

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора,

ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой,

Решетняк Татьяны Магомедалиевны,

на диссертацию МАСЛОВОЙ Ирины Геннадьевны

«Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии

атеросклеротических процессов у больных системной красной волчанкой»,

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.22 – «Ревматология»

Актуальность исследования

В то время как смертность от всех причин при СКВ за последние десятилетия значительно снизилась, в связи с улучшением контроля и эффективной иммуносупрессивной терапией, гибель от сердечно-сосудистых заболеваний сохраняется на высоком уровне и остается ведущей причиной смерти. 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). При этом следует отметить высокую распространённость сердечно-сосудистых заболеваний у больных с СКВ, значительно превышающую таковую в общей популяции. Фактически, СКВ является независимым фактором риска развития ускоренного атеросклероза. Однако, механизмы ускоренного развития ССЗ при СКВ нуждаются в дальнейшем изучении.

Актуальность исследования подтверждается фактом преимущественного развития кардиоваскулярных осложнений у женщин молодого репродуктивного возраста. Ранняя диагностика и своевременное назначение препаратов, обладающих кардиопротективным действием позволят успешно решать проблему профилактики сердечно-сосудистых осложнений при СКВ.

Таким образом, тема диссертации Масловой Ирины Геннадьевны является «Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклеротических процессов у больных системной красной волчанкой» посвящена решению актуальной и своевременной научно-практической проблемы ревматологии: оценке влияния воспалительных процессов на развитие атеросклеротического поражения сосудистой стенки при СКВ.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций

Диссертация Масловой Ирины Геннадьевны «Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклеротических процессов у больных системной красной волчанкой» выполнена на современном научно-методическом уровне.

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяются четкой формулировкой цели и задач, адекватностью выбранных методов исследования, достаточным объемом клинического материала (в исследование были включена 81 женщина, из которых: 50 — с СКВ и 31 — с диагнозом ИМ, контрольная группа 21 здоровая женщина), современными методами статистической обработки и тщательным анализом полученных результатов.

В диссертации использован комплексный подход к исследованию проблемы раннего развития атеросклеротического поражения сосудов у больных СКВ. Был проведен анализ иммунологических и биохимических маркеров активности воспаления, показателей липидного спектра, оценка активности агрегации тромбоцитов, как с помощью трактовки результатов агрегатометрии, так и на основании показателей тромбоцитарного фактора 4 (ТФ -4), одновременно с изучением результатов ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий. Проведено сравнение указанных показателей у пациентов с СКВ и ИМ, продемонстрировавшее общие черты механизмов развития атеросклероза при вышеуказанных заболеваниях. Результаты, полученные у больных СКВ и ИМ представлены корректно и подробно, сравнивались с группой контроля, в которую были включены здоровые доноры сопоставимые по возрасту. В обзоре литературы четко представлено современное состояние вопроса по материалам отечественных и зарубежных источников, использованных при интерпретации полученных данных.

Статистические методы, использованные в исследовании, современны и соответствуют поставленным задачам. Сравнение трех 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.

Высокая степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

Выводы диссертации научно обоснованы, полностью соответствуют задачам исследования и логично вытекают из результатов работы, отражают основные ее положения, имеют большое научно-практическое значение.

Практические рекомендации аргументированы и доступны для внедрения в практику.

Новизна полученных результатов

Научная новизна диссертации Масловой И.Г. заключается в том, впервые проведена комплексная оценка ассоциаций между показателями дислипидемии, активностью воспаления, нарушением тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и сонографическими признаками субклинического атеросклероза у больных СКВ. Также автором впервые осуществлен сравнительный анализ механизмов развития атеросклероза у больных СКВ и больных ИБС.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты проведенного исследования освещены в 14 печатных работах (5 статей в ведущих журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований, и 9 тезисов в материалах российских и международных научных конференций), доложены и обсуждены на научно-практических конференциях, съездах и конгрессах, посвященных проблемам ревматологии.

Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Масловой И.Г. построена по классическому плану и состоит из введения, шести глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования и четырех глав собственных результатов; обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Работа изложена на 128 страницах машинописного текста, иллюстрирована 62 рисунками, содержит 7 таблиц. В списке литературы приводится 8 отечественных и 226 зарубежных источников.

Во введении обоснована актуальность и оценена степень разработанности рассматриваемой проблемы. Цель исследования сформулирована достаточно четко, задачи соответствуют поставленной цели. Раскрыта научная новизна и практическая значимость работы, определены положения, выносимые на защиту, указаны сведения об их апробации, о достоверности полученных результатов, а также личный вклад автора.

В первой главе, дана полная информация о состоянии вопроса, представлен подробный обзор литературы. Автор детально анализирует и обобщает данные

литературы по указанному вопросу, логически обосновывает необходимость выполнения данной работы. Глава написана понятным литературным языком, хорошо структурирована, выполнен тщательный анализ современных научных данных.

В главе «Материал и методы» дана подробная характеристика больных, включенных в исследование, описаны клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования, которые были использованы в работе. Используются современные методы оценки активации тромбоцитов: исследование агрегации тромбоцитов с двумя индукторами (ристоцетином и АДФ), а также уровень ТФ-4. Среди маркеров воспаления определяли уровень ИЛ-6, вчСРБ. Эти показатели исследованы в комплексе с показателями транспорта холестерина, а также антитела к окЛПНП.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью корректных методов статистической обработки полученных данных.

В третьей – шестой главах, посвященных представлению и обсуждению собственных результатов исследования, в полном объеме сформулированы ответы на поставленные вопросы.

