

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России

д.б.н. Д.В.Ребриков



« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018

### ОТЗЫВ

Ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Масловой Ирины Геннадьевны на тему «Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклеротических процессов у больных системной красной волчанкой», выполненной на кафедре пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология.

### Актуальность темы исследования

Системная красная волчанка (СКВ) - хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующимся продукцией широкого спектра патогенных аутоантител, мультивариабельными проявлениями, течением и прогнозом, характеризующимся 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). Фактически, СКВ является независимым фактором риска развития ускоренного атеросклероза. Однако, механизмы ускоренного развития ССЗ при СКВ нуждаются в дальнейшем изучении.

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. Кроме процессов формирования тромба, тромбоциты взаимодействуют с оксидированными липопопротеидами низкой плотности (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, повышением активности воспаления, изменением липидного профиля и тяжестью атеросклероза у больных СКВ. В ответ на стимуляцию окЛПНП, тромбоциты выделяют большое количество тромбоцитарного фактора 4 (ТФ4), 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.

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.

Все вышесказанное обуславливает необходимость проведения системного анализа развития атеросклеротических процессов у больных СКВ, основанного на инструментальных и лабораторных методах диагностики. Учитывая роль процессов воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклероза при ИБС, представляет большой теоретический и практический интерес сравнение механизмов развития атеросклеротических изменений у пациентов с СКВ и ИБС. Помимо этого, хроническое течение СКВ со склонностью к развитию тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, в частности инсульта и инфаркта миокарда, обуславливает необходимость преемственного длительного динамического наблюдения пациентов, представляющего серьезную клиническую и организационную проблему современной медицины. При этом до настоящего времени отсутствуют научно-обоснованные рекомендации по проведению мониторинга кардиоваскулярных осложнений у больных СКВ.

Именно на основании вышесказанного, работа Масловой Ирины Геннадьевны является важной и актуальной.

### **Научная и практическая ценность результатов**

Научная новизна диссертации Масловой И.Г. заключается в том, 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.

Не вызывает сомнения практическая значимость диссертационной работы. Внедрение в практику работы учреждений здравоохранения предложено наряду с традиционной оценкой активности воспаления у пациентов с СКВ проводить диагностику кардиоваскулярных осложнений, что позволит совершенствовать диагностику и оптимизировать лечение СКВ.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность результатов основана на использовании крупной когорты, включившей 50 пациентов СКВ и 31 пациент с ИМ, а также 21 человек из группы контроля.

В исследовании при обработке данных использованы адекватные методы статистического анализа. При изучении иммунологических и биохимических маркеров, а также инструментальных методов исследования, результаты, полученные у больных СКВ и ИМ представленные корректно и подробно, сравнивались с группой контроля, в которую были включены здоровые доноры.

Результаты исследования корректно и подробно проиллюстрированы оригинальными графиками и диаграммами (в главах результаты 62 рисунка).

Выводы диссертации научно обоснованы, полностью соответствуют поставленным задачам и логично отражают основные полученные результаты. Все этапы и разделы исследования логически связаны, взаимообусловлены и совместно усиливают доказательную базу выводов. Практические рекомендации четко сформулированы, аргументированы и доступны для внедрения в практику. Автореферат полностью создает представление о проделанной работе, содержит всю необходимую информацию, основные положения и выводы диссертации.

### **Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки**

Результаты диссертации Масловой Ирины Геннадьевны «Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклеротических процессов у больных

системной красной волчанкой» вносят существенный вклад в развитие области ревматологии. В результате систематизации и обобщения полученных результатов автором сформулирован научно-обоснованный подход в ревматологии, рассматривающий атеросклеротические осложнения при СКВ как многофакторный процесс, что приводит к вариабельности клинической картины СКВ и обуславливает недостаточную эффективность однонаправленной патогенетической терапии, а также обосновывает необходимость дифференцированного подхода в лечении. Предложены дополнительный алгоритм диагностики, направленный на раннее выявления кардиоваскулярных осложнений при СКВ.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Основные результаты работы «Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклеротических процессов у больных системной красной волчанкой», выполненной в рамках научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, внедрены и применяются в практической деятельности данного учреждения, ревматологической службы г. Ярославля. Основные положения диссертации по диагностике кардиоваскулярных осложнений при СКВ внедрены в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ для врачей-слушателей цикла усовершенствования «Актуальные вопросы ревматологии».

Результаты и выводы диссертации Масловой И.Г. рекомендовано использовать в работе ревматологических отделений при ведении пациентов с СКВ, а также при обучении студентов на кафедрах внутренних болезней, ревматологии медицинских высших учебных заведений и на кафедрах повышения квалификации специалистов здравоохранения.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

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, конгрессах и съездах, посвященных проблемам ревматологии.

Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Масловой Ирины Геннадьевны на тему: «Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклеротических процессов у больных системной красной волчанкой», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, Аршинова Андрея Владимировича, является самостоятельной, завершенной научно-исследовательской работой, имеющей существенное значение для ревматологии по изучению новых подходов к диагностике сердечно-сосудистых осложнений при СКВ. В ней на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно рассматривать как научное достижение, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие современной медицины.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

По актуальности, методологическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Масловой Ирины Геннадьевны «Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклеротических процессов у больных системной красной волчанкой» полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года с изменениями от 21 апреля 2016 г. № 335, в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология».

Отзыв на диссертационную работу Масловой И.Г. обсужден и утвержден на заседании кафедры факультетской терапии им. Академика А.И.Нестерова лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский

