

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего научно-исследовательской лабораторией ревматологии и иммунопатологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Маслянского Алексея Леонидовича 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 актуальной проблеме: исследование гетерогенности системной красной волчанки (СКВ). СКВ, являясь классическим примером аутоиммунного ревматического заболевания, демонстрирует высокую степень разнообразия клинических проявлений, иммунологических особенностей, вариантов течения и исходов. Несомненный вклад в гетерогенность СКВ приносят этническая принадлежность пациентов, пол, возраст и качество жизни, связанное со здоровьем. Исследование гетерогенности СКВ на современном этапе имеет существенное значение в прогнозировании течения, мониторинга, исхода и выбора персонализированной терапии.

Несомненным достоинством работы Е.А. Асеевой является дизайн исследования – многоцентровое международное изучение когорт пациентов с СКВ, принадлежащих к различным этносам, выполненное в реальной клинической практике. Важно отметить, что исследование проводилось в трех ведущих ревматологических центрах СНГ с участием высококвалифицированных специалистов имеющих большой опыт в изучении СКВ. Предложенный автором метод сбора и обработки данных заслуживает высокой оценки, так во всех трех центрах использовались современные методы клинико-лабораторного и инструментального

обследования пациентов с последующим внесением в международную базу данных SILVER BLIPS, что позволило избежать возможных ошибок получить результаты с высокой степенью достоверности.

Цель диссертационной работы Е.А. Асеевой - изучить гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов, программ терапии и качества жизни, связанного со здоровьем у пациентов с СКВ в Российской Федерации, Киргизской Республике и Республике Казахстан, сформулирована корректно и ее актуальность не вызывает сомнения. В задачи исследования входят сравнительный анализ гетерогенности клинических проявлений и клинических исходов СКВ у пациентов трех стран, изучение структуры и частоты необратимых органических повреждений, сравнение программ терапии применяемых в реальной клинической практике, характеристика клинко-иммунологических вариантов (фенотипов) СКВ у пациентов Российской Федерации, анализ качества жизни, связанного со здоровьем с помощью русскоязычной версии опросника LupusQol и SF36 в различных возрастных группах, а также оценка влияния расстройств тревожно-депрессивного спектра и усталости/утомляемости на качество жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с СКВ.

В работе представлены социально-демографические особенности, гетерогенность клинко-иммунологических проявлений, программ терапии и КЖСЗ 1102 пациентов с СКВ трех стран: РФ (400 пациентов), Киргизской Республики (600 пациентов) и Республики Казахстан (102 пациента). Материал исследования является вполне достаточным для последующего анализа.

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена в классическом стиле, изложена на 278 страницах машинописного текста, состоит из введения, глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы,

включающего 58 отечественных и 412 зарубежных источника, - приложений. Материал диссертации проиллюстрирован 65 таблицами и 34 рисунками.

Обзор литературы. Литературный обзор основан на анализе данных более 400 работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению проблем СКВ. Значительная часть литературного обзора посвящена анализу работ, посвященных различным аспектам клинической и иммунологической гетерогенности СКВ. Автор подробно описывает результаты работ зарубежных исследователей по изучению особенностей течения, клинической картины и исходов у пациентов с СКВ, принадлежащих к азиатским этносам. Глубокий анализ этих работ позволяет автору сделать заключение о более тяжелом течении СКВ у представителей монголоидной расы, с преобладанием в клинической картине острого течения, более частого поражения почек, ЦНС и васкулита, по сравнению с европеоидами. Большое внимание Е.А. Асеева уделяет анализу литературных данных, посвященных клинико-иммунологической гетерогенности СКВ с формированием фенотипов болезни. На основании полученных отечественными и зарубежными исследователями данных доказывается необходимость выделения таких фенотипов СКВ как волчаночный нефрит, сочетание СКВ с синдромами Шегрена и АФС, СКВ с дебютом в детском возрасте. Анализируя исследования по проблеме качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), подчеркивается особая роль этого показателя, как одного из главных составляющих цели терапии СКВ. Автор подробно останавливается на данных литературы, посвященных влиянию на КЖСЗ пола, возраста, развитие повреждений органов, видов терапии, этнической принадлежности и социально экономических факторов, тревожно-депрессивных расстройств и усталость у пациентов с СКВ. Литературный обзор написан хорошим литературным языком. В целом, проведенный Е.А. Асеевой анализ литературных данных подчеркивает актуальность и своевременность выбранной темы диссертации.

