

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
кафедры внутренней медицины №2 Института «Медицинская академия
им. С.И.Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»**

Петрова Андрея Владимировича

**на диссертационное исследование Асеевой Елены Александровны
«ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ТЕЧЕНИЯ,
ИСХОДОВ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, СВЯЗАННОГО СО ЗДОРОВЬЕМ,
У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ»,**

представленное к защите на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

по специальности 3.1.27 – ревматология

Диссертационная работа Е.А. Асеевой посвящена одному из наиболее важных аспектов системной красной волчанки (СКВ) – исследованию клинико-иммунологической и этнической гетерогенности этого заболевания. В настоящее время СКВ характеризуется как системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител активированными В лимфоцитами с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. В реальной клинической практике огромные трудности для клинициста представляют непредсказуемый характер течения и внезапные обострения, что существенно затрудняет мониторинг и терапию СКВ. В последнее десятилетие XX и начало XXI века наметился существенный прогресс в изучении патогенеза и терапии СКВ, появление новых критериев диагностики, широкое внедрение в программы лечения иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) привело к значительному увеличению продолжительности жизни больных СКВ. Однако прогнозирование течения СКВ и выбор персонифицированной терапии во многом затруднен не только за счет поражения жизненно-важных органов, но и в связи с гетерогенностью СКВ, ее клиническим, иммунологическим и этническим разнообразием, формированием клинико-иммунологических вариантов, субтипов и фенотипов. В последнее время все

большее внимание уделяется изучению влияния на исход СКВ социально-экономических условий жизни и расовая принадлежность пациента. В ряде исследований последних лет было установлено, что принадлежность пациента к азиатскому или африканскому этносу приводит к доминированию в клинической картине прогрессирующего поражения почек, ЦНС, формированию прогрессирующего течения, сокращению продолжительности жизни и высокой частоте развития необратимых повреждений органов. С другой стороны, сочетание СКВ с синдромом Шегрена, АФС и дебют заболевания в детском возрасте требует от клинициста четкого понимания в своеобразии подхода к диагностике, терапии и мониторингу этих вариантов СКВ. Наряду с увеличением продолжительности жизни, одной из основных целей терапии пациентов с СКВ является повышение качества жизни, связанного со здоровьем, а изучение этого показателя у разных этнических групп больных СКВ представляет определенный практический интерес. В связи с выше изложенным, диссертация Е.А. Асеевой, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, посвященное изучению клинико-иммунологической, этнической гетерогенности СКВ, а также качества жизни связанного со здоровьем представляется актуальным как с научной, так и с практической точки зрения и имеет большое медико-социальное значение. Сформулированные автором задачи исследования - сравнительный анализ гетерогенности клинических проявлений и клинических исходов, частоты и структуры необратимых повреждений органов и качества жизни у пациентов с СКВ из России, Киргизии и Казахстана, особенности терапии, применяемой в реальной клинической практике в трех странах и характеристика клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ, позволяют автору разработать рекомендации к персонализированному подходу по ведению пациентов с СКВ в зависимости от фенотипа и этнической принадлежности пациента. Безусловным достоинством работы Е.А. Асеевой является организация масштабного международного исследования СКВ в реальной клинической практике с

использованием современных инструментов оценки, контроля, анализа и привлечения к исследованию высококвалифицированных специалистов-ревматологов трех стран. Фактически представленная работа является единственным исследованием гетерогенности СКВ в отечественной ревматологии как по дизайну, так и по количеству пациентов.

Научная новизна. В диссертационной работе Е.А. Асеевой впервые в Российской Федерации на большом клиническом материале представлена характеристика этнической гетерогенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем между у пациентов с СКВ европеоидной расы, и пациентов с СКВ монголоидной расы, проживающих на территории России, Киргизии и Казахстана. Впервые в Российской Федерации проведен кластерный анализ 400 пациентов с СКВ, в результате которого с высокой степенью доказательности были выделены пять клинико-иммунологических варианта (фенотипа) заболевания: СКВ с развитием волчаночного нефрита, СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями; СКВ в сочетании с АФС; СКВ в сочетании с синдромом Шегрена; СКВ с дебютом в детском возрасте (до 18 лет), различающиеся по клиническим, лабораторным и иммунологическим параметрам, вариантами дебюта, течения заболевания, проводимой терапии и прогноза. Впервые с использованием данных большого клинического материала было проанализировано качество жизни, связанное со здоровьем и установлены его ассоциации с возрастом пациентов, с поздней диагностикой СКВ, высокой активностью заболевания, с количеством необратимых повреждений органов (ИП SLICC>1), потерей работы, инвалидностью и отсутствием высшего образования. Впервые выявлена высокая частота развития расстройств тревожно-депрессивного спектра (58% из 1060) у пациентов с СКВ и установлена связь с активностью заболевания, низким качеством жизни, связанного со здоровьем, определена высокая частота развития усталости и утомляемости у пациентов с СКВ и установлена ее связь с активностью заболевания, низким качеством жизни, связанного со здоровьем

