

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры  
пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО**

**«Ярославский государственный медицинский университет»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Аршинова Андрея Владимировича**

**на диссертационное исследование Асеевой Елены Александровны  
«ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ТЕЧЕНИЯ, ИС-  
ХОДОВ 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**

### **Актуальность работы.**

Диссертационная работа Е.А. Асеевой посвящена исследованию гетерогенности СКВ. Известно, что СКВ – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител активированными В лимфоцитами с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. Непредсказуемое течение и частые обострения, сложный мониторинг и практически всегда индивидуальный подход к терапии являются основными характерными чертами СКВ. За последние десятилетия, благодаря достижениям клинической медицины и фармакологии, созданию предпосылок к ранней диагностике СКВ, своевременному применению иммунодепрессантов, оптимальных доз глюкокортикоидов (ГК) и генно-инженерных биологических препаратов значительно улучшилась выживаемость больных СКВ. В то же время, при развитии поражения жизненно важных органов, почек, ЦНС, костного мозга, отдаленная выживаемость не превышает 70%. В связи с этим все большее внимание уделяется вопросам гетерогенности СКВ, которая не ограничивается наличием различных

клинико-иммунологических фенотипов заболевания, но и их изменчивостью в пределах рас, этнических групп, различных социально-экономических условий жизни пациентов.

Фенотипическая гетерогенность СКВ имеет существенное значение для прогнозирования течения, прогноза и выбора терапии. Известно, что расовая и этническая гетерогенность СКВ имеет существенное значение в течении, формировании клинических фенотипов заболевания у представителей различных этносов. Так у афроамериканцев и азиатов заболевание протекает более драматично с высокой активностью, с развитием быстро прогрессирующего поражения почек, более частым и тяжелым поражением ЦНС, с быстрым нарастанием необратимых повреждений органов и высоким индексом повреждения SLICC. Еще одним важным аспектом гетерогенности СКВ является качество жизни, связанное со здоровьем, составляющих цели лечения пациента с СКВ. Изучение этого показателя у разных этнических групп больных СКВ приобретает все большее значение, а исключение факторов, его ухудшающих (в том числе усталости/утомляемости и развития тревожно-депрессивных состояний), - одной из главных задач.

Таким образом, 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.

### **Задачи исследования**

В задачи исследования автор включает такие безусловно важные аспекты как сравнительный анализ гетерогенности клинических проявлений и клинических исходов СКВ у пациентов из Российской Федерации, Киргизской Республики и Республики Казахстан, изучение структуры и частоту необратимых повреждений органов у больных СКВ, программы терапии СКВ, применяемые в реальной клинической практике в России, Киргизии, и Казахстане, особенностей клинико-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ, анализ качества

жизни, связанного со здоровьем у пациентов с СКВ в когортах трех стран с помощью русскоязычной версии опросника LupusQoL и SF36 в различных возрастных группах, влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра и усталости/утомляемости на качество жизни и разработать рекомендации к персонализированному подходу по ведению пациентов с СКВ в зависимости от фенотипа и этнической принадлежности пациента. Следует отметить, что работа Е.А. Асеевой является фактически первым и единственным за многие годы многосторонним исследованием проблемы гетерогенности СКВ.

### **Научная новизна**

Научная новизна диссертационной работы Е.А. Асеевой не вызывает сомнений и заключается непосредственно в идеологии исследования:

Впервые в Российской Федерации на значительном клиническом материале охарактеризована этническая 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 Киргизии и Казахстана. Впервые в Российской Федерации по результатам обследования 400 пациентов с последующим проведением кластерного анализа с высокой степенью доказательности 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, а также ответа на ту или иную терапию и прогнозом. Впервые на большом клиническом материале установлено, что низкое качество жизни, связанное со здоровьем пациентов с СКВ ассоциировано с возрастом пациентов, поздней диагностикой СКВ, высокой активностью заболевания, с количеством необратимых повреждений органов (ИП SLICC>1), 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 (58% из 1060) у пациентов с СКВ и установлена связь с активностью заболевания, низким качеством жизни, связанного со здоровьем. На значительном материале (1061 человек) по данным опросника FACIT-fatigue определена высокая частота (до 79%) развития усталости\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**

По результатам проведенной работы выявлена гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем пациентов с СКВ европеоидной расы, проживающих на территории Российской Федерации, и пациентов с СКВ монголоидной расы, проживающих на территории Киргизии и Казахстана, что позволит оптимизировать подход к ранней диагностике заболевания, персонафицированному мониторингу и терапии пациентов с СКВ различных этнических групп. Выявленная высокая частота повреждений органов во всех трех странах позволяет рекомендовать выбор дозы глюкокортикоидов и цитостатиков строго в соответствии с активностью, а при наличии показаний - генно-инженерные биологические препараты.

