

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
д.м.н., профессор А.М. Ли́ла



28 апреля 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой" по первичной экспертизе диссертации «Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой» на соискание степени доктора медицинских наук

Асеевой Елены Александровны

Диссертация «Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой» выполнена в лаборатории интенсивных методов терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой".

В период подготовки диссертации соискатель Асеева Елена Александровна работала в Федеральном государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой" в период с 2002 г. — младшим научным сотрудником лаборатории интенсивных методов терапии отдела изучения механизмов и коррекции аутоиммунитета. С 2013 г. — старшим научным сотрудником интенсивных методов терапии клинического отдела, с 2019 г. по 2021 г. - ведущим научным сотрудником интенсивных методов терапии клинического отдела, а с 2021 г. - лаборатории системной красной волчанки отдела системных ревматических заболеваний.

В 1997 г. Асеева Е.А. окончила Московский Медицинский Стоматологический Институт им. Н.А. Семашко по специальности "лечебное дело". В 2002 г. решением диссертационного совета при Научно-исследовательском институте ревматологии РАМН ей была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук. Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Синхронная программная интенсивная терапия больных ревматоидным артритом с высокой активностью и тяжелым течением» (14.00.39).

Научный консультант - д.м.н., профессор Ли́ла Александр Михайлович, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой".

По итогам обсуждения принято следующее заключение

Диссертационная работа Асеевой Елены Александровны «Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у

пациентов с системной красной волчанкой» выполнена по специальности- ревматология и входила в план научно - исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой" (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) в рамках научных тем «Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта, Ренессанс», (регистрационный номер АААА-А18-118022020012-7, УДК 616.72-002.77), «Мультимодальные подходы выбора инновационной терапии системных заболеваний соединительной ткани» (регистрационный номер АААА-А19-119021190145-2, УДК 616.72-002.77) и на основании 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.

Дизайн исследования и используемые методы обследования одобрены Локальным Этическим комитетом при ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2012 г. (протокол № 17 от 06.06.2012), в 2017 г. (протокол №3 от 02.02.2017) и в 2020 г. (протокол № 20 от 17.12. 2020)

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Работа посвящена изучению гетерогенности клинических проявлений, течения, исходов, программ терапии и качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с СКВ в Российской Федерации, Киргизской Республике и Республике Казахстан.

Степень разработанности темы исследования

Системная красная волчанка (СКВ) относится к группе системных аутоиммунных ревматических заболеваний, в основе патогенеза которой лежит гиперпродукция органонеспецифических аутоантител активированными лимфоцитами. Непредсказуемое течение и внезапные обострения, сложный мониторинг и практически всегда персонализированный выбор терапии являются основными характерными чертами СКВ. За последние 50 лет, благодаря прогрессу в области клинической медицины и фармакологии, ранней диагностике СКВ, широкому применению иммунодепрессантов, оптимальных доз глюкокортикоидов (ГК) и генно-инженерных биологических препаратов значительно улучшилась выживаемость больных СКВ. Вместе с тем, при развитии волчаночного нефрита, поражении центральной нервной системы (ЦНС), 10-и летняя выживаемость не превышает 92%, а 20-и летняя 70%. В этой связи все большее внимание уделяется вопросам гетерогенности СКВ, которая включает в себя не только само наличие различных клинико-иммунологических фенотипов заболевания, но и их изменчивость в пределах рас, этнических групп, различных социально-экономических условий жизни пациентов. Клиническая гетерогенность СКВ обусловлена развитием аутовоспалительных процессов практически во всех органах и тканях организма: кожи, почек, суставов, костном мозге, различных отделах нервной системы. Существенное значение для персонализированной терапии и мониторинга пациентов с СКВ имеет выделение клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) заболевания. В данном случае клинико-иммунологический вариант (фенотип) определяется как совокупность характеристик, которые по отдельности или в сочетании позволяют выделить различия между больными СКВ на основании клинических, лабораторных и иммунологических параметров, вариантов дебюта и течения заболевания, ответа на ту или иную терапию и прогноза. Особенность доминирования в клинической картине поражения почек, нервной системы, изолированное течение СКВ с поражением только кожи и суставов, сочетание СКВ с синдромом Шегрена и антифосфолипидным синдромом (АФС), а также дебют СКВ в

детском возрасте имеет существенные отличия по течению, клиническим проявлениям, терапии и прогнозу.

