

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета 24.1.182.01  
в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 20.01.2023 г.

Защита диссертации Асеевой Е.А.  
«Гетерогенность клинических проявлений, течения,  
исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов  
с системной красной волчанкой»,

на соискание ученой степени доктора медицинских наук  
по специальности:  
3.1.27. Ревматология

Москва – 2023 г.

## СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета 24.1.182.01 на базе  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт ревматологии» имени В.А. Насоновой  
по защите диссертации Асеевой Елены Александровны на соискание ученой  
степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология  
от 20.01.2023 г., протокол № 3

Председатель Диссертационного совета

д.м.н., профессор, академик РАН

Ученый секретарь диссертационного совета, к.м.н.

*Е.Л. Насонов*

*И.С. Дыдыкина*

Присутствуют на заседании следующие члены Диссертационного совета:

	ФИО	Научная степень	Шифр специальности
1	Насонов Е.Л. – председатель	д.м.н.	3.1.27.
2	Зоткин Е.Г. – заместитель председателя	д.м.н.	3.1.27.
3	Дыдыкина И.С. – ученый секретарь	к.м.н.	3.1.27.
4	Алексеева Л.И.	д.м.н.	3.1.27.
5	Амирджанова В.Н.	д.м.н.	3.1.27.
6	Ананьева Л.П.	д.м.н.	3.1.27.
7	Балабанова Р.М,	д.м.н.	3.1.27.
8	Баранов А.А.	д.м.н.	3.1.27.
9	Белов Б.С.	д.м.н.	3.1.27.
10	Галушко Е.А.	д.м.н.	3.1.27.
11	Гордеев А.В.	д.м.н.	3.1.27.
12	Денисов Л.Н.	д.м.н.	3.1.27.
13	Каратеев Д.Е.	д.м.н.	3.1.27.
14	Коротаева Т.В.	д.м.н.	3.1.27.
15	Лиля А.М.	д.м.н.	3.1.27.
16	Муравьев Ю.В.	д.м.н.	3.1.27.
17	Попкова Т.В.	д.м.н.	3.1.27.
18	Решетняк Т.М.	д.м.н.	3.1.27.
19	Соловьев С.К.	д.м.н.	3.1.27.
20	Чичасова Н.В.	д.м.н.	3.1.27.
21	Эрдес Ш.	д.м.н.	3.1.27.

*Насонов Е.Л.:* В повестке дня совета защита диссертации Асеевой Е.А. на тему:  
«Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой», представленная на

соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.27 «Ревматология».

Диссертация принята к защите 27.09.2022 г., протокол № 12, на заседании диссертационного совета 24.1.182.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 105/нк от 11.04.2012 г.

Научный руководитель – Лиля Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А), заведующий кафедрой ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1).

Официальные оппоненты:

Аршинов Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ( Российская Федерация, 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д.5 )

Петров Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 2 медицинской академии имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Российская Федерация, 295051, Республика Крым, г.Симферополь, бульвар Ленина 5/7).

Маслянский Алексей Леонидович, доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией ревматологии и иммунопатологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Российская Федерация, 197341, г.Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2) дали положительные отзывы на диссертацию.

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

Слово для оглашения документов, имеющих в деле соискателя, предоставляется ученому секретарю совета к.м.н. Дыдыкиной И.С.

*Дыдыкина И.С. (зачитывает официальные данные, содержащиеся в личном деле диссертанта):* Асеева Елена Александровна, 1974 года рождения, в 1997 г. окончила Московский медицинский стоматологический институт им. Н.А. Семашко по специальности "лечебное дело" и поступила в клиническую ординатуру при Институте

ревматологии РАМН. В дальнейшем с 1999 по 2002 гг. проходила обучение в аспирантуре при Институте ревматологии РАМН и в 2002 г. досрочно защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Синхронная программная интенсивная терапия больных ревматоидным артритом с высокой активностью и тяжелым течением». С 2007 г. по настоящее время работает в Институте ревматологии РАМН в должности научного сотрудника, а с 2021 г. - ведущего научного сотрудника лаборатории интенсивных методов терапии. С 2022 г. время является ведущим научным сотрудником лаборатории системной красной волчанки отдела системных ревматических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» в лаборатории системной красной волчанки (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а).

Полный текст кандидатской диссертации был размещён на сайте Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой ([www.rheumatolog.su](http://www.rheumatolog.su)) 27.06.2022 г. Документы и заявление были представлены в диссертационный совет 04.07.2022 г. в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Минобрнауки РФ. Среди основополагающих документов соискатель представил положительный отзыв научного руководителя доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Лиля Александра Михайловича. «Экспертно-аналитический центр РАН» оценил работу на оригинальность, которая составила 93,8 %. Тема диссертации была утверждена 01.12.2020 г. на заседании Ученого Совета (выписка из протокола №17) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А).

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А) 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 результаты проведенного исследования используются в учебной и клинической работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Российская федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А), кафедры ревматологии НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова» (Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Толе Би, 94), в ревматологическом отделении Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова Министерства Здравоохранения Киргизской Республики (Киргизская республика, 720049, г. Бишкек, ул. Тоголоко Молдо,3 ).

Соискатель имеет 93 публикации по теме диссертации, в том числе 48 статей, из которых 44 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов дис-

сертационных исследований. Материалы работы использованы в написании глав в монографии Исаевой, Б. Г. Системная красная волчанка. Диагностические критерии, оценка активности и рекомендации по лечению / Б. Г. Исаева. Е. А. Асеева. – Алматы, 2020. – 98 с. – ISBN 978-601-246-687-4. Соискатель опубликовала 44 научных тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов. Ссылки на опубликованные работы в Российской Федерации и зарубежом достоверны, в них достаточно полно представлены основные результаты диссертационного исследования.