Исследование показало, что персонафицированная терапия должна учитывать принадлежность пациента к определенному клинико-иммунологическому варианту (фенотипу) заболевания, что поможет предотвратить обострения заболевания и улучшить отдаленный прогноз. Доказанная необходимость своевременного выявления и устранения факторов, обуславливающих низкое качество жизни, связанного со здоровьем, позволит не только улучшить прогноз и психоэмоциональное состояние пациента, но и его социальную адаптацию.

### **Объем и структура диссертации**

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

### **Обзор литературы.**

В литературном обзоре автор анализирует современные данные о наиболее актуальных проблемах СКВ - распространенности и медико-социальной значимости, подчеркивая достаточно высокую распространенность этого заболевания как в мире, так и в РФ. Далее автор подробно описывает и анализирует актуальные данные о гетерогенности СКВ. Подробно рассмотрены литературные данные о половом диморфизме, наряду с анализом исследований зарубежных авторов подчеркивается значительный вклад отечественных ревматологов в изучение этой проблемы З.С. Алекберовой, М.Ю. Фоломеева и Н.Г. Клюквиной. В связи с целью и задачами настоящего исследования Е.А. Асеева подробно останавливается на особенностях течения СКВ у азиатов. Так, основными причинами смерти у пациентов азиатов были – прогрессирующая почечная недостаточность, поражение ЦНС, легочная патология и инфекции, а частота ремиссии не превышает 1,3%. Подробно рассмотрены и проанализированы данные литературы касающиеся влияния возраста и социально-экономических факторов на течение СКВ. Подробно проанализированы данные, касающиеся таким клинико-иммунологическим вариантам СКВ как волчаночный нефрит, сочетание СКВ с синдромом Шегрена и АФС, особенности течения СКВ с дебютом в детском возрасте и изолированным поражением кожи и суставов. Автору делает честь описание вклада российских ученых в изучении гетерогенности СКВ за период с 1967 по 2017 гг.

Отдельная глава литературного обзора посвящена исследованиям КЖСЗ у пациентов с СКВ в которой проанализированы данные о методологии изучения КЖСЗ, доказывається особая роль специфического опросника LupusQoL в применении к пациентам с СКВ. Рассмотрены вопросы влияния пола и возраст-

та, развития повреждений органов, терапии и зависимость КЖСЗ от этнической принадлежности и социально экономических факторов у пациентов с СКВ. Дается оценка данным о взаимосвязи расстройств тревожно-депрессивного спектра и качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с СКВ. Литературный обзор написан хорошим литературным русским языком, легко и с интересом читается. Анализируемые печатные работы в подавляющем большинстве случаев опубликованы не позднее 2018 г. В целом анализ литературных данных подчеркивает актуальность выбранной Е.А. Асеевой темы диссертации.

### **Материал и методы исследования**

Работа выполнена в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в соответствии с зарегистрированным научными темами и договорами 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). Все пациенты проходили стационарное обследование и лечение соответственно в трех национальных клинических центрах в период с 2013 по 2020 гг. и включались в исследование при условии соответствия критериям включения и отсутствии критериев исключения. С целью получения достоверных данных с последующей статистической обработкой во всех центрах применялись стандартизованные методы диагностики, обследования и мониторинга пациентов с СКВ, включенных в исследование. Так же как в РФ, так и в Республике Казахстан и Киргизской Республике впервые была одновременно использована электронная база данных SILVER BLIPS, позволяющая в режиме on-line вводить параметры каждого включенного пациента, обрабатывать и анализировать полученные результаты. Использование этой базы данных в значительной степени позволило избежать ошибок и максимально объективизировать полученные результаты. Оценка КЖСЗ проводилась с использованием

наиболее оптимального специфического опросника LupusQoI, русскоязычная версия которого была валидирована автором. Несомненным достоинством данной работы является выбор дизайна исследования. Так одним из наиболее объективных методов изучения СКВ являются когортные исследования или регистры, существенное преимущество которых - независимость от конечного результата как исследователей, так и испытуемых, а также возможность получения данных о заболевании в реальной клинической практике.

### **Собственные данные**

Полученные автором данные свидетельствуют о том, что пациенты с СКВ в РФ имели достоверно большую продолжительность СКВ ( $p < 0.0001$ ) по сравнению с Киргизской Республикой и ( $p < 0.01$ ) Республикой Казахстан, с увеличением частоты ВН в течение болезни. У пациентов Киргизской Республики и Республики Казахстан по сравнению с Российской Федерацией достоверно чаще встречался острый вариант дебюта СКВ (по В.А. Насоновой), 36% и 50% соответственно ( $p < 0,0001$ ). Частота поражения ЦНС в азиатских когортах Киргизии и Казахстане была достоверно выше, чем в когорте РФ ( $P < 0.0001$ ). Отмечено большее вовлечение жизненно-важных органов у киргизских пациентов – поражение ЦНС – у 33%, васкулит - у 27 %, ВН - в 41%, высокая лихорадка 46%. Поражение кожи и слизистых оболочек, серозиты наблюдалось также достаточно часто (в 66% и 49% случаев соответственно). Полученные автором данные о более тяжелом течении СКВ у азиатов находят свое подтверждение в зарубежных исследованиях. По сравнению с пациентами Российской когорты, у пациентов Киргизии и Казахстана было выявлено достоверно большее число больных с гематологическими нарушениями, в частности с тромбоцитопенией (приблизительно в 5 раз больше). Полученные автором данные о высокой частоте тромбоцитопении у азиатских пациентов с СКВ подтверждаются данными нескольких зарубежных исследований. 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 Рес-

