–28,0), $p=0,132046$. Концентрация вчСРБ при СКВ не отличалась от показателей у больных с ИМ: 3,67 (2,17–5,92) и 3,36 (1,44–5,90), $p=0,361050$. Однако концентрация ИЛ-6 у больных с СКВ была значительно выше, чем у пациентов с ИМ 1,72 (1,39–2,68) >1,1 (0,69–1,82), $p=0,000187$, рисунок 3.

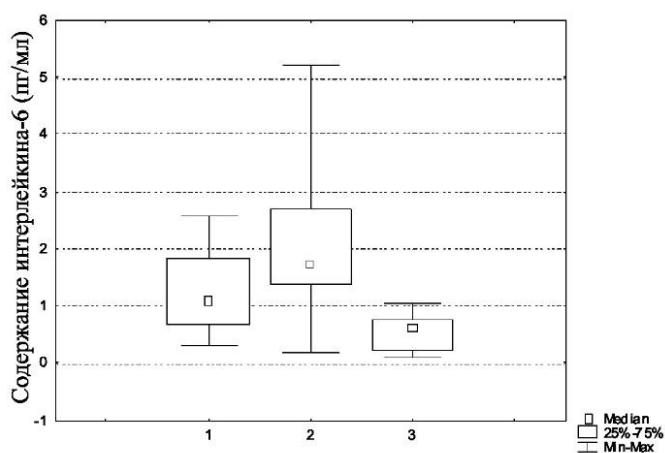


Рисунок 3. Показатели ИЛ-6 у пациентов с ИМ (1), больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

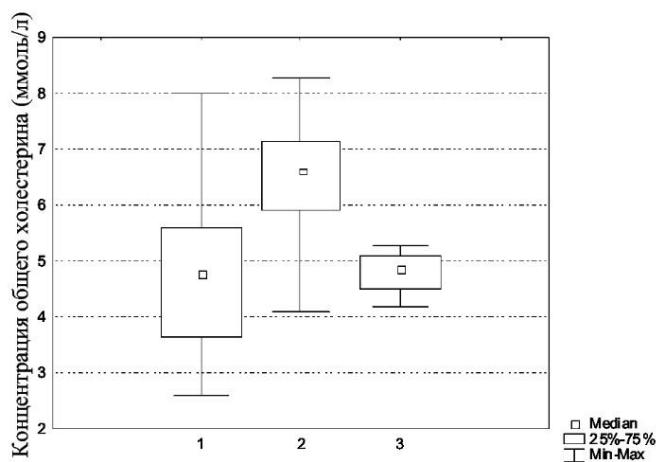


Рисунок 4. Показатели ОХ у пациентов с ИМ (1) и больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Одним из главных механизмов развития атеросклероза является дислипидемия. Несмотря на наличие дислипидемии в обеих группах больных, в нашем исследовании у больных СКВ данные изменения были выражены более отчетливо, чем у пациентов с ИМ. В частности у пациенток с СКВ отмечалось достоверное повышение концентрации ОХ (6,63 (5,93–7,12) >4,9 (4,50–5,10), $p=0,000000$, рисунок 4), уровня ЛПНП (3,50 (3,05–4,57) >3,1 (2,29–3,24), $p=0,005908$) и снижение концентрации ЛПВП (1,17 (0,88–1,30) <1,32 (1,24–1,37), $p=0,005261$). Так же был достоверно повышен коэффициент атерогенности (4,75 (4,10–7,10) >2,45 (2,40–2,70), $p=0,000000$). У больных с ИМ, в отличие от пациентов с СКВ, достоверные отличия отмечены лишь для показателей уровня ЛПВП (1,05 (0,88–1,21) <1,32 (1,24–1,37), $p=0,001296$). Уровень ОХ у больных СКВ достоверно коррелировал с активностью

по шкале SLEDAI ($R=0,30$, $p<0,05$), уровнем липопротеидов низкой плотности ($R=0,31$, $p<0,05$), концентрацией триглицеридов ($R=0,62$, $p<0,05$) и коэффициентом атерогенности ($R=0,48$, $p<0,05$).

