

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.018.01**

Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

### **ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**

### **КАНДИДАТА НАУК**

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 30 ноября 2018г № 19

О присуждении Масловой Ирине Геннадьевне, гражданину России ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклеротических процессов у больных системной красной волчанкой» по специальности 14.01.22 – Ревматология принята к защите 18.09.2018, протокол № 13 диссертационным советом Д 001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 Москва, Каширское шоссе, дом 34-А). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 11.04.2012 № 105/нк.

Соискатель Маслова Ирина Геннадьевна 1979 года рождения. В 2003 году окончила Ярославскую государственную медицинскую академию по специальности «лечебное дело». В 2012 г. окончила заочную аспирантуру при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология».

Диссертация выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

профессионального образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (150000 Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5).

Научный руководитель – Андрей Владимирович Аршинов, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Мазуров Вадим Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; Решетняк Татьяна Магомедалиевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории сосудистой ревматологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени П.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, утвержденном Ребриковым Денисом Владимировичем доктором биологических наук, проректором по научной работе, указала, что диссертация Масловой Ирины Геннадьевны на тему «Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклеротических процессов у больных системной красной волчанкой» является законченной научно-квалификационной работой. Осуществлена комплексная оценка ассоциаций между дислипидемией, активностью воспаления, нарушением тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и сонографическими признаками субклинического атеросклероза у больных СКВ.

Впервые осуществлен сравнительный анализ механизмов развития атеросклероза у больных СКВ и больных ИБС.

Практическая значимость результатов работы подтверждена их внедрением в практическую, диагностическую, лечебную и педагогическую работу, проводимую в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. По актуальности темы, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.22. - «Ревматология».

Соискатель имеет 15 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, и 9 тезисов - в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов. Ссылки на публикации достоверны. Указанные работы посвящены обсуждению собственных результатов, полученных при изучении атеросклеротических поражений у больных СКВ. Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. 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. 304–319.
2. 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.

3. 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.

На автореферат диссертации поступили положительные отзывы от Мясоедовой Светланы Евгеньевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО Ивановской Государственной медицинской академии Минздрава России; от Клюквиной Натальи Геннадьевны, доктора медицинских наук, старшего научного сотрудника ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой; от Марусенко Ирины Михайловны, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии, Медицинского института ФГБОУ ВО Петрозаводского государственного университета Минобрнауки РФ.

В отзывах подчеркивается научная новизна, практическая значимость работы, ее высокий методический уровень исполнения.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации определяется и обосновывается компетентностью в вопросах, изучаемых в диссертационном исследовании, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования, согласием на работу по оппонированию, подготовке отзывов, на участие в заседании диссертационного совета при защите диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- изучена и показана встречаемость субклинического атеросклеротического поражения сосудистой стенки среди больных СКВ.

- доказана значимость уровня интерлейкина-6 и вчСРБ в ранней диагностике атеросклеротического поражения сосудистой стенки среди больных СКВ.

- продемонстрировано влияние активности воспаления, изменения липидного профиля и активации тромбоцитов на развитие атеросклеротических поражений сосудистой стенки у больных с СКВ.

- показана сходство механизмов атерогенеза — воспаление, активация тромбоцитов, секреция воспалительных цитокинов, нарушение синтеза и обмена липидов у больных СКВ и больных с инфарктом миокарда (ИМ) как одной из форм ИБС.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- Впервые на основании комплексной оценки показана ассоциация между дислипидемией, активностью воспаления, нарушением тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и сонографическими признаками субклинического атеросклероза у больных СКВ. Впервые осуществлен сравнительный анализ механизмов развития атеросклероза у больных СКВ и больных ИБС.

- У пациенток с СКВ отмечено достоверное увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) по сравнению с группой контроля, что позволяет рассматривать этот показатель как критерий развития субклинического атеросклероза. Так, у больных СКВ толщина КИМ общей сонной артерии (ОСА) — 1,00 (0,80–1,10) > 0,80 (0,70–0,90),  $p=0,002024$ , и толщина КИМ бифуркации сонной артерии (БСА) — 1,10 (1,00–1,20) > 0,80 (0,70–1,10),  $p=0,003684$ . У больных с инфарктом миокарда (ИМ) 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. При кажущихся отличиях патогенеза заболевания обследованных групп больных, и у больных СКВ, и у больных ИБС отмечено отсутствие достоверных отличий показателей толщины КИМ в обеих группах.