Расовая и этническая гетерогенность СКВ заключается в различном течении заболевания у белых, испанцев, азиатов и афроамериканцев. Так у афроамериканцев и азиатов заболевание протекает более драматично с высокой активностью, с развитием быстропрогрессирующего волчаночного нефрита и поражения ЦНС, нередким развитием терминальной почечной недостаточности, с быстрым нарастанием необратимых повреждений органов и высоким индексом повреждения SLICC (ИП SLICC), а течение и нередко исход заболевания предопределяют социально-экономические аспекты, уровень образования, приверженность к лечению и даже этническая дискриминация

Поскольку на сегодняшний день качество жизни, связанное со здоровьем является одной из важных составляющих цели лечения любого пациента, в том числе и пациента с СКВ, то изучение этого показателя у разных этнических групп приобретает все большее значение, а исключение факторов, его ухудшающих (в том числе усталости/утомляемости и развития тревожно-депрессивных состояний), - одной из главных задач

Значительный вклад в изучении гетерогенности СКВ внесли российские ученые за период с 1967 по 2017гг. Ряд работ посвящено отдельным проблемам пациентов с системной красной волчанкой. Иванова М.М. (1984 г.) и И.Е. Тареева (1976 г.) значимую часть жизни посвятили изучению волчаночного нефрита и стали несомненными лидерами в диагностике и лечении этого сложного фенотипа СКВ. Особенности течения СКВ в сочетании с тромбоцитопенией и АФС. выявлены в работе Т.М. Решетняк (1994 г.). Тачмурадова М. Р (1984г.) впервые изучила синдром Рейно и синдром Шегрена у пациентов с СКВ. Во всех этих работах обращает на себя внимание разнообразие клинических проявлений и течения заболевания. Однако не было попыток проведения кластерного анализа данных с классификацией признаков в определенные фенотипы болезни. Вопросы этнической гетерогенности изучались всего в двух работах в 1990 г. У.Р. Расуловым и в 2001г З.С. Алекберовой у таджиков и грузин соответственно по сравнению с русскими. До настоящего времени не было сравнительных исследований, посвященных изучению особенностей СКВ у русских, казахов и киргизов.

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящей работы.

Задачами данного исследования стали: представить сравнительный анализ гетерогенности клинических проявлений и клинических исходов СКВ у пациентов из Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан; изучить структуру и частоту необратимых повреждений органов у больных СКВ; сравнить программы терапии СКВ, применяемые в реальной клинической практике в Российской Федерации, Киргизской Республики и Республике Казахстан; выделить и охарактеризовать клинико-иммунологические варианты (фенотипы) СКВ у пациентов Российской Федерации; проанализировать качество жизни, связанное со здоровьем у пациентов с СКВ из Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан с помощью русскоязычной версии опросника LupusQoL; у пациентов с СКВ из Российской Федерации оценить особенности качества жизни, связанного со здоровьем с помощью опросника SF36 в различных возрастных группах; оценить влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра и усталости/утомляемости на качество жизни, связанное со здоровьем у пациентов с СКВ; разработать основные принципы персонализированного подхода по ведению пациентов с СКВ.

