

«Утверждаю»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО НИИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
Д.б.н., профессор РАН, Д.В. Ребриков



« 13 »

12

2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертационной работы
Асеевой Елены Александровны «Гетерогенность клинических проявлений,
течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов
с системной красной волчанкой» представленной к защите на соискание
ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет при
Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно
исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ
НИИР им. В.А. Насоновой)
по специальности 3.1.27 – ревматология**

Актуальность темы исследования

Системная красная волчанка (СКВ) относится к группе системных аутоиммунных ревматических заболеваний, в основе патогенеза которой лежит гиперпродукция органонеспецифических аутоантител активированными лимфоцитами. Основными характерными чертами СКВ являются непредсказуемое течение и внезапные обострения, сложный мониторинг и практически всегда персонифицированный выбор терапии. За последние десятилетия, благодаря

прогрессу в области клинической медицины и фармакологии, совершенствованию ранней диагностики, широкому применению иммунодепрессантов, клинически обоснованных доз глюкокортикоидов (ГК) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно улучшилась выживаемость больных СКВ. Вместе с тем, в случаях тяжелого течения, развитии волчаночного нефрита, поражении центральной нервной системы (ЦНС), костного мозга и легких 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 патогенезом заболевания, в первую очередь развитием аутовоспалительных процессов практически во всех органах и тканях организма: кожи, почек, суставов, костном мозге, различных отделов нервной системы. Существенное значение для выбора мониторинга и персонализированной терапии и прогнозирования исходов у 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 АФС, а также дебют СКВ в детском возрасте имеет существенные отличия по течению, клиническим проявлениям, терапии и прогнозу. Другой, не менее важной проблемой СКВ является расовая и этническая гетерогенность, которая 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 (ВН) и поражения ЦНС, частым развитием терминальной почечной недостаточности, с быстрым нарастанием необратимых повреждений органов и высоким индексом повреждения SLICC (ИП 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. Таким образом, настоящее исследование, посвященное изучению гетерогенности СКВ, представляется актуальным как с научной, так и с практической точки зрения и имеет большое медико-социальное значение.

Научная и практическая значимость результатов

Научная значимость диссертационной работы Асеевой Е.А. заключается в первую очередь в том, что впервые в Российской Федерации на значительном клиническом материале была изучена и 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 Киргизской Республики и Республики Казахстан. Автором было установлено, что дебют СКВ в Российской Федерации наблюдается в более раннем возрасте (до 18 лет), в то время как у пациентов Киргизской Республики и Республики Казахстан первые симптомы заболевания появляются в более старшем возрасте (после 35 лет). В данном исследова-

нии впервые выявлены и охарактеризованы клинические особенности СКВ пациентов монголоидной расы, проживающих на территории Киргизской Республики и Республики Казахстан, заключающиеся в течении с высокой активностью, частым поражением ЦНС, развитием васкулита, миозита, алопеции, поражением кожи и слизистых оболочек и гематологическими нарушениями, а также острым вариантом дебюта заболевания. Впервые в РФ в проведенном 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.

В реальной клинической практике проанализированы программы терапии СКВ, применяемые у пациентов с СКВ в Российской Федерации, Киргизской Республике и Республике Казахстан, а также их влияние на развитие необратимых повреждений органов. Впервые в Российской Федерации по результатам обследования 400 пациентов с последующим проведением кластерного анализа 30 клинических, 4 лабораторных, 12 иммунологических и 10 терапевтических параметров были выделены пять клинико-иммунологических варианта (фенотипа) заболевания, которые являются приоритетными среди европеоидной группы пациентов Российской Федерации: 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 и течения заболевания, а также ответа на ту или иную терапию и прогнозом.

В результате анализа большого клинического материала Е.А. Асеевой было установлено, что низкое качество жизни, связанное со здоровьем пациентов с СКВ ассоциировано со старшим возрастом пациентов (после 37 лет), с поздней диагностикой СКВ (от 36 месяцев), высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI 2K, 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.