публике Казахстан они наблюдались практически у всех (в 90% случаев), а у русских пациентов НПО встречались в 3 раза чаще чем в Киргизской Республике (в 56% случаев), но практически в 1.5 раза реже, чем в республике Казахстан. Полученные данные выявили четкую взаимосвязь более агрессивного течения СКВ у пациентов Киргизской Республики по сравнению с пациентами РФ и Республикой Казахстан, с быстрым развитием тяжелых НПО, в частности поражения почек и ЦНС. Клиническая гетерогенность СКВ в различных этнических группах заключалась так же в особенностях необратимых повреждений органов, так у пациентов Киргизии было характерно 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, больным из Российской Федерации - катаракта, асептические некрозы, сахарный диабет, ранняя аменорея и тромбозы. В работе Е.А. Асеевой было установлено, что индекс повреждения (SLICC >1 балла) достоверно ассоциировался со старшим возрастом пациентов, большей длительностью заболевания, с числом обострений СКВ, с длительностью терапии ГК и высокими дозами ГК в дебюте заболевания ( $p < 0,05$ ).

В своей работе автор впервые в РФ для выделения различных клинико-иммунологических групп СКВ (фенотипов) использовал математический метод кластерного анализа с построением дендрограммы, в результате у 400 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 ( $P < 0,0001$ ). Автором установлено, что низкое качество жизни, связанное со здоровьем, (LupusQol < 20 баллов) ассоциируется со старшим возрастом пациентов, большей длительностью верификации диагноза СКВ, с высокой активностью заболевания, с количеством НПО (ИП SLICC > 1), с хроническим вариантом дебюта заболевания. 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.

Большой раздел главы собственных результатов посвящен расстройствам тревожно-депрессивного спектра у пациентов с СКВ РФ, Киргизии и Казахстана. Была выявлена высокая частота этого вида расстройств (58% из 1060 пациентов), чаще всего в виде тревожной депрессии, тревожного расстройства, и депрессивного расстройства. Наиболее часто эти состояния выявлялись у киргизских пациентов с СКВ – 73%, наряду с тревожной депрессией, которая была в 2,5 раза чаще, чем в Российской Федерации и Республике Казахстан ( $P < 0,0001$ ). Тревножно-депрессивные расстройства достоверно 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 глюкокортикоидов ( $P = 0,005$ ;  $P = 0,001$ ). У пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами качество жизни связанное, со здоровьем, было значимо снижено в 1,5-1,7 раз по каждой из 8 шкал опросника LupusQol ( $P < 0,0001$ ). Анализируя частоту усталости по данным опросника FACIT-fatigue, она была выявлена у 828 из 1061 (79%) пациентов с СКВ. Частота выявления усталости по сравнению с Российской Федерацией была достоверно выше у пациентов Республики Казахстан и Киргизской Рес-

публики. Выраженная и крайне выраженная усталость достоверно чаще выявлялась среди пациентов Республики Казахстан по сравнению с Российской Федерацией. Выраженная усталость 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, и 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.

В процессе ознакомления с работой Е.А.Асеевой возник ряд вопросов, влияющих на общее впечатление от работы:

1. У 19 (5%) человек из группы без АФС выявлялись тромбозы значительно реже, и у половины из них они были связаны с наследственными тромбофилиями. Какие именно тромбофилии были диагностированы?
2. Все больные с СКВ с АФС в 100% получали антикоагулянты, в то время как пациентам 2-й группы они назначались по мере необходимости. Какие антикоагулянты назначались (варфарин, НОАК)?
3. Какой поддерживался целевой уровень МНО при применении варфарина?

### **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 профессо-

ра 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

профессор кафедры пропедевтики  
внутренних болезней ФГБОУ ВО  
«Ярославский государственный  
медицинский университет» Минздрава  
Российской Федерации, д. м. н., профессор



А.В. Аршинов

12.12.2022 г.

Подпись А.В. Аршинова заверяю:  
Ученый секретарь совета ФГБОУ ВО ЯГМУ  
Минздрава России, д.м.н., профессор



И.М. Мельникова

Адрес автора отзыва: Российская Федерация, 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д.5, кафедра пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тел.:+7 (910) 972 17 10, Адрес электронной почты: a\_arshinov@mail.ru