В исследование было включено 1102 пациента с СКВ, соответствующих критериям SLICC 2012 г. (400- из Российской Федерации, 600- из Киргизской Республики, 400- из Республики Казахстан). Обязательным условием включения в исследование были подписание информированного согласия и знание русского языка. Среди 1102 пациентов с СКВ преобладали лица женского пола 1019 человек (92%), преимущественно молодого возраста в среднем $34,6 \pm 11,8$ лет, со средней длительностью заболевания 4 [1;9] года. Соотношение мужчин к женщинам составило 1: 12 человек. Во всех трех странах преобладали пациенты коренной национальности. Среди пациентов РФ преимущество составляли русские- 335 (84%) из 400 включенных в исследование, среди пациентов Киргизской Республики преобладали киргизы - 531 (88%) из 600 человек, среди пациентов Республики Казахстан – казахи 81 (79%) человек из 102. Все пациенты проходили стационарное лечение соответственно в трех клинических центрах: ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, клинике внутренних болезней НАО КазНМУ имени С. Д. Асфедиярова, Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова – в период с 2013 по 2020 гг.

Результаты исследования свидетельствуют о гетерогенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем между пациентами с СКВ европеоидной расы, проживающих на территории Российской Федерации, и пациентов с СКВ монголоидной расы, проживающих на территории Киргизской Республики и Республики Казахстан.

Дебют СКВ у пациентов Российской Федерации достоверно чаще приходился на возраст до 18 лет (25%) и редко на 35–44 года (12%) по сравнению с пациентами Киргизской Республики и Республики Казахстан ($p < 0,0001$). У пациентов Киргизской Республики и Республики Казахстан, по сравнению с Российской Федерацией, достоверно чаще встречался острый вариант дебюта СКВ (по В. А. Насоновой) – в 36% и 50% соответственно ($p < 0,0001$), активность СКВ по SLEDAI 2K была достоверно ($p < 0,0001$) выше, чем у пациентов из Российской Федерации, а среди клинических проявлений заболевания преобладали поражения нервной системы, развитие васкулита, миозита, алопеции, поражения кожи и слизистых оболочек и гематологические нарушения ($p < 0,0001$); частота волчаночного нефрита была сопоставимой во всех трех группах. Более высокая частота необратимых повреждений органов выявлена у пациентов Республики Казахстан и Российской Федерации (90% и 56% соответственно), в то время как у пациентов Киргизской Республики она составляла 19%.) Особенности необратимых повреждений органов у пациентов Киргизии было развитие легочной гипертензии и фиброза легких, сердечно-сосудистых катастроф и хронической почечной недостаточности. Для пациентов из республики Казахстан были характерны: высокая частота рубцовой алопеции, артрита и когнитивных нарушений; из Российской Федерации – развитие катаракты, асептических некрозов, сахарного диабета, ранней аменореи и тромбозов. Индекс повреждения (SLICC > 1 балл) ассоциировался со старшим возрастом пациентов, с большей длительностью заболевания, с числом обострений СКВ, высокими дозами ГК в дебюте заболевания и длительностью терапии ГК ($p < 0,05$). Основными препаратами для лечения пациентов с СКВ в 100% были глюкокортикоиды. В дебюте СКВ более высокие дозы глюкокортикоидов назначались пациентам в Российской Федерации и Киргизской Республике ($p < 0,0001$), а более высокие кумулятивные дозы глюкокортикоидов и циклофосфида применялись у пациентов Российской Федерации ($p < 0,0001$). В Российской Федерации гидроксихлорохин назначался в три раза чаще ($p < 0,0001$), а