и расстройствами тревожно-депрессивного спектра. **Практическая значимость** работы заключается в оптимизации подходов к ранней диагностике заболевания, персонифицированному мониторингу и терапии пациентов с СКВ с учетом принадлежности к определенной этнической группе. Результаты исследования доказывают необходимость при назначении персонифицированной терапии пациентам с СКВ в реальной клинической практике учитывать принадлежность пациента к определенному клинико-иммунологическому варианту (фенотипу) заболевания, что поможет предотвратить обострения заболевания и улучшить отдаленный прогноз. Выявленная автором высокая частота необратимых повреждений органов позволяет рекомендовать выбор дозы глюкокортикоидов и цитостатиков строго в соответствии с активностью. Стремиться к снижению и отмене глюкокортикоидов при низкой активности и ремиссии заболевания, а при наличии показаний более широко использовать генно-инженерные биологические препараты. В результате исследования доказана необходимость своевременного выявления и устранения факторов, обуславливающих низкое качество жизни, связанного со здоровьем, что позволит улучшить жизненный прогноз и социальную адаптацию пациента.

Объем и структура диссертации. Диссертация написана в классическом стиле и изложена на 278 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 58 отечественных и 412 зарубежных источника, - приложений. Диссертация хорошо проиллюстрирована 65 таблицами и 34 рисунками.

Обзор литературы. В литературном обзоре представлен анализ данных более 400 литературных источников, посвященных современным представлениям о распространенности и медико-социальной значимости СКВ, высокой распространённости и заболеваемости. Основная часть анализа данных литературы посвящена гетерогенности СКВ. Делает честь

автору подробное описание вклада отечественных ревматологов в изучение полового диморфизма клинических проявлений и исходов СКВ, ранних работ советских исследователей этнической гетерогенности СКВ. Подробно рассмотрены особенности течения СКВ у азиатов. Подчеркивается, что в азиатской популяции пациентов с СКВ отмечается более высокая распространенность, заболеваемость, тяжесть течения и высокая частота неблагоприятных исходов. Анализируя данные литературы автор доказывает существование особо тяжелого течения СКВ у азиатов, сопровождающееся прогрессирующей почечной недостаточностью, поражением ЦНС, инфекциями, и как следствие – высоким уровнем летальности и редким развитием ремиссии. Автор подробно проанализировал данные литературы о влиянии возраста и социально-экономических факторов на течение СКВ. Впервые в отечественной литературе автор в своем обзоре подробно освещает тему клинко-иммунологической гетерогенности СКВ с формированием фенотипов болезни. Убедительно доказывается целесообразность выделения таких фенотипов СКВ как волчаночный нефрит, сочетание СКВ с синдромом Шегрена и АФС, СКВ с дебютом в детском возрасте, особенности течения СКВ с изолированным поражением кожи и суставов. Большой раздел литературного обзора посвящен исследованиям КЖСЗ у пациентов с СКВ в которой подробно проанализированы данные о различных подходах и методах изучения КЖСЗ, убедительно доказывается особая роль специфического опросника LupusQoL в применении к пациентам с СКВ. Автором проанализированы такие важные аспекты как влияние на КЖСЗ пола, возраста, развитие повреждений органов, видов терапии, этнической принадлежности и социально экономических факторов у пациентов с СКВ. Подробно анализируются данные о взаимосвязи расстройств тревожно-депрессивного спектра с качеством жизни, связанным со здоровьем и усталостью, у пациентов с СКВ. Литературный обзор написан хорошим литературным русским языком, легко и с интересом читается. Анализируемые печатные работы в подавляющем большинстве случаев

опубликованы за последние 3–5 лет. В целом анализ литературных данных подчеркивает актуальность и своевременность выбранной Е.А. Асеевой темы диссертации.