Концентрация ЛПНП у больных СКВ коррелировала с показателем спонтанной агрегации тромбоцитов ($R=0,39$, $p<0,05$) и уровнем ИЛ-6 ($R=0,40$, $p<0,05$). Концентрация ЛПВП имела обратную корреляционную зависимость от уровня ИЛ-6 ($R=-0,34$, $p<0,05$). ЛПНП транспортируются в стенку артерии по градиенту концентрации. Когда критический порог перекисных соединений достигнут, ЛПНП становятся окисленными, заканчивается формирование специфических провоспалительных окисленных липидов — окЛПНП. Под влиянием окЛПНП активированный эндотелий интенсивно продуцирует тканевой фактор, ИЛ-6 и ИЛ-8 [Lindmark, 2001]. Таким образом, окЛПНП и цитокины вызывают каскад провоспалительных, проатерогенных изменений в эндотелии.

В нашем исследовании у пациентов с СКВ зафиксировано значительное увеличение титра антител к окЛПНП. В частности, уровень антител к окЛПНП у больных СКВ достоверно превышал его значения в группе контроля ($3,16$ ($1,45-4,60$) $>1,39$ ($1,26-2,04$), $p=0,010166$). Взаимодействие тромбоцитов с окЛПНП приводит к активации тромбоцитов и выделению хемокинов и цитокинов, способствующих ускорению процессов развития атеросклероза. В нашем исследовании увеличение титра антител к окЛПНП у больных СКВ имело тенденцию к корреляции с уровнем ТФ-4, отражающим активацию тромбоцитов ($R=0,25$, $p>0,05$), а у больных с ИМ данная корреляция была достоверной ($R=0,43$, $p<0,05$). ТФ-4 (PF4, CXCL4) — хемокин, широко представленный в тромбоцитарных α -гранулах. ТФ-4 проявляет широкую активность в процессах врожденного иммунитета, включая влияние на хемотаксис моноцитов и нейтрофилов. ТФ-4 вызывает фенотипичные изменения в макрофагах, приводящие к увеличению их проатерогенного потенциала, делая их более восприимчивыми к формированию пенистых клеток. По данным литературы его концентрация коррелирует с серьезностью повреждения сосудистой стенки и клиническими проявлениями атеросклероза [Weber, 2004].

Проявлением активации агрегации тромбоцитов у больных СКВ в нашем исследовании явилось достоверное увеличение показателей спонтанной агрегации ($1,23$ ($0,69-1,90$) $>0,59$ ($0,46-0,62$), $p=0,000102$) по сравнению с контрольной группой. Также были достоверно повышены показатели агрегации с АДФ ($67,20$ ($55,60-86,70$) $>51,90$ ($49,60-52,70$), $p=0,000099$) по сравнению с группой контроля, рисунок 5.

