

## Заключение

**членов экспертной комиссии диссертационного совета Д.001.018.01  
при ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой по диссертационной работе**

**Масловой Ирины Геннадьевны.**

от «13» 09. 2018 года

Комиссия в составе: доктора медицинских наук, профессора Ананьевой Лидии Петровны, доктора медицинских наук, профессора Соловьева Сергея Константиновича, доктора медицинских наук Попковой Татьяны Валентиновны, избрана для определения соответствия диссертации Масловой И.Г. «Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклеротических процессов у больных системной красной волчанкой» требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, специальности 14.01.22 – «Ревматология», полноте изложения основных результатов исследования в автореферате диссертации и публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки.

На экспертизу представлены рукописи диссертации и автореферата, ксероксы 3 публикаций и 14 тезисов по диссертации Масловой Ирины Геннадьевны. Изучив представленные материалы, комиссия констатирует, что диссертация на тему «Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклеротических процессов у больных системной красной волчанкой» выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, г. Ярославль, ул. Революционная д. 5) и представлена на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология». Научный руководитель Аршинов Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального госу-

дарственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Комиссия пришла к выводу, что диссертационная работа Масловой И.Г. посвящена *актуальной проблеме* комплексной оценке взаимосвязей между дислипидемией, активностью воспаления, нарушением тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и сонографическими признаками субклинического атеросклероза у больных системной красной волчанкой.

Системная красная волчанка (СКВ) - хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующимся продукцией широкого спектра патогенных аутоантител, мультивариабельными проявлениями, течением и прогнозом, характеризующимися развитием обострений и ремиссий. Наряду с разнообразной клинической картиной, в течении болезни можно выделить характерную «бимодальность». Так, в первые три 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). Особенно риск развития ИБС выражен у молодых женщин с СКВ, превышая распространённость в общей популяции в пять - девять раз. Фактически, СКВ является независимым фактором риска развития ускоренного атеросклероза. Однако, механизмы ускоренного развития ССЗ при СКВ нуждаются в дальнейшем изучении. Роль аутоантител в ускоренном атеросклерозе при СКВ в настоящее время остаётся неясной. Так, антифосфолипидные антитела (АФА) часто обнаруживаются у пациентов с СКВ и рассматривались как возможные предикторы атеросклероза, хотя исследования, проведённые для оценки их роли, показали неоднозначные результаты. Кроме того, эндотелиальные клетки при СКВ в результате повреждения под воздей-

ствием циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительных клеток, приобретают протромботические свойства.

Ряд последних исследований подтвердил выраженные ассоциации между активацией аутоиммунитета, оксидативным стрессом, воспалением и увеличением риска атеротромбоза при СКВ. Значительное участие в процессах ускоренного атеросклероза при СКВ принимают тромбоциты. Обусловленное тромбоцитом увеличение адгезии лейкоцитов может не только объяснять усиление развития атеросклероза, в процессе поражения артерий, но также и механизмы действия лимфоцитов в процессах адаптационной устойчивости и защиты хозяина. Кроме процессов формирования тромба, тромбоциты также взаимодействуют с окЛПНП, что приводит к активации тромбоцитов и выделению хемокинов и цитокинов, способствующих ускорению процессов развития атеросклероза. Таким образом, окЛПНП и цитокины вызывают каскад провоспалительных, проатерогенных изменений в эндотелии. Кроме ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, активация провоспалительных цитокинов включает увеличение продукции ИЛ-6. Уровень ИЛ-6, как было продемонстрировано в ряде исследований, повышен у пациентов СКВ и коррелирует с активностью болезни, что позволяет использовать его концентрацию для контроля активности заболевания. Повышение ИЛ-6 ассоциируется с повышением активности воспаления, изменением липидного профиля и тяжестью атеросклероза у больных СКВ. В ответ на стимуляцию окЛПНП, тромбоциты выделяют большое количество тромбоцитарного фактора 4 (CXCL4), который вызывает фенотипичные изменения в макрофагах, приводящие к увеличению их проатерогенного потенциала, делая их более восприимчивый к формированию пенистых клеток.

Можно констатировать, что тромбоциты играют решающую роль в начале процессов атеросклероза, облегчая миграцию лейкоцитов, способствуют началу и прогрессии атеросклероза и отрицательно влияют на стабильность атеросклеротической бляшки. Характерным лабораторным признаком воспаления является увеличение синтеза острофазовых белков, прежде всего С-

реактивного белка (СРБ). В общей популяции высокочувствительный СРБ однозначно связан с увеличенным риском ССЗ. Несмотря на ряд исследований, подтверждающих связь кардиоваскулярной патологии при СКВ с повышенной концентрацией СРБ, в настоящее время трудно делать выводы о роли СРБ в развитии ССЗ среди пациентов СКВ, учитывая несогласованность имеющихся данных.

Раннее развитие атеросклероза, осложняющееся сердечно-сосудистой патологией, согласуется с результатами исследований, анализирующими состояние артериальной стенки у пациентов с СКВ. Выявленная ассоциация артериальной жёсткости с уровнями СРБ и ИЛ-6, подтверждает роль хронического воспаления как важного посредника этого процесса. Таким образом, у пациентов с СКВ увеличение жёсткости сосудистой стенки происходит параллельно с субклиническим атеросклерозом. 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. При проведении многовариантного анализа показано, что СКВ является независимым фактором риска развития ССЗ.

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

Автор выносит на защиту и обосновывает следующие положения:

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 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.

### **Заключение**

На основании экспертизы рукописи диссертации и текста автореферата диссертации «Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклеротических процессов у больных системной красной волчанкой», представленной И.Г. Масловой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология», представляется возможным сделать заключение о том, что представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и соответствует шифру специальности 14.01.22 – «Ревматология». В тексте автореферата и материалах трех статей, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки, и 14 тезисах достаточно полно отражены основные положения исследования.

Диссертация может быть представлена к защите на заседании диссертационного совета при ФГБУ НИИР имени В.А. Насоновой.

Предлагаем назначить в качестве оппонентов компетентных ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования:

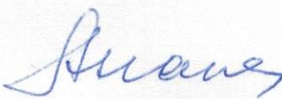

1. **Мазурова Вадима Ивановича** доктора медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

2. **Решетняк Татьяну Магомедалиевну** доктора медицинских наук, профессора, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», лаборатория сосудистой ревматологии, ведущий научный сотрудник

В качестве ведущего учреждения – ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Члены экспертной комиссии  
Диссертационного совета при  
ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой:

Член комиссии

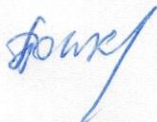
д.м.н. профессор Ананьева Л.П.

Член комиссии



д.м.н. профессор Соловьев С.К.

Член комиссии



д.м.н. Попкова Т.В.

Подпись Ананьева Л.П., Соловьев С.К., Попкова Т.В.

**ЗАВЕРЯЮ.**  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт ревматологии им.В.А.Насоновой»  
д.м.н. В.Н. Амирджанова   
13.09.2018