Проверка первичной документации произведена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (акт от 25.04.2022 г.).

На заседании диссертационного совета 05.07.2022 г. (протокол № 6) назначена экспертная комиссия в составе д.м.н. Попковой Т.В., д.м.н., профессора Решетняк Т.М., д.м.н., профессора Ананьевой Л.П. для решения вопроса о соответствии диссертации шифру специальности 3.1.27 Ревматология, искомой степени доктора медицинских наук и полноте изложения материалов диссертации в автореферате и опубликованных работах по теме диссертации. 19.09.2022 г. члены комиссии представили положительное заключение и рекомендовали принять диссертационную работу к защите и назначить в качестве ведущей организации Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Были предложены в качестве оппонентов кандидатуры: Аршинова Андрея Владимировича, доктора медицинских наук, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ( Российская Федерация, 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д.5 ); Петрова Андрея Владимировича, доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренней медицины № 2 медицинской академии имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Российская Федерация, 295051, Республика Крым, г.Симферополь, бульвар Ленина 5/7) и Маслянского Алексея Леонидовича, 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 (Российская Федерация, 197341, г.Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2). Выбор официальных оппонентов и ведущей организации определялся и обосновывался компетентностью в вопросах, изучаемых в диссертационном исследовании, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования.

Согласие оппонентов на работу по оппонированию, подготовке отзывов, на участие в заседании диссертационного совета при защите диссертации и ведущей организации были получены, подтверждены соответствующими документами. На заседании диссертационного совета 27.09.2022 г. протокол № 12 были утверждены оппоненты,

ведущая организация, назначена дата защиты на 20.01.2023 г. Объявление о защите размещено на официальном сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 28.09.2022г. и на сайте ВАК - 29.09.2022 г. Было разрешено распечатать автореферат и разослать его по адресам обязательной рассылки. Автореферат диссертации разослан в период с 11.10.2022 г. по 17.10.202 г. по адресам обязательной рассылки и вручен членам диссертационного совета. Переплетенный экземпляр диссертации передан в библиотеку Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

*Насонов Е.Л.:* Спасибо большое, Ирина Степановна! Пожалуйста, Елена Александровна, 20 минут.

*Асеева Е.А.* излагает основные положения диссертации.

*Насонов Е.Л.:* Спасибо большое, Елена Александровна. Прекрасный доклад, уложились вовремя. Какие вопросы будут к Елене Александровне, пожалуйста. Лев Николаевич Денисов, пожалуйста.

*Денисов Л.Н.:* Елена Александровна мой первый вопрос по национальному составу пациентов трех стран, насколько разнородными были три группы пациентов? Второй вопрос касается необратимых повреждений органов. Вот смотрите, в России - это сахарный диабет, катаракта и ранняя аменорея. Я предполагаю, что это вызвано применением глюкокортикоидов поскольку в нашей стране использовались более высокие дозы, что вы думаете по этому поводу? И третий вопрос, чем обусловлен такой низкий процент применения генно-инженерных биологических препаратов 2% и 9% соответственно в Киргизии и Казахстане? Может быть, это связано с социально-экономическими особенностями трех стран, отсутствием показаний, финансирования? Поясните, пожалуйста.

*Асеева Е.А.:* Глубокоуважаемый Лев Николаевич, следует отметить, что во всех трех странах преобладали пациенты коренной национальности. Касательно национального состава, среди пациентов РФ подавляющее большинство составили русские 84%, среди пациентов Киргизской Республики – киргизы 88%, среди пациентов республики Казахстан-79% казахи. По поводу необратимых повреждений органов. Действительно, в трех странах различалась структура необратимых повреждений органов. Наши пациенты получали достоверно более высокие дозы глюкокортикоидов в дебюте заболевания, у них кумулятивные дозы в/в глюкокортикоидов и циклофосфана за период болезни были выше по сравнению с пациентами двух других стран. Поэтому в Российской Федерации пациенты были «перелечены» и в структуре необратимых повреждений органов преобладали катаракта, сахарный диабет и аменорея. Пациенты Казахстана и Киргизии были «недолечены». У них чаще наблюдалось развитие хронической почечной недостаточности, рубцовой алопеции, тромбозов и артропатии Жаку. Что касается третьего вопроса о частоте назначения генно-инженерной биологической терапии, хотелось бы отметить, что мы проводили оценку социально-экономических особенностей пациентов трех стран. И действительно, наши пациенты достоверно чаще были с высшим образованием, с установленной группой инвалидности. А группа инвалидности для пациента с СКВ — это гарантированное обеспечение государством необходимыми ле-

карственными средствами, в том числе и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). В Киргизии имеются проблемы, как самого лекарственного обеспечения, так и достаточно низкий материальный уровень населения. Так, в начале нашего исследования (10 лет назад) у них не было таблетированного метипреда, его «контрабандой» везли из Казахстана. Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали малоимущие сельские жители, которым трудно приобрести ГИБП за свой счет. В Казахстане, хотя и имеется свой завод по производству ритуксимаба, пациентам материально затруднительно его приобретать самостоятельно.

*Насонов Е.Л.:* Спасибо большое. Пожалуйста, Дмитрий Евгеньевич Каратеев.

*Каратеев Д.Е.:* Елена Александровна, спасибо за интересный доклад. Два вопроса. В той классификации фенотипов, которые вы представили на основании статистического анализа, вы не выделяете, как это раньше часто делали другие исследователи, системную красную волчанку с поражением нервной системы, так называемый люпус-ЦНС. Считаете ли вы такой вариант СКВ в настоящее время не актуальным? Это первый вопрос. И второй вопрос. Все-