Материал и методы исследования. Работа выполнена в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в соответствии с зарегистрированными научными темами и договоров о научном сотрудничестве между ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, НАО КазНМУ имени «С.Д.Асфедиярова» и Национальным центром кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова от 2015 г. В работе представлены социально-демографические особенности, гетерогенность клинико-иммунологических проявлений, программ терапии и КЖСЗ 1102 пациентов с СКВ трех стран: РФ (400 пациентов), Киргизской Республики (600 пациентов) и Республики Казахстан (102 пациента). С целью получения достоверных данных во всех центрах применялись стандартизованные методы диагностики, обследования и мониторинга пациентов с СКВ во всех центрах впервые была одновременно использована электронная база данных SILVER BLIPS, позволяющая обрабатывать и анализировать полученные результаты. Применение такого инструмента в значительной степени позволило максимально объективизировать полученные результаты. Оценка КЖСЗ проводилась с использованием современного специфического опросника LupusQol, русскоязычная версия которого была валидирована автором. Предложенный автором дизайн исследования - международное многоцентровое когортное исследование является одним из наиболее объективных методов изучения СКВ.

Собственные данные. Полученные автором данные свидетельствуют о существенных различиях в течении и клинической картине СКВ у пациентов с СКВ в РФ, Киргизии и Казахстане. Выявлены следующие различия: пациенты в РФ имели достоверно большую продолжительность СКВ по сравнению азиатскими когортами, у пациентов Киргизии и Казахстана по сравнению с Российской Федерацией достоверно чаще встречался острый вариант дебюта СКВ, а частота поражения ЦНС у азиатах была достоверно

выше, чем в РФ. Яркой особенностью киргизской когорты пациентов с СКВ было достоверно более частое вовлечение жизненно-важных органов – поражение ЦНС – у 33% и развитие ВН -в 41%, с более высокой частотой наблюдалась высокая лихорадка, поражение кожи, слизистых оболочек и серозиты. Полученные автором данные о более тяжелом течении СКВ у азиатов находят свое подтверждение в работах китайских и, европейских и американских исследователей. Характерной особенностью азиатских пациентов с СКВ по сравнению с пациентами Российской когорты, было выявлено достоверно большее число гематологических нарушений - частота тромбоцитопении выявлялась в 5 раз чаще. Интересные и в определенной степени противоречивые результаты получены автором при сравнении частоты и степени необратимых повреждений органов в исследуемых когортах. Так у киргизских пациентов НПО выявлены только у 19% пациентов, в то время как в Казахстане они наблюдались практически у всех (в 90% случаев), а у пациентов с СКВ РФ в 56% случаев, что было существенно меньше, чем в Казахстане. Полученные данные позволили выявить строгую взаимосвязь более агрессивного течения СКВ у пациентов Киргизии с быстрым развитием тяжелых поражений жизненно-важных органов, в частности поражения почек и ЦНС. Изучая особенности развития НПО у европеоидов и азиатов, автором выявлена существенная гетерогенность в их структуре, так у пациентов Киргизии характерным было развитие легочной гипертензии и фиброза легких, сердечно-сосудистых катастроф и хронической почечной недостаточности, в казахской когорте была выявлена высокая частота рубцовой алопеции, артрита и когнитивных нарушений, а в Российской Федерации - катаракта, асептические некрозы, сахарный диабет, ранняя аменорея и тромбозы. Анализируя собственные данные Е.А. Асеева установила, что индекс повреждения (SLICC >1 балла) достоверно ассоциировался со старшим возрастом пациентов, с большей длительностью заболевания, числом обострений СКВ и длительностью терапии ГК и высокими дозами ГК в дебюте заболевания ($p < 0,05$). Большой

интерес вызывают данные автора по выделению и характеристикам фенотипов СКВ. Впервые в РФ для выделения различных клинко-иммунологических групп СКВ (фенотипов) автор использовал математический метод кластерного анализа с построением дендрограммы, в результате у 400 пациентов Российской Федерации были выделены пять клинко-иммунологических вариантов (фенотипов) заболевания: СКВ с развитием волчаночного нефрита, СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями; СКВ в сочетании с АФС; СКВ в сочетании с синдромом Шегрена; СКВ с дебютом в детском возрасте (до 18 лет), различающиеся по клиническим, лабораторным и иммунологическим параметрам, вариантам дебюта и течения заболевания, ответа на терапию и прогноза. Всесторонне исследуя гетерогенность СКВ, автором проведено сравнительное исследование качества жизни, связанного со здоровьем, с использованием опросника LupusQoL у пациентов всех трех когорт. Установлено, что КЖСЗ снижено у всех пациентов с СКВ, однако у пациентов Киргизской Республики качество жизни, связанное со здоровьем, было крайне низким по всем 8 шкалам по сравнению с пациентами двух других стран ($P < 0,0001$). Было установлено, что низкое качество жизни, связанное со здоровьем, (LupusQoL < 20 баллов) ассоциируется со старшим возрастом, большей длительностью установления диагноза СКВ, с высокой активностью заболевания, с количеством НПО (ИП SLICC > 1) и с хроническим вариантом дебюта заболевания. Выявлена взаимосвязь низкого качества жизни, связанного со здоровьем (LupusQoL < 20 баллов) с расстройствами тревожно-депрессивного спектра, потерей работы, инвалидностью и отсутствием высшего образования.