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

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов обоснована, прежде всего, дизайном исследования. Терапевтический подход к СКВ в значительной степени затруднен неоднородностью клинических проявлений, расовыми/этническими различиями пациентов, вариантами течения и тяжести, а также ответом на терапию. Проведение когортных исследований СКВ безусловно требует команды подготовленных специалистов, использование современных методов обследования пациентов и статистической обработки результатов. В представленной к защите работе Е.А. Асеевой когортное исследование соответствует дизайну одномоментного многоцентрового международного исследования, целью которого было изучение гетерогенности СКВ на основе клинико-лабораторных проявлений, течения и исходов пациентов различной этнической принадлежности с выделением фенотипов заболевания. В проведенное исследование в международном многоцентровом дизайне были привлечены к работе высококвалифицированные специалисты, имеющие опыт ведения пациентов с СКВ. В данной работе приняли участие сотрудники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насо-

новой, КазНМУ имени «С.Д. Асфедиярова» Республики Казахстан и Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова Киргизской Республики, обладающие многолетним опытом диагностики, лечения и мониторинга больных с СКВ. 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 диагностика, лабораторная и инструментальное обследование пациентов проводилась согласно рекомендациям Treat-to-Target и EULAR. 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. Объективность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации подтверждается также большим клиническим материалом – обследовано 1102 пациента с СКВ, обработка данных проведена с использованием адекватных методов статистического анализа.

Для выявления фенотипов СКВ впервые применен кластерный анализ и факторный анализ. Все результаты исследования подробно иллюстрированы рисунками, что подчеркивает личный вклад автора в реализацию работы. Все выводы диссертации научно обоснованы, полностью соответствуют поставленным задачам и отражают полученные результаты исследования. Диссертационная работа хорошо структурирована, все разделы работы логически связаны между собой, соответствуют задачам исследования и усиливают доказательную базу выводов. Практические рекомендации четко сформулированы, соответствуют потребностям практической медицины и доступны для внедрения в практику. Автореферат полностью отражает содержание диссертации,

представляет всю необходимую информацию, а также основные положения и выводы диссертации.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки

Результаты диссертационной работы Асеевой Елены Александровны «Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой» вносят существенный вклад в развитие ревматологии. В результате систематизации и обобщения полученных результатов автором был сделан вывод о выявленных различиях (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. Выявлена клиническая гетерогенность СКВ у представителей двух этносов представляет существенное значение для выбора метода терапии и мониторинга. Автором установлено, что 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 ($p < 0,0001$). Полученные данные свидетельствуют о необходимости целенаправленного привлечения педиатров-ревматологов в случаях заболевания у детей и подростков с неясной симптоматикой, с целью раннего выявления СКВ. Полученные автором данные свидетельствуют о преобладании у пациентов с СКВ азиатов острого варианта дебюта болезни и более высокой активности СКВ, чем у пациентов РФ 36% и 50% соответственно ($p < 0,0001$), а среди клинических проявлений заболевания преобладало поражение ЦНС, развитие васкулита, миозита, алопеции, поражение кожи и слизистых оболочек и гематологические нарушения ($p < 0,0001$). Данный вывод свидетельствует о необходимости более тщательного подбора дозы глюкокортикоидов (ГК) у пациентов с СКВ РФ, стремясь к

минимизации поддерживающих доз и стремлении к их отмене при достижении ремиссии. Данное положение подтверждается полученными Е.А. Асеевой данными анализа частоты необратимых повреждений органов. Так, высокая частота необратимых повреждений органов выявлена у пациентов Республики Казахстан и Российской Федерации (90% и 56% случаев соответственно), по сравнению с Киргизской Республикой (19% случаев). 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 - катаракта, асептические некрозы, сахарный диабет, ранняя аменорея и тромбозы, а индекс повреждения (SLICC >1 балла) ассоциировался со старшим возрастом пациентов, с большей длительностью заболевания, с числом обострений СКВ, с длительностью терапии ГК и высокими дозами ГК в дебюте заболевания ($p < 0,05$). Необходимость коррекции в сторону уменьшения применяемых доз ГК у пациентов с СКВ в РФ подтверждается полученными Е.А. Асеевой данными о том, что дебюте СКВ более высокие дозы глюкокортикоидов назначались пациентам в Российской Федерации ($p < 0,0001$) и тем что более высокие кумулятивные дозы глюкокортикоидов и циклофосфана также применялись у пациентов Российской Федерации ($p < 0,0001$).

В настоящем исследовании в результате проведенного кластерного анализа 30 клинических, 4 лабораторных, 12 иммунологических и 10 терапевтических параметров СКВ у 400 пациентов Российской Федерации автором 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, ва-

риантам дебюта и течения заболевания, ответа на терапию и прогноза. В данном случае автор для выделения фенотипов СКВ впервые применил математический метод кластерного анализа, ранее не применявшийся в исследовательских работах посвященных СКВ. Полученные данные имеют важное значение для реальной клинической практики: мониторинга, персонализированной терапии и прогнозирования течения и исхода у пациентов с СКВ.

