

**Заключение**  
**членов экспертной комиссии**  
**диссертационного совета Д. 24.1.182.01 при ФГБНУ НИИР им. В.А.**  
**Насоновой по диссертационной работе Асеевой Елены Александровны**  
**«Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества**  
**жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной**  
**волчанкой», представленной на соискание ученой степени доктора**  
**медицинских наук, по специальности 3.1.27 - ревматология**  
**от «19» сентября 2022г.**

Комиссия в составе: доктора медицинских наук Попковой Татьяны Валентиновны, доктора медицинских наук, профессора Ананьевой Лидии Петровны, доктора медицинских наук, профессора Решетняк Татьяны Магомедалиевны, избрана для определения соответствия диссертации Асеевой Е.А. «Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой» требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальности 3.1.27 - ревматология, полноте изложения основных результатов исследования в автореферате диссертации и публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки. На экспертизу представлены рукопись диссертации и автореферата, ксероксы 56 статей и 38 тезисов по теме диссертации соискателя Асеевой Елены Александровны. Изучив представленные материалы, комиссия констатирует, что диссертация на тему «Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой» выполнена в лаборатории интенсивных методов терапии клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии» им. В.А. Насоновой (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А) представлена на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.27 - ревматология. Научный консультант доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Лиля Александр Михайлович, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии» им. В.А. Насоновой.

Комиссия пришла к выводу, что диссертационная работа Асеевой Е.А. посвящена актуальной проблеме: 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.

Системная красная волчанка 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 персонифицированный 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 и генно-инженерных биологических препаратов значительно улучшилась выживаемость больных СКВ. Вместе с тем при развитии волчаночного нефрита, поражении центральной нервной системы, 10-летняя выживаемость не превышает 92%, а 20-летняя – 70%. В этой связи все большее внимание уделяется вопросам гетерогенности СКВ, которая включает в себя не только само наличие различных клинко-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: коже, почках, суставах, костном мозге, различных отделах нервной системы. Существенное значение для персонифицированной терапии и мониторинга пациентов с СКВ имеет выделение клинко-иммунологических вариантов (фенотипов) заболевания. В данном случае клинко-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 имеют 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 быстро прогрессирующего волчаночного нефрита и поражения ЦНС, нередким развитием терминальной почечной недостаточности, с быстрым нарастанием необратимых повреждений органов и высоким индексом повреждения SLICC, а течение и нередко исход заболевания определяют 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.

В диссертационной работе Е.А. Асеевой «Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой» на большом клиническом

материале была 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.

Автором впервые установлены клинические особенности СКВ у пациентов монголоидной расы, выявлена высокая частота развития необратимых повреждений органов с различиями по их структуре в каждой из анализируемых стран и определены обуславливающие их факторы, изучены различия в программах терапии пациентов с СКВ, а также установлено их влияние на развитие необратимых повреждений органов.

В когорте пациентов с СКВ в Российской Федерации впервые были выделены пять клиничко-иммунологических вариантов (фенотипов) заболевания: СКВ с развитием волчаночного нефрита, СКВ с преимущественно внепочечными проявлениями; СКВ в сочетании с антифосфолипидным синдромом, СКВ в сочетании с синдромом Шегрена и СКВ с дебютом в возрасте до 18 лет. Установлено, что низкое качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с СКВ ассоциировано со старшим возрастом (старше 37 лет), поздней диагностикой заболевания (от 36 месяцев), высокой активностью по индексу SLEDAI 2K, наличием необратимых повреждений органов, потерей работы, инвалидностью и отсутствием высшего образования.

Также по результатам проведенного скринингового обследования с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) была выявлена высокая частота развития расстройств тревожно-депрессивного спектра (у 58% из 1060 обследованных пациентов с СКВ), 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

Автор выносит на защиту и обосновывает следующие положения:

1. Проведенное исследование свидетельствует об этнической гетерогенности клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с СКВ в Российской Федерации, Киргизской Республике и Республике Казахстан.

2. Системная красная волчанка у пациентов Киргизской Республики и Республики Казахстан, по сравнению с пациентами из Российской Федерации, характеризуется острым дебютом, более высокой активностью заболевания с преимущественным поражением жизненно-важных органов (нервной системы и почек), развитием васкулита, миозита, алопеции, поражением кожи и слизистых оболочек и гематологическими нарушениями.

3. У пациентов с СКВ в Российской Федерации и Республике Казахстан наблюдается высокая частота развития необратимых повреждений органов (от 56% до 90%), которые различаются по структуре и зависят от этнической

принадлежности пациентов, возраста, длительности заболевания, числа обострений СКВ, а также применения высоких доз глюкокортикоидов в дебюте заболевания ( $p < 0,05$ ).

4. Основным средством лечения СКВ настоящее время остаются глюкокортикоиды; в Российской Федерации применяемые дозы глюкокортикоидов и циклофосфида были достоверно выше по сравнению с Киргизской республикой и Республикой Казахстан, гидроксихлорохин назначался практически в три раза чаще ( $p < 0,0001$ ), а ГИБП применялись у 46% обследованных пациентов (преимущественно по программе государственного дополнительного лекарственного обеспечения).

5. У пациентов из Российской Федерации на основании проведенного кластерного анализа 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, различающиеся по клиническим, лабораторным и иммунологическим параметрам, вариантам дебюта, течения заболевания и ответа на терапию.

6. Установлено, что качество жизни, связанное со здоровьем, было снижено у всех пациентов с СКВ. Низкое качество жизни, связанное со здоровьем, ассоциировано со старшим возрастом пациентов, с поздней диагностикой СКВ, высокой активностью заболевания, с необратимыми повреждениями органов, потерей работы, инвалидностью и отсутствием высшего образования.

7. У значимого числа пациентов с СКВ, в большей степени у монголоидной расы, выявляются усталость и тревожно-депрессивные расстройства (в 79% и в 56% соответственно), ассоциированные с активностью заболевания и значительным снижением качества жизни, связанного со здоровьем.

### **Заключение**

Проведена экспертиза рукописи диссертации и текста автореферата диссертации «Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой», представленной Асеевой Е.А. на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности по специальности 3.1.27 – ревматология. В диссертации и материалах 48 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. в полной мере отражены основные положения исследования. Диссертация может быть представлена к защите на заседании диссертационного совета при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Предлагаем назначить в качестве оппонентов компетентных ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования:

**Аршинова Андрея Владимировича**, доктора медицинских наук, профессора; федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней; г. Ярославль

**Петрова Андрея Владимировича**, доктора медицинских наук, профессора; федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», профессора кафедры внутренней медицины № 2 медицинской академии имени С. И. Георгиевского; г. Симферополь.

**Маслянского Алексея Леонидовича**, доктора медицинских наук, заведующего НИЛ ревматологии и иммунопатологии; федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

**Ведущей организацией:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. В. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Член комиссии

д. м. н. Попкова Т.В.

Член комиссии

профессор, д.м.н.Ананьева Л.П.

Член комиссии

профессор, д.м.н. Решетняк Т.М.

Подписи д.м.н. Попковой Т.В., профессора, д.м.н. Ананьевой Л.П., профессора, д.м.н.Решетняк Т.М. заверяю

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