использование ГИБП составило 46% (преимущественно по программе государственного дополнительного лекарственного обеспечения) против 2% и 9% в Киргизской Республике и Республике Казахстан соответственно. В результате проведенного кластерного анализа 30 клинических, 4 лабораторных, 12 иммунологических и 10 терапевтических параметров СКВ у 400 обследованных пациентов Российской Федерации были выделены пять клинико-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. При сравнительном исследовании качества жизни, связанного со здоровьем, с использованием опросника LupusQoL у пациентов с СКВ из Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан было отмечено его снижение, особенно значимое по шкалам «Зависимость от других людей», «Усталость», «Планирование» и «Эмоциональное здоровье». У пациентов Киргизской Республики качество жизни, связанное со здоровьем, было крайне низким по всем 8 шкалам по сравнению с пациентами двух других стран ($P < 0,0001$). Установлено, что низкое качество жизни, связанное со здоровьем, (LupusQoL < 20 баллов) ассоциировалось со старшим возрастом пациентов, большей длительностью верификации диагноза СКВ, с высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI 2 K, с количеством НПО (ИП SLICC > 1), и хроническим вариантом дебюта заболевания по В. А. Насоновой. Выявлена взаимосвязь низкого качества жизни, связанного со здоровьем (LupusQoL < 20 баллов) с расстройствами тревожно-депрессивного спектра по шкале HADS, потерей работы, инвалидностью и отсутствием высшего образования. По результатам проведенного исследования качества жизни, связанного со здоровьем, с помощью опросника SF36 в различных возрастных группах пациентов с СКВ в Российской Федерации выявлено к улучшению качества жизни связанного, со здоровьем, по шкале «Жизнеспособность» и его ухудшению по шкалам «Физическое функционирование» и «Общее состояние здоровья», после 45–54 лет ($p < 0,05$) по сравнению с возрастной группой 25–34 года. Выявлена высокая частота расстройств тревожно-депрессивного спектра (58% из 1060), чаще всего в виде тревожной депрессии (HADS-Д ≥ 8 баллов и HADS-T ≥ 8 баллов), тревожного расстройства (HADS-T ≥ 8 баллов), и депрессивного расстройства (HADS-Д ≥ 8 баллов). Наиболее часто эти состояния выявлялись у киргизских пациентов с СКВ – в 73%, наряду с тревожной депрессией которая наблюдалась в 2,5 раза чаще, чем в Российской Федерации и Республике Казахстан ($P < 0,0001$). Тревножно-депрессивные расстройства ассоциировались со старшим возрастом, с более поздним дебютом СКВ ($P = 0,003$; $P = 0,0002$), высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI 2K ($P = 0,01$), с более высокими средними дозами пероральных и в\в глюкокортикоиды ($P = 0,005$; $P = 0,001$). У пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами качество жизни связанное, со здоровьем, было снижено в 1,5–1,7 раза по каждой из 8 шкал опросника LupusQoL ($P < 0,0001$), больше всего по шкалам «Зависимость от других людей», «Эмоциональное здоровье», «Планирование» и «Усталость». По данным опросника FACIT-fatigue, усталость выявлена у 828 из 1061 (79%) пациентов с СКВ. Частота выявления усталости по сравнению с Российской Федерацией была достоверно выше у пациентов Республики Казахстан (96 [94%] против 240 (63%), $p < 0,0001$) и Киргизской Республики (492 (86%) против 240 (63%), $p < 0,0001$). Выраженная (52 [51%] против 80 [21%], $p < 0,001$) и крайне выраженная (31 [30%] против 13 (4%), $p < 0,001$) усталость

достоверно чаще выявлялась среди пациентов Республики Казахстан по сравнению с Российской Федерацией. Выраженная усталость у пациентов с СКВ ассоциировалась с активностью заболевания по индексу SLEDAI 2K, более высокими дозами глюкокортикоидов, принимаемых per os и вводимых внутривенно, уровнем антител к дсДНК и расстройствами тревожно-депрессивного спектра. У пациентов с усталостью качество жизни связанное со здоровьем было значимо снижено по каждой из 8 шкал опросника LupusQoI ($P < 0,0001$), больше всего страдали шкалы «Физическое здоровье», «Боль», «Планирование» и «Эмоциональное здоровье».