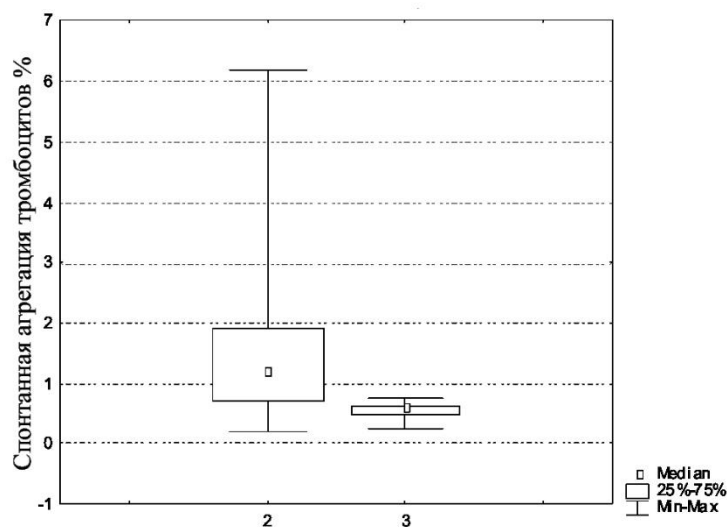


Рисунок 5. Показатели агрегации спонтанной агрегации тромбоцитов у больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Показатель спонтанной агрегации тромбоцитов достоверно коррелировал с уровнем ЛПНП ($R=0,39$, $p<0,05$) и уровнем ИЛ-6 ($R=0,34$, $p<0,05$). Значения агрегации тромбоцитов с АДФ имели прямые достоверные корреляции с толщиной КИМ БСА ($R=0,35$, $p<0,05$) и уровнем вчСРБ ($R=0,30$, $p<0,05$). Повышение показателя агрегации тромбоцитов у пациентов с СКВ происходило одновременно с повышением уровня ТФ-4, экскретируемого в процессе их активации. Так, уровень ТФ-4 в плазме больных СКВ достоверно превышал контрольные значения — $21,5$ ($19,80–23,28$) $>18,30$ ($13,88–20,46$), $p=0,001152$. Концентрация ТФ-4 достоверно коррелировала с показателем СОЭ ($R=0,32$, $p<0,05$) и уровнем антител к окЛПНП ($R=0,25$, $p>0,05$). У больных с ИМ концентрация ТФ-4, экскретируемого в процессе активации тромбоцитов, также достоверно превышала контрольный уровень $20,76$ ($19,00–23,50$) $>18,30$ ($13,88–20,46$), $p=0,005303$. В то же время не было отмечено различия концентрации ТФ-4 у больных СКВ — $21,5$ ($19,80–23,28$) и с ИМ $20,76$ ($19,00–23,50$) $p=0,679637$. Таким образом, несмотря на применение дезагрегантов на догоспитальном этапе, у больных с ИМ отмечалась значительная активация тромбоцитов.

Можно констатировать, что тромбоциты играют решающую роль в начале процессов атеросклероза, облегчая миграцию лейкоцитов, таким образом способствуя прогрессированию атеросклероза, и отрицательно влияют на стабильность АСБ [Gremmel]. Результаты наших исследований показывают, что взаимосвязь между повышенной агрегацией тромбоцитов, повышением концентрации ТФ-4, коррели-

рующими с активностью воспаления (концентрацией вчСРБ, СОЭ), и развитие атеросклеротических изменений сосудистой стенки является характерной как для больных с СКВ, так и для пациентов с ИМ.

Активированные тромбоциты выделяют провоспалительный цитокин ИЛ-1 β *in vitro*. В свою очередь, ИЛ-1 является центральным в каскаде цитокинов и играет главную роль в сосудистом воспалении. Под влиянием ИЛ-1 активированные тромбоциты вызывают выделение ИЛ-6 и ИЛ-8 из сосудистых гладкомышечных клеток [Lorppow, 1998]. Циркулирующий ИЛ-6 является сильнейшим независимым маркером повышенной смертности при ОКС. ИЛ-6 стимулирует гепатоциты к продукции СРБ и ряда других маркеров воспаления. У пациентов с нестабильным коронарным синдромом отмечаются повышенные уровни и ИЛ-6 и СРБ [Ridker, 2016]. В ряде исследований продемонстрировано, что уровень ИЛ-6 был повышен в сыворотке пациентов СКВ и коррелировал с активностью болезни, что позволяет использовать его концентрацию для контроля активности заболевания [Chun]. Указанные сообщения нашли подтверждение и в моих наблюдениях. Так в обследованной группе больных СКВ отмечено достоверное увеличение концентрации ИЛ-6 — 1,72 (1,39–2,68) > 0,60 (0,22–0,75), $p=0,000000$, более чем в 2 раза превышающее контрольные значения.