- 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 ( $R=0,30$ ,  $p<0,05$ ).

- Вторым признаком, объединяющим обе группы больных (СКВ и ИМ), является выраженная активация воспаления. У пациентов СКВ 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),  $p=0,000000$ ) и значительное увеличение концентрации вчСРБ (3,67 (2,17-5,92)  $>0,74$  (0,30-1,26)  $p=0,000000$ ). У больных с ИМ 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),  $p=0,000113$ ) и 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. Уровень тромбоцитарного фактора-4 (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 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),  $p=0,005261$ ). 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),  $p=0,001296$ ).

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 оКЛППП достоверно превышал его значения в группе контроля (3,16 (1,45–4,60) > 1,39 (1,26–2,04),  $p=0,010166$ ).

Применительно к проблематике диссертации результативно и эффективно, то есть с получением обладающих научной новизной данных, использован комплекс существующих базовых клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования, проведено тщательное всестороннее унифицированное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование всех больных, использованы корректные современные методы статистической обработки данных, применяемых в медицине.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены в лечебную работу кардиологического и терапевтического отделений ГУЗ ЯО «Клиническая больница №8» алгоритмы диагностики и обследования больных, с учетом основных положений и выводов диссертационного исследования:

- субклиническое атеросклеротическое поражение сосудистой стенки распространено среди пациентов с системной красной волчанкой.

- на развитие и выраженность атеросклероза у больных системной красной волчанкой оказывает влияние не только дислипидемия, но и активность воспаления.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования; применение статистических методов выполнено на современном уровне; научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными;

- при проведении исследования использованы рекомендованные российскими и международными стандартами методы физикального, лабораторного и инструментального обследования пациентов, использовано сертифицированное оборудование;

- выводы о высокой распространенности субклинического атеросклероза и его взаимосвязи с течением СКВ базируется на результатах собственного исследования и обобщении передового опыта по изучению развития атеросклероза у больных СКВ;

- использовано корректное сравнение авторских и литературных данных на тему развития атеросклероза при ревматических заболеваниях, распространенности субклинического атеросклероза, а также, диагностического значения отдельных маркеров воспаления у больных СКВ.

- установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

- использованы современные методики сбора и обработки результатов исследования с применением программы STATISTICA, version 10.0 (Statsoft. Inc, 2011).

Диссертационная работа входила в план научно-исследовательской работы Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации 01201153129), утвержденной на ученом совете № 4 от 22 декабря 2010 года.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования, формировании цели и задач исследования, в получении и разработке исходных данных. В соответствии с поставленной целью работы автором был проведен анализ литературных данных по исследуемой проблеме. Была разработана индивидуальная карта, заполняемая на каждого пациента. Проводилась курация всех больных, вошедших в исследование. Непосредственно автором обследовано 50 больных с СКВ и 31 пациентка с ИМ. Создан банк сывороток крови исследуемых больных для оценки содержания изучаемых маркеров. Проводилось исследование агрегационной



функции тромбоцитов с индукторами агрегации: ристоцетином, аденозин-5'-дифосфатом (АДФ). Непосредственно автором проводилась оценка атеросклеротического поражения сосудов с помощью ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий в режиме реального времени.

Разработана специальная электронная база для хранения и статистической обработки данных. Все полученные результаты были тщательно проанализированы. При проведении статистического анализа освоены методы параметрической и непараметрической статистики, произведена тщательная и корректная статистическая обработка данных с применением программы STATISTICA, версия 10.0 (Statsoft. Inc, 2011). По результатам анализа сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов и на их основании диссертантом сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Соискатель самостоятельно апробировал результаты исследования, оформил рукопись диссертации, подготовил основные публикации и выступления по выполненной работе.

На заседании 30.11.2018 диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклеротических процессов у больных системной красной волчанкой» представляет собой научно-квалифицированную работу, которая соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Диссертационный совет принял решение присудить Масловой

Ирине Геннадьевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 14 докторов наук (по специальности 14.01.22 – «Ревматология»), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 15, против - нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,  
д.м.н., профессор, академик РАН

Насонов Евгений Львович

Ученый секретарь диссертационного совета,  
к.м.н.

Дыдыкина Ирина Степановна

30.11.2018 г.