Конкретное участие автора в получении научных результатов

По результатам проведенного анализа имеющихся литературных данных о гетерогенности СКВ, автором определены цель и задачи исследования, разработан протокол исследования «Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС)», тематическая карта, подготовлено информированное согласие пациента на участие в исследовании и мини-анкета пациента, сформирована электронная база для хранения, накопления и использования данных на 1102 пациентов с СКВ. В 2015 г. При непосредственном участии автора заключены договора на научное сотрудничество между ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, НАО КазНМУ имени «С.Д. Асфедиярова» и Национальным центром кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова. Автором организовано получение разрешения на использование опросника LupusQoI в Российской Федерации. На клинической базе ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» автор лично участвовал в обследовании пациентов с СКВ, сборе клинико-лабораторных данных, анализе анкет, и опросников по качеству жизни, связанного со здоровьем, а также координировал работу исследователей Киргизской Республики и Республики Казахстан. Полученные результаты были обобщены, проанализированы, обсуждены и сопоставлены с литературными данными, на их основании сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Результаты исследования отражены в научных публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

Научная новизна исследования

Впервые в Российской Федерации на значительном клиническом материале охарактеризована гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с СКВ европеоидной расы, проживающих на территории Российской Федерации, и пациентов с СКВ монголоидной расы, проживающих на территории Киргизской Республики и Республики Казахстан.

Впервые установлены клинические особенности СКВ у пациентов монголоидной расы, проживающих на территории Киргизской Республики и Республики Казахстан, к которым относится острый вариант дебюта заболевания (по В.А.Насоновой), высокая активность, поражение нервной системы, развитие васкулита, миозита, алопеции, поражение кожи и слизистых оболочек и гематологические нарушения.

Впервые в сравнительном исследовании пациентов с СКВ трех стран выявлена высокая частота развития необратимые повреждения органов, преимущественно в Российской Федерации и Республике Казахстан, с различиями по их структуре внутри каждой из стран и определены обуславливающие их факторы.

Изучены различия в программах терапии пациентов с СКВ в Российской Федерации, Киргизской Республике и Республике Казахстан, а также установлено их влияние на развитие необратимых повреждений органов.

У пациентов с СКВ из Российской Федерации впервые выделены пять клинико-иммунологических варианта (фенотипа) 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 до 18 лет.

Установлено, что низкое качество жизни, связанное со здоровьем у пациентов с СКВ ассоциировано со старшим возрастом (после 37 лет), с поздней диагностикой заболевания (от 36 месяцев), высокой активностью по индексу SLEDAI 2K, необратимыми повреждениями органов, потерей работы, инвалидностью и отсутствием высшего образования.

По результатам проведенного скринингового обследования с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) впервые выявлена высокая частота развития расстройств тревожно-депрессивного спектра (у 58% из 1060 обследованных пациентов с СКВ) и установлена их связь с активностью заболевания и низким качеством жизни, связанного со здоровьем.

С помощью опросника FACIT-fatigue на значительном клиническом материале (1061 человек) определена высокая частота (до 79%) развития усталости/утомляемости у пациентов с СКВ и установлена связь данных симптомов с активностью заболевания, низким качеством жизни, связанного со здоровьем и расстройствами тревожно-депрессивного спектра.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установленная гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем пациентов с СКВ европеоидной и монголоидной рас, проживающих на территории России, Киргизии и Казахстана, позволяет оптимизировать подход к ранней диагностике заболевания, персонализированному мониторингу и терапии пациентов с СКВ различных этнических групп.

Проведение мониторинга пациентов с СКВ по стандартам, включающим оценку активности, необратимых повреждений органов и качества жизни, связанного со здоровьем, обеспечит персонализированный подход к лечению.

С целью предотвращения развития необратимых повреждений органов рекомендуется осуществлять выбор дозы глюкокортикоидов и иммуносупрессивных препаратов строго в соответствии с активностью заболевания; при достижении низкой активности или ремиссии необходимо стремиться к снижению дозы или отмене глюкокортикоидов.

При выборе терапии в реальной клинической практике необходимо учитывать клинико-иммунологическому вариант (фенотип) СКВ, что поможет предотвратить обострения заболевания и улучшить отдаленный прогноз.