Повышение уровня ИЛ-6 у больных СКВ достоверно коррелировало с повышением уровня вчСРБ ($R=0,63$, $p<0,05$), с концентрацией ЛПНП ($R=0,40$, $p<0,05$), ЛПВП ($R=-0,34$, $p<0,05$), показателем спонтанной агрегации тромбоцитов ($R=0,34$, $p<0,05$) и толщиной КИМ БСА ($R=0,30$, $p<0,05$). Концентрация ИЛ-6 у больных с ИМ почти в 2 раза превышала показатели группы контроля (1,1 (0,69–1,82) > 0,60 (0,22–0,75), $p=0,000113$). Однако в отличие от показателей СОЭ и вчСРБ концентрация ИЛ-6 у больных с СКВ была значительно выше, чем у пациентов с ИМ (1,72 (1,39–2,68) > 1,1 (0,69–1,82), $p=0,000187$).

Характерным лабораторным признаком воспаления является увеличение синтеза острофазовых белков, прежде всего СРБ. В общей популяции вчСРБ однозначно связан с увеличенным риском ССЗ [Ridker, 1997]. В нашем исследовании отмечено значительное увеличение концентрации вчСРБ у пациентов с СКВ. Его значения более чем в 5 раз превышали контрольные цифры (3,67 (2,17–5,92) > 0,74 (0,30–1,26), $p=0,000000$). У больных с ИМ также отмечалось достоверное повышение уровня вчСРБ (3,36 (1,44–5,90) > 0,74 (0,30–1,26), $p=0,000015$), рисунок 6. При проведении корреляционного анализа у больных с СКВ отмечены достоверные корреляции между уровнем вчСРБ и концентрацией ИЛ-6 ($R=0,63$, $p<0,05$), а также между уровнем вчСРБ

и показателями агрегации с АДФ ($R=0,30, p<0,05$). У больных с ИМ также отмечены достоверные корреляции между концентрацией вчСРБ, концентрацией ИЛ-6 ($R=0,60, p<0,05$) и концентрацией ТФ-4 ($R=0,33, p<0,05$).

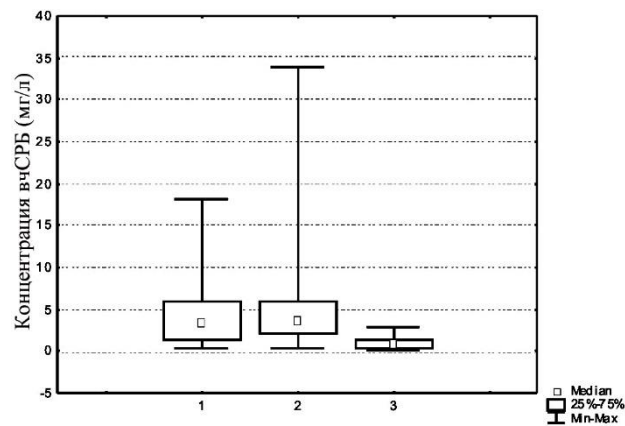


Рисунок 6. Показатели вчСРБ у пациентов с ИМ (1), больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Одним из наиболее чувствительных и специфичных методов раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов и риска сердечно-сосудистых катастроф является ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи, позволяющее оценить диаметр сонных артерий, толщину КИМ и выявить АСБ. Показано, что утолщение КИМ и наличие АСБ являются предикторами ИМ. Таким образом, данный метод позволяет судить о развитии субклинического атеросклероза у больных СКВ [Selzer, 2007]. В нашем исследовании, несмотря на сопоставимый возраст пациентов с СКВ (52 (48,0–58,0)) с возрастом женщин в группе контроля (46 (37,0–57,0)) у пациенток с СКВ отмечались достоверные отличия показателя толщины КИМ, что является критерием развития субклинического атеросклероза. Так, у больных СКВ толщина КИМ ОСА (1,00 (0,80–1,10) >0,80 (0,70–0,90), $p=0,002024$) и толщина КИМ БСА (1,10 (1,00–1,20) >0,80 (0,70–1,10), $p=0,003684$) превышали данные показатели в группе контроля.