Глава три посвящена сравнительным характеристикам лабораторно-инструментальных показателей у больных системной красной волчанкой и острым инфарктом миокарда по сравнению с контрольной группой. Представленные в данной главе результаты дисперсионного анализа Краскела — Уоллиса при сравнении трех независимых групп продемонстрировали достоверные отличия сравниваемых групп (пациенты с СКВ, ИМ и группа контроля) и показали целесообразность дальнейшего парного сравнения с применением критерия Манна — Уитни. Выявлено достоверное повышение ТФ-4 у пациентов с острым ИМ и СКВ, что подтверждало активацию тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в группах этих пациентов. Автором выявлена дислипидемия у пациентов СКВ, которая проявлялась повышением концентрации ОХ, ЛПНП и коэффициента атерогенности. Эти показатели достоверно превышали значения в группах контроля и пациентов с ИМ.

В четвертой главе анализировались сравнительные характеристики лабораторно-инструментальных показателей у больных системной красной волчанкой по сравнению с контрольной группой. Анализ полученных результатов показал, что у больных СКВ повышались показатели активности воспаления, это подтверждалось достоверным увеличением уровня СОЭ, вчСРБ и ИЛ-6. Данные процессы сопровождалась активацией тромбоцитов и выделением ими продуктов секреции, включая воспалительные медиаторы, цитокины, хемокины (в частности ТФ-4), которые могут обеспечивать взаимодействие с лейкоцитами и увеличивать их

привлечение к сосудистой стенке с последующим ускоренным процессом развития атеросклероза, что находило свое отражение в достоверном увеличении толщины комплекса интима-медиа (КИМ) в области общей сонной артерии (ОСА) и бифуркации сонной артерии (БСА). Процесс ускоренного атеросклероза у больных СКВ происходил на фоне выраженной дислипидемии — достоверное повышение уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Указанные изменения ассоциировались с выраженностью процессов воспаления, а именно с активностью по шкале SLEDAI и уровнем ИЛ-6. Данные ассоциации находили своё подтверждение при проведении корреляционного анализа. Так в частности, повышение уровня ИЛ-6, у больных СКВ, достоверно коррелировало с повышением уровня вчСРБ, с концентрацией ЛПНП, ЛПВП, показателем спонтанной агрегации тромбоцитов и толщиной КИМ БСА.

В пятой главе проведен анализ сравнительных характеристик лабораторно-инструментальных показателей у больных острым инфарктом миокарда по сравнению с контрольной группой. В связи с тем, что все пациенты с ИМ на догоспитальном этапе получали согласно стандартам лечения дезагреганты, анализ агрегации тромбоцитов не выполнялся. Однако, уровень ТФ-4, экскретируемого в процессе активации тромбоцитов у больных с ИМ, достоверно превышал контрольный уровень. Таким образом, можно констатировать, что несмотря на применение дезагрегантов на догоспитальном этапе, у больных с ИМ отмечалась значительная активация тромбоцитов. В данной группе пациентов аналогично группе пациентов с СКВ, также можно отметить взаимосвязь между активностью процессов воспаления, активацией тромбоцитов и выраженностью атеросклеротического поражения сосудов.

В шестой главе представлены результаты изучения лабораторно-инструментальных ассоциаций у больных системной красной волчанкой и пациентов с острым инфарктом миокарда. На основании полученных результатов автор делает заключение, что у больных с СКВ и 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 в обследованной группе пациентов с СКВ был более выражен, чем у пациентов с ИМ, о

чем свидетельствует значительное повышение концентрации ИЛ-6, являющегося важным маркером риска развития ССЗ и сильнейшим независимым маркером риска повышенной смертности при остром коронарном синдроме. ИЛ-6 стимулирует гепатоциты к продукции СРБ. В свою очередь, СРБ, маркер реакции острой фазы, также имеет более высокие значения при СКВ. Таким образом, наряду с толщиной КИМ, именно повышение ИЛ-6, можно рассматривать в качестве маркера тяжести атеросклеротических поражений у пациентов с СКВ.

В седьмой главе представлено обсуждение результатов исследования.

Выводы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают полученные результаты.

Практические рекомендации конкретны и могут быть применены в практике врача-ревматолога, а также терапевта.

Достаточный клинический материал, современные методы исследования, адекватный статистический анализ не вызывают сомнений в достоверности результатов исследования и его выводах.

Принципиальных замечаний к работе Масловой И.Г. нет.

Имеется несколько вопросов:

Средние показатели вчСРБ при СКВ были достоверно выше по сравнению с пациентами в контрольной группе и с острым ИМ, какое число пациентов имели уровни вчСРБ выше 5 в группе СКВ, была ли связь с повышением агрегации тромбоцитов и наличием АСБ?

Были ли пациенты с низким числом тромбоцитов в крови (хотя бы ниже 150 тыс), если да как характеризовались показатели функции тромбоцитов?

Отмечена высокая корреляция маркеров воспаления с липидными нарушениями, активацией функции тромбоцитов. Сколько же было пациентов, у которых одновременно имелась дислипидемия, гиперактивация тромбоцитов, повышение уровней ИЛ-6, вчСРБ

Когда в практике следует оценивать агрегацию тромбоцитов у пациентов с СКВ?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Масловой Ирины Геннадьевны «Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклеротических процессов у больных системной красной волчанкой», выполненная под руководством д.м.н. Аршинова Андрея Владимировича, является законченным научным исследованием.

По объему выполненного исследования, его актуальности, методическому подходу, новизне и практической значимости данная работа полностью отвечает

требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, а автор, Маслова Ирина Геннадьевна, достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Отзыв дан в Диссертационный совет Д.001.018.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д 34А).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт ревматологии им.
В. А. Насоновой», лаборатория сосудистой ревматологии,
ведущий научный сотрудник

Решетняк Татьяна Магомедалиевна

Дата 30 октября 2018 г.

Адрес оппонента:

115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Тел: +7 (495) 662-50-40

e-mail: sokrat@irramn.ru