С целью улучшения прогноза СКВ необходимо своевременно выявлять и устранять факторы, обуславливающие низкое качество жизни, связанное со здоровьем.

Методология и методы исследования

Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные положения и достижения отечественных и зарубежных авторов в области изучения этнической и клинической гетерогенности системной красной волчанки. Результаты международного одномоментного сравнительного исследования базируются на данных комплексного обследования 1102 пациента с СКВ с использованием единых методик оценки активности заболевания (индекс SLEDAI2 K), необратимых повреждений

органов (ИП SLICC), качества жизни, связанного со здоровьем (опросники LupusQol, SF-36v.1, шкала усталости Facit-Fatigue, Госпитальная шкала тревоги/депрессии HADS), лабораторных и инструментальных методов обследования. Проспективное исследование больных в реальной клинической практике на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проводилось в течение 9 лет. Выполнен тщательный анализ лабораторных, инструментальных и клинических показателей активности заболевания, необратимых повреждений органов, изучены различные программы терапии в реальной клинической практике, проведена оценка качества жизни, связанного со здоровьем с обработкой и анализом 1600 опросников.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на III школе ревматологов Киргизской Республики (с. Бает, Иссык-Куль, сентябрь 2014); ежегодных научно-практических конференциях с международным участием - II-VII зимних школах ревматологов Казахстана (г. Алматы, 2015- 2019 гг.), ежегодных научно-практических конференциях с международным участием - II-VI летних школах ревматологов Республики Казахстан (г. Алматы, 2016 г-2021 гг.), на VII съезде ревматологов России (г. Москва, 2017г), III Евразийском конгрессе ревматологов (г. Минск, 2016 г.), IV Евразийском конгрессе ревматологов (г. Москва, 2018 г.), III конгрессе ревматологов Казахстана (г. Алматы, 2020 г.), V Евразийском конгрессе ревматологов (г. Москва, 2020 г.), ежегодных московских областных научно-практических конференциях (Москва, 2018- 2020 гг.), ежегодных научно-практических конференциях им. В.А. Насоновой с международным участием (Москва, 2017- 2021гг), на V юбилейном медицинском конгрессе «Актуальные вопросы врачебной практики» (г. Ялта, 2018 г.), в постерных докладах на ежегодных Европейских конгрессах ревматологов EULAR (Лондон, 2016 г., Мельбурн, 2017 г., Амстердам 2018, Мадрид, 2019 г.), в постерном докладе на 22 конгрессе азиатско-тихоокеанской лиги ассоциаций ревматологов (APLAR, 2020 г.). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании Ученого Совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 10 от 26.04.2022 г.).

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием современных методов исследования. Полученные данные обработаны с помощью статистических программ, где подтвердили свою достоверность. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, аргументированы и логически обоснованы результатами клинических и инструментальных исследований.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях

По материалам диссертации опубликовано 93 печатных работ: монография, 55 научных статей (48 - в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ) и 37 научных тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

Внедрение полученных результатов в практику

Основные результаты данной работы внедрены и используются в учебной и клинической работе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, кафедры ревматологии НАО КазНМУ им. «С.Д. Асфедиярова», в ревматологическом отделении Национального центра кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова МЗ Киргизской Республики. На их основании разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению СКВ,

принятые АРР и утвержденные МЗ РФ в 2016, Минздравом Киргизской Республики в 2017 г., Минздравом Республики Казахстан в 2020г.

Заключение

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации (постановление правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842) в редакции постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г. «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация Асеевой Елены Александровны «Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой» рекомендуется на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.27 - ревматология.

Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой". На заседании присутствовали – 79 человек, в том числе 33 члена из 41, входящих в состав членов Ученого совета.

Результаты голосования: "за" - 33 человека, "против" - нет, "воздержалось" - нет, протокол № 10 от 26 апреля 2022г.

Ученый секретарь
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
к.м.н.



О.А. Никитинская