У больных с ИМ также отмечалось достоверное увеличение показателя толщины КИМ. У пациенток с ИМ толщина КИМ ОСА (0,90 (0,80–1,10) >0,80 (0,70–0,90), $p=0,001786$) и толщина КИМ БСА (1,20 (1,10–1,40) >0,80 (0,70–1,10), $p=0,000395$) также превышали данные показатели в группе контроля. Характерным является отсутствие достоверных отличий показателей толщины КИМ в обеих группах, рисунок 7. Толщина КИМ БСА у больных СКВ достоверно коррелировала с возрастом пациентов ($R=0,38, p<0,05$), значением агрегации тромбоцитов с АДФ ($R=0,35, p<0,05$), показателем АСБ ($R=0,52, p<0,05$) и уровнем ИЛ-6 ($R=0,30, p<0,05$). Толщина КИМ ОСА у больных с ИМ достоверно коррелировала с уровнем

СОЭ ($R=0,39$, $p<0,05$). Несмотря на кажущиеся отличия патогенеза заболевания обследованных групп больных, и у больных СКВ, и у больных ИБС следует отметить отсутствие достоверных отличий показателей толщины КИМ в обеих группах.

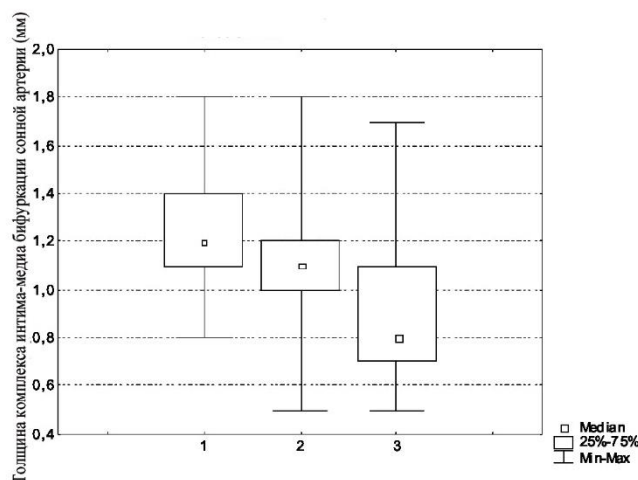


Рисунок 7. Показатели толщины КИМ БСА у пациентов с ИМ (1), больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Вторым признаком, объединяющим обе группы больных, является выраженная активация воспаления. Так, у больных СКВ отмечалось достоверное повышение уровня СОЭ по сравнению с контролем (21,0 (18,0–26,0) >10,0 (7,0–14,0), $p=0,000000$). Зафиксировано повышение концентрации ИЛ-6 более чем в 2 раза по сравнению с группой контроля (1,72 (1,39–2,68) >0,60 (0,22–0,75), $p=0,000000$). Особенно характерным проявлением активности воспалительного процесса оказалось значительное увеличение концентрации вчСРБ (3,67 (2,17–5,92) >0,74 (0,30–1,26) $p=0,000000$). У больных с ИМ также отмечалось повышение концентрации ИЛ-6 почти в 2 раза по сравнению с показателем группы контроля (1,1 (0,69–1,82) >0,60 (0,22–0,75), $p=0,000113$). Характерным признаком повышения активности воспалительного процесса при ИМ было значительное увеличение концентрации вчСРБ (3,36 (1,44–5,90) >0,74 (0,30–1,26), $p=0,000015$).

