

федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования

**«ЯРОСЛАВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЯГМУ
Минздрава России)

150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5
Тел. (4852) 30-56-41 Тел./факс 72-91-42
<http://www.ymsmu.ru> E-mail: rector@ymsmu.ru

18.10.2017 № 05/19-107

На №

Утверждаю:

Проректор по научной и
инновационной работе
ФГБОУ ВО ЯГМУ

Минздрава России
д.м.н., профессор

А.А.Баранов

«18» октября 2017 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Ярославский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России)

Диссертация Масловой Ирины Геннадьевны «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.

В период подготовки диссертации соискатель Маслова Ирина Геннадьевна работала в Муниципальном учреждении здравоохранения Клинической больнице № 8 г. Ярославля в отделении функциональной диагностики в должности врача.

В 2003 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия» по специальности «лечебное дело».

С 01.09.2003 по 31.08.2005 проходила клиническую ординатуру на кафедре пропедевтики внутренних болезней ЯГМА.

В 2008 г. Маслова И.Г. зачислена в заочную аспирантуру на кафедру пропедевтики внутренних болезней. В 2014 году сдала кандидатские экзамены. Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2014 году отделом аспирантуры Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность и состояние проблемы.

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). 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 воздействием 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- α 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.

Избранная тема диссертационной работы и поставленная цель понятны, поставленные задачи исследования полностью соответствуют выбранной теме. Дизайн исследования является современными. Работа оформлена стилистически грамотно.

Связь темы диссертации с планом основных научных работ.

Диссертационная работа Масловой Ирины Геннадьевны выполнена по плану Научно исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации 1027600693812.

Научная новизна

В представленной работе автором впервые представлена комплексная оценка взаимосвязей между дислипидемией, активностью воспаления, нарушением тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и сонографическими признаками субклинического атеросклероза у больных системной красной волчанкой. Впервые проведен сравнительный анализ механизмов развития атеросклероза у больных СКВ и больных ишемической болезнью сердца.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования состоит в поиске у пациентов с СКВ адекватных методов диагностики сердечно-сосудистой патологии у данной категории больных с целью профилактики сосудистых катастроф, т.к. атеросклероз развивается у пациентов с системной красной волчанкой в более раннем возрасте, чем в общей популяции и данные процессы зависят кроме традиционных факторов риска развития ИБС также и от дополнительных факторов риска - воспаления и аутоиммунных процессов. Раннее развитие атеросклероза у пациентов с СКВ предполагает необходимость определения концентрации вчСРБ, ИЛ-6 и проведение ультразвукового

исследования комплекса интима-медиа сосудов шеи у больных СКВ для выявления и профилактики субклинического атеросклероза диагностики сердечно-сосудистой патологии у данной категории больных с целью профилактики сосудистых катастроф.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автором был проведен анализ литературных данных по исследуемой проблеме. Совместно с научным руководителем, в соответствии с целью работы, были определены задачи и выбраны методы для проведения исследования. Была разработана индивидуальная карта, заполняемая на каждого пациента. Автором непосредственно проведены отбор и ведение пациентов, принимавших участие в исследовании, выполнено исследование агрегации тромбоцитов, выполнение ультразвукового дуплексного сканирования периферических сосудов. Автором также проведена обработка полученного материала, его систематизация, статистическая обработка, анализ полученных данных, сформулированы научные положения, выводы и практические рекомендации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность выносимых на защиту положений определяется достаточным фактическим материалом (81 обследованной больной), современным методическим уровнем проведенного исследования, репрезентативностью сравниваемых групп, информативностью использованных методик, адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Первичные материалы работы проверены комиссией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Подлинность представленных материалов подтверждена. Документы оформлены

надлежащим образом. Принципиальных замечаний и претензий к ведению первичной документации не было.

Внедрение результатов исследования

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 ≥ 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 КИМ сосудов шеи для выявления и профилактики субклинического атеросклероза. Увеличение КИМ более чем 0,90 мм, рассматривалось как фактор повышенного риска сосудистых осложнений. Наличие данных маркёров предполагало профилактическое лечения, направленного на коррекцию дислипидемии и прогрессирования атеросклеротического процесса.

Апробация работы

Результаты настоящего исследования были представлены в виде докладов на всероссийских научных конференциях «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2007, 2009, 2013, 2015), 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).

Полнота изложения материалов в работах и публикациях по теме

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования.

Заключение

По результатам обсуждения комиссия приняла единогласное решение рекомендовать к открытой защите диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, заочного аспиранта кафедры пропедевтики внутренних болезней Масловой Ирины Геннадьевны «Роль воспаления и активации тромбоцитов в развитии атеросклеротических процессов у больных системной красной волчанкой», по научной специальности 14.01.22 — Ревматология.

Заключение принято на заседании проблемной научной комиссии «Ревматология» при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. На заседании присутствовало 11 членов проблемной комиссии. Результаты голосования: «за» - 11 человек, «против» - нет, «воздержались» - нет, протокол № 108 от 02 октября 2017 г.

Председатель комиссии:

д.м.н., профессор



Н.И.Коршунов

Секретарь комиссии:

к.м.н., ассистент



В.И.Емануилов

Подписи

д.м.н., профессор Н.И.Коршунова и
к.м.н., ассистента В.И.Емануилова заверяю