В специально выделенном разделе собственных результатов Е.А. Асеева анализирует выявленные расстройства тревожно-депрессивного спектра у пациентов с СКВ РФ, Киргизии и Казахстана. Установлена высокая частота этого вида расстройств (более половины из 1060 пациентов), чаще всего в виде тревожной депрессии, тревожного расстройства, и

депрессивного расстройства. С большей частотой эти состояния выявлялись у киргизских пациентов с СКВ – 73%, наряду с тревожной депрессией, по сравнению с пациентами РФ и Казахстана ($P < 0,0001$). Выявлены достоверные ассоциации наличия тревожно-депрессивных расстройств со старшим возрастом, с более поздним дебютом СКВ, высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI 2K, с более высокими средними дозами пероральных и в/в глюкокортикоидов ($P=0,005$; $P=0,001$). Частота усталости по данным опросника FACIT-fatigue, была выявлена у 828 из 1061, практически у 80% пациентов с СКВ. Среди исследуемых когорт, усталость по сравнению с Российской Федерацией достоверно чаще наблюдалась выше у пациентов Казахстана (96 (94%) против 240 (63%), $p < 0,0001$) и Киргизии (492 (86%) против 240 (63%), $p < 0,0001$). Выраженная и крайне выраженная усталость достоверно чаще наблюдалась среди пациентов Республики Казахстан по сравнению с Российской Федерацией. Высокая степень усталости коррелировала с активностью заболевания, более высокими дозами пероральных и в/в глюкокортикоидов, уровнем антител к ДНК и расстройствами тревожно-депрессивного спектра. У пациентов с усталостью качество жизни связанное со здоровьем было значимо снижено по каждой из 8 шкал опросника LupusQol ($P < 0,0001$).

Таким образом, проведенное Е. А. Асеевой исследование подтвердило актуальность и значимость изучения гетерогенности клинических проявлений, течения, исхода и КЖСЗ у пациентов европеоидов с СКВ, проживающих в РФ, азиатов с СКВ, проживающих в Киргизской Республике и Республике Казахстан. Данная работа позволила определить подход к ведению пациентов с СКВ с учетом их этнической принадлежности и установленного клинико-иммунологического варианта (фенотипа) СКВ. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из цели исследования, поставленных задач и полученных результатов.

Принципиальных замечаний и вопросов по диссертации нет.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возник вопрос, не влияющий на общую положительную оценку диссертации:

В вашем исследовании были выявлены значительные различия в распространенности проявлений СКВ у больных в России, Казахстане и Киргизии. С чем это по Вашему мнению это связано: с национальными и этническими различиями у наблюдаемых больных или характером лечебной тактики у больных, учитывая значительные различия в частоте применения, дозах и длительности использования глюкокортикостероидов, гидроксихлорохина, циклофосфана, метотрексата, азатиоприна, микофенолата мофетила?

Заключение

Диссертация Асеевой Елены Александровны на тему «Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой», выполненная под руководством, члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук профессора Лиля Александра Михайловича, является законченной научной квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, имеющее значение для развития ревматологии. Диссертация содержит новые научные данные и положения, выдвигаемые для публичной защиты. По актуальности темы, методологическому уровню исследования, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Асеевой Елены Александровны полностью соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 № 1024), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Автор диссертации заслуживает присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология.

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры внутренней медицины №2
Института «Медицинская
академия им. С.И.Георгиевского»
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»

А.В. Петров

13.12.2022 г.

Подпись профессора Петрова А.В. заверяю
Директор Института «Медицинской
академии им. С.И.Георгиевского»
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»,
профессор, д.м.н.



Е.С. Крутиков