Третьим показателем, объединяющим пациентов с СКВ и ИМ явилась значительная активация тромбоцитов. Хотя изучение агрегации тромбоцитов методом агрегатометрии у больных с ИМ не представлялось возможным в связи с применением ими на догоспитальном этапе дезагрегантов, был проведен анализ содержания у пациентов ТФ-4, выделяющийся из тромбоцитов в процессе их активации. Так, уровень ТФ-4 в плазме больных СКВ достоверно превышал контрольные значения — 21,5 (19,80–23,28) >18,30 (13,88–20,46), $p=0,001152$. У больных с ИМ концентрация ТФ-4 в процессе активации тромбоцитов также достоверно превышала контрольный уровень — 20,76 (19,00–23,50) >18,30 (13,88–20,46), $p=0,005303$.

Несмотря на наличие дислипидемии в обеих группах больных, у больных СКВ данные изменения были выражены более отчетливо. В частности у пациенток с СКВ отмечалось достоверное повышение концентрации ОХ ($6,63 (5,93-7,12) > 4,9 (4,50-5,10)$, $p=0,000000$), уровня ЛПНП ($3,50 (3,05-4,57) > 3,1 (2,29-3,24)$, $p=0,005908$) и снижение концентрации ЛПВП ($1,17 (0,88-1,30) < 1,32 (1,24-1,37)$, $p=0,005261$). Также был достоверно повышен коэффициент атерогенности ($4,75 (4,10-7,10) > 2,45 (2,40-2,70)$, $p=0,000000$). У больных с ИМ, в отличие от пациентов с СКВ, показатели липидного спектра не столь значительно отличались от группы контроля. Достоверные отличия отмечены лишь для показателей уровня ЛПВП ($1,05 (0,88-1,21) < 1,32 (1,24-1,37)$, $p=0,001296$). Соответственно и концентрация холестерина ($6,63 (5,93-7,12) > 4,79 (3,64-5,61)$, $p=0,000000$) и ЛПНП ($3,50 (3,05-4,57) > 2,69 (2,05-3,16)$, $p=0,000072$) у больных СКВ значительно превышали данные показатели в группе больных с ИМ. Меньшая активность воспаления у больных с ИМ отразилась и в не столь выраженном повышении уровня антител к окЛПНП по сравнению с контрольной группой ($2,05 (1,43-3,26)$ и $1,39 (1,26-2,04)$, $p=0,082851$). В то время как при СКВ уровень антител к окЛПНП достоверно превышал его значения в группе контроля ($3,16 (1,45-4,60) > 1,39 (1,26-2,04)$, $p=0,010166$). Таким образом, можно отметить, что у больных СКВ и больных с ИМ имеются общие механизмы атерогенеза — воспаление, активация тромбоцитов, формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов, секреция воспалительных цитокинов, нарушение синтеза и обмена липидов.

В то же время воспалительный компонент в обследованной группе пациентов СКВ был более выражен, что отразилось в значительном повышении концентрации ИЛ-6, являющемся важным маркером риска развития ССЗ и сильнейшим независимым маркером риска повышенной смертности при ОКС. ИЛ-6 способствует внутриклеточному накоплению окЛПНП в макрофагах, участвует в перемещении моноцитов в интиму сосуда, где моноциты преобразуются в пенные клетки. Поэтому ИЛ-6 рассматривается не только как маркер воспалительного статуса, но и как стимулятор формирования пенных клеток [Нао]. Соответственно, наряду с толщиной КИМ, именно повышение ИЛ-6, отмеченное у пациентов с СКВ, является маркером тяжести атеросклеротических поражений [16]. Таким образом, помимо традиционных факторов риска для ССЗ, ассоциация между СКВ и атеросклерозом может быть объяснена дополнительными факторами риска — воспалением и аутоиммунными процессами.

ВЫВОДЫ

1. У больных СКВ отмечено выраженное увеличение активности воспаления, что подтверждается достоверным увеличением концентрации ИЛ-6 ($p=0,000000$), более чем в два раза превышающим контрольные значения. Связь между повышением ИЛ-6 и процессами атерогенеза подтверждалась наличием корреляции с уровнем вчСРБ ($R=0,63$, $p<0,05$), концентрацией ЛПНП ($R=0,40$, $p<0,05$), ЛПВП ($R=-0,34$, $p<0,05$), показателем спонтанной агрегации тромбоцитов ($R=0,34$, $p<0,05$) и толщиной КИМ БСА ($R=0,30$, $p<0,05$).