Материал и методы исследования. Клинический материал работы представлен 1102 пациентами с СКВ проживающих в РФ, Киргизии и Казахстане. Согласно условиям исследования, все пациенты проходили стационарное обследование в трех ведущих ревматологических центрах этих стран. Все пациенты обследовались по единому протоколу, включавшему применение современных индексов оценки активности (SLEDAI 2K), повреждения органов (ИП SLICC), КЖСЗ (LupusQol), депрессии (HADS), усталости (FACIT-fatigue), клинические, лабораторные показатели и данные инструментальных исследований инкорпорировались исследователями всех трех центров в единую электронную базу SILVER BLIPS. Достаточный объем клинического материала, единый протокол исследования, высокая квалификация команды исследователей позволяют автору получить результаты с высокой степенью достоверности. Отдельно хотелось бы отметить качество статистической обработки материала, адекватность использованных автором методов многомерного статистического анализа.

Результаты

В результате проведенного исследования в работе Е.А. Асеевой было установлено существенное различие как 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. В частности установлено, что дебют СКВ у пациентов Российской Федерации достоверно чаще приходился на возраст до 18 лет, в азиатских когортах достоверно чаще встречался острый вариант дебюта СКВ, а активность СКВ, оцененная с помощью индекса SLEDAI 2K была достоверно ($p < 0,0001$) выше, чем у пациентов из Российской Федерации. Среди клинических проявлений у пациентов из Киргизии и Казахстана преобладали поражения нервной системы, развитие васкулита, миозита, алопеции, поражения кожи и

слизистых оболочек и гематологические нарушения. Тщательный анализ частоты и характера необратимых повреждений органов, позволил автору установить более высокую частоту НПО у российских и казахских пациентов, в тоже время в Киргизии у пациентов с СКВ выявлены наиболее тяжелые НПО, такие как почечная недостаточность, легочная гипертензия и сердечно-сосудистые катастрофы. Выявлены существенные различия в КЖСЗ между пациентами РФ и азиатских республик. Установлена взаимосвязь низкого КЖСЗ (LupusQoI < 20 баллов) с расстройствами тревожно-депрессивного спектра по шкале HADS, потерей работы, инвалидностью и отсутствием высшего образования. Впервые в отечественной ревматологии автором проведен кластерный анализ, включавший 30 клинических, 4 лабораторных, 12 иммунологических и 10 терапевтических параметров СКВ у 400 обследованных пациентов Российской Федерации в результате которого 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. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения.

В ходе дискуссии, хотелось бы заслушать ответ автора на следующие вопросы:

1) На основании имеющихся данных (как собственных, так и данных литературы) можно ли предварительно предположить, в какой степени различия между Российской, Казахской и Киргизской когортами пациентов с СКВ обусловлены генетическими, а в какой - экологическими и этносоциальными различиями?

2) Учитывая иммунологическую гетерогенность СКВ, считаете ли Вы оправданным в ходе лабораторного (иммунологического) обследования использовать параллельный, мультипараметрический подход, например базирующийся на технике дот-блота, или же последовательный подход?

3) Когорта больных СКВ, протекавших с вторичным синдромом Шегрена, в целом характеризовалась нетяжелым течением, с низкой частотой развития жизнеугрожающих системных проявлений заболевания. Чем можно объяснить более частое применение циклофосфамид и ритуксимаб содержащих схем терапии среди пациентов данной когорты?

Таким образом, проведенное Е. А. Асеевой одномоментное многоцентровое международное исследование подтвердило актуальность и значимость изучения гетерогенности клинических проявлений, течения, исхода и КЖСЗ у пациентов европеоидов и азиатов, страдающих СКВ, а результаты исследования позволяют персонализировать подход к терапии и мониторингу пациентов 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. Высказанные комментарии носят дискуссионный характер, ни в коей мере не снижают ценность работы и ее общую высоко-положительную оценку.

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 научным руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Лиля Александра Михайловича, является законченной научно - квалификационной работой, в которой, на основании выполненных

автором исследований разработаны новые подходы к диагностике и лечению системной красной волчанки на основе установленной гетерогенности ее клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, совокупность которых можно охарактеризовать как научное достижение, значимое для ревматологии.

По актуальности темы, методологическому уровню исследования, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Асеевой Елены Александровны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в актуальной редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.27 – ревматология.

Заведующий НИЛ
ревматологии и иммунопатологии
ФГБУ «НМИЦ им.В. А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук
15.12.2022 г.

А.Л. Маслянский

Подпись доктор медицинских наук Маслянского Алексея Леонидовича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ
имени В. А. Алмазова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



А.О.Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
тел. 8 (812) 702-37-30, +7 (921) 874 20 24
E-mail: fmrc@almazovcentre.ru , esc_4@mail.ru
Web-сайт: www.almazovcentre.ru