Проведенная валидация русскоязычной версии опросника LupusQoL установила его хорошие психометрические свойства и позволила рекомендовать его для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с СКВ как в Российской Федерации, так и у русскоговорящих пациентов, проживающих на территориях Киргизской Республики и Республики Казахстан, что позволило рекомендовать опросник LupusQoL для оценки качества жизни связанного со здоровьем у пациентов с СКВ, как практике врача ревматолога, так и в научных исследованиях. Автором 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 ($P < 0,0001$), что необходимо учитывать в практическом мониторинге пациента с целью улучшения параметров качества жизни. Выявленная автором высокая частота тревожно-депрессивных расстройств и их ассоциацию 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 ($P = 0,005$; $P = 0,001$), требует привлечения внимания практических ревматологов к этим нарушениям, своевременной коррекции терапии и привлечения, при необходимости специалистов психиатров и клинических психологов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертационной работы Асеевой Елены Александровны «Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой» рекомендовано использовать в работе ревматологических отделений при ведении пациентов с СКВ. В клинической практике пациентам с СКВ на каждом визите к врачу необходимо оценивать активность заболевания по индексу SLEDAI 2K, качество жизни, связанное со здоровьем, по опроснику SF36 или LupusQoL, каждые 6 месяцев - необратимые повреждения органов по индексу повреждения SLICC. Пациентам с СКВ необходимо проводить скрининговое исследование для выявления расстройств тревожно-депрессивного спектра с использованием госпитальной шкалы HADS и своевременно направлять на дообследование и подбор терапии к психоневрологу. В клинической практике при оценке рисков развития быстро прогрессирующего волчаночного нефрита, поражения ЦНС, развития васкулита, тяжелых гематологических нарушений необходимо учитывать этническую принадлежность пациента с целью прогнозирования дальнейшего течения заболевания, мониторинга и проводимой терапии. При развитии клинко-иммунологического варианта СКВ с волчаночным нефритом оценку прогноза заболевания и подбор персонализированной терапии следует проводить с учетом возраста, пола, этнической принадлежности, морфологического класса нефрита и коморбидных заболеваний. С целью раннего выявления клинко-иммунологического варианта (фенотипа) СКВ с АФС всем пациентам с СКВ следует проводить исследование специфических иммунологических тестов и системы гемостаза и рассматривать целесообразность назначения дезагрегантов и/или антикоагулянтов. Всем пациентам с СКВ с жалобами на сухость во рту и/или глазах и/или гиполакримию и/или гипосаливацию, необходимо провести диагностику антител к SS-A/Ro и SS-B/ La, ревматоидного фактора; запланировать осмотр

стоматологом с проведением сиалометрии, сиалографии околоушных слюнных желез пациентов; осмотр офтальмологом с постановкой стимулированного теста Ширмера для исключения\подтверждения клинико-иммунологического варианта СКВ в сочетании с синдромом Шегрена. Помимо внедрения в клиническую практику, результаты исследования целесообразно использовать в процессе обучения студентов на кафедрах ревматологии, терапии, общей врачебной практики высших учебных заведений медицинского профиля, а также на кафедрах повышения квалификации специалистов здравоохранения. В настоящее время результаты работы активно используются ревматологами в клинике и научно-консультативном отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в процессе диагностики, обследования и лечения пациентов с СКВ. Результаты диссертации внедрены в практику, КазНМУ имени «С.Д.Асфендиярова» Республики Казахстан и Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова Киргизской Республики

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Результаты работы доложены и обсуждены на ведущих всероссийских и зарубежных конгрессах, научно-практических конференциях, съездах, где они были представлены в виде устных и постерных докладов. Программа исследования одобрена локальным этическим комитетом при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №32 от 20.12.2018г.). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 03 марта 2020г. По материалам диссертации опубликовано 87 печатных работ: 2 главы в монографии, 46 статей (из них 38 оригинальных), в том числе 43 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, а также 39 тезисов в отечественной и иностранной печати.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Асеевой Елены Александровны «Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой», выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН Лида Александра Михайловича, является законченной научно-квалификационной работой. В ней на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно рассматривать как важное научное достижение современной ревматологии, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие современной медицины.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет. По актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Асеева Е.А. соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, утверждёнными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология.

Диссертация Асеевой Елены Александровны «Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой» и отзыв на нее обсуждены и утверждены на заседании кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова Лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский

национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол №20 от «12» декабря 2022 г.). Диссертация рекомендована к защите по специальности 3.1.27. Ревматология.

Доктор медицинских наук, заведующий факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Клименко Алеся Александровна

«12» декабря 2022 г.



Подлинность подписи д.м.н. Клименко Алеся Александровны заверяю:
Ученый Секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент



Ольга Михайловна Демина

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

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел.: 8 (495) 434-14-22; 8 (495) 434-03-29

e-mail: rsmu@rsmu.ru

Сайт учреждения: www.rsmu.ru