2. У больных СКВ отмечена повышенная активация агрегации тромбоцитов, что подтверждалось достоверным увеличением показателей спонтанной агрегации ($p=0,000102$) и агрегации тромбоцитов с АДФ ($p=0,000099$) одновременно с повышением концентрации ТФ-4 ($p=0,001152$).

3. Ассоциация выраженности воспаления с активацией тромбоцитов у пациентов с СКВ отразилась в корреляциях между уровнем СОЭ и концентрацией ТФ-4 ($R=0,32$, $p<0,05$), концентрацией вчСРБ и показателями агрегации с АДФ ($R=0,30$, $p<0,05$).

4. У пациенток с СКВ отмечались выраженные явления дислипидемии, о чем свидетельствует достоверное повышение концентрации ОХ ($p=0,000000$), уровня ЛПНП ($p=0,005908$) и снижение концентрации ЛПВП ($p=0,005261$). Также был достоверно повышен коэффициент атерогенности ($p=0,000000$).

5. Связь дислипидемии с активностью воспаления у больных СКВ подтверждалась наличием достоверных корреляций уровня ОХ с активностью по шкале SLEDAI ($R=0,30$, $p<0,05$), концентрации ЛПНП с уровнем ИЛ-6 ($R=0,40$, $p<0,05$) и обратной корреляцией концентрации ЛПВП с уровнем ИЛ-6 ($R=-0,34$, $p<0,05$). Явления дислипидемии у больных СКВ наблюдались на фоне повышенной концентрации антител к окЛПНП ($p=0,010166$).

6. У пациенток с СКВ было отмечено увеличение показателя толщины КИМ по сравнению с группой контроля, что является критерием развития субклинического атеросклероза. Так, у больных СКВ толщина КИМ ОСА — $1,00$ ($0,80-1,10$) $>0,80$ ($0,70-0,90$), $p=0,002024$, и толщина КИМ БСА — $1,10$ ($1,00-1,20$) $>0,80$ ($0,70-1,10$), $p=0,003684$.

7. Толщина КИМ ОСА у больных СКВ достоверно коррелировала с возрастом пациента ($R=0,39$, $p<0,05$). Толщина КИМ БСА достоверно коррелировала с возрастом пациентов ($R=0,38$, $p<0,05$), значением агрегации тромбоцитов с АДФ ($R=0,35$, $p<0,05$) и уровнем ИЛ-6 ($R=0,30$, $p<0,05$).

8. У больных СКВ и больных с ИМ имеются общие механизмы атерогенеза — воспаление, активация тромбоцитов, секреция воспалительных цитокинов, нарушение синтеза и обмена липидов. В то же время воспалительный компонент у больных СКВ был более выражен, что отразилось на значительном повышении концентрации ИЛ-6 по сравнению с пациентами с ИМ ($p=0,000187$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью раннего выявления и профилактики сердечно-сосудистых осложнений в комплексное обследование больных СКВ рекомендуется внедрить определение уровня вЧСРБ. Превышение концентрации $\geq 1,6$ мг/л следует рассматривать как повышенный риск развития ИБС.

2. Целесообразно использовать проведение скринингового ультразвукового дуплексного сканирования КИМ сосудов шеи у больных СКВ для выявления и профилактики субклинического атеросклероза. Увеличение КИМ более 0,90 мм следует рассматривать как фактор повышенного риска сосудистых осложнений.

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. Значение инфекции и воспаления в развитии атеросклероза. Диагностика и лечение / А. В. Аршинов, Ю. А. Гончарова, И. Г. Маслова // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2015. — № 2. — С. 13–20.

2. Значение инфекции и воспаления в развитии атеросклероза. История проблемы, механизмы прогрессирования / А. В. Аршинов, Ю. А. Гончарова, И. Г. Маслова // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2015. — № 1. — С. 7–12.

3. Роль инфекции и воспаления в развитии атеросклероза (обзор литературы) / А. В. Аршинов, И. Г. Маслова // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2011. — Т. 17. — № 1. — С. 35–41.

4. Роль процессов воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклероза у больных системной красной волчанкой / А. В. Аршинов, Н. Ю. Левшин, И. Г. Маслова, А. Н. Лужинский // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2018. — № 2. — С. 12–19.

5. Сердечно-сосудистые осложнения при ревматических заболеваниях. Роль воспаления в развитии атеросклероза. Диагностика, возможности коррекции /

А. В. Аршинов, В. И. Емануилов, И. Г. Маслова // Клиническая медицина. — 2018. — Т. 96. — № 5. — С. 411–418.

6. Сердечно-сосудистые осложнения при системной красной волчанке: механизмы ускоренного развития атеросклероза, диагностика, возможности коррекции / А. В. Аршинов, Н. Ю. Левшин, И. Г. Маслова // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 3. — С. 304–310.

Другие публикации

7. Воспаление и атеротромбоз / А. В. Аршинов, **И. Г. Маслова** // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. — 2010. — № 8. — С. 3–4.

8. Воспаление и атеротромбоз, новое в диагностике и лечении / А. В. Аршинов, А. Н. Лужинский, **И. Г. Маслова** // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. — 2011. — Приложение № 9. — С.14-17.

9. Значение персистирующей инфекции и воспаления в иницировании и развитии атеротромбоза. Диагностика и возможности лечения / А. В. Аршинов, Н. Ю. Левшин, Ю. А. Гончарова, **И. Г. Маслова** // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: Материалы Всерос. конф. с междунар. участием (Москва, 29–31 января 2015 г.). — М., 2015. — С. 45–46.

10. Инфекция, воспаление, атеротромбоз / А. В. Аршинов, Ю. А. Гончарова, **И. Г. Маслова** // Тромбы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению. — 2012. — Приложение № 10. — С. 17.

11. Кардиоваскулярный риск при ревматических заболеваниях. Воспалительные механизмы атеросклероза / А. В. Аршинов, Н. Ю. Левшин, **И. Г. Маслова** // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. — 2017. — № 15. — С. 21–22.

12. Роль воспаления в развитии атеротромбоза / А. В. Аршинов, Н. Ю. Левшин, М. Ю. Гульнева, **И. Г. Маслова**, В. И. Емануилов // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: Материалы IV Всерос. науч. конф. (Москва, 4–6 февраля 2009 г.). — М., 2009. — С. 31.

13. Роль воспаления и инфекции в ускоренном развитии атеросклероза при ревматических заболеваниях / А. В. Аршинов, Н. Ю. Левшин, **И. Г. Маслова** // Тромбозы, кровоточивость и постоянное внутрисосудистое свертывание крови: Материалы XX Юбилейного нац. конгресса (Н. Новгород, 29–30 сентября 2016 г.). — Н. Новгород, 2016. — С. 45–46.

14. Роль инфекции и воспаления в развитии атеротромбоза. Диагностика и возможности лечения / А. В. Аршинов, Н. Ю. Левшин, Ю. А. Гончарова, **И. Г. Маслова** // Тромбозы, гемостаз и патология сосудов: современные подходы к диагностике и

лечению: Материалы Нац. конгресса с междунар. участием (Москва, 11–12 сентября 2014). — М., 2014. — С. 14–17.

15. Роль синдрома дислиппротеинемии в прогрессировании тромботических нарушений у больных системной красной волчанкой / А. С. Дешеулин-Скляр, **И. Г. Маслова**, В. И. Емануйлов, А. В. Аршинов // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. — 2008. — Приложение № 6. — С. 40–41.

МАСЛОВА

Ирина Геннадьевна

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ И АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ
В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Подписано в печать .

Формат 60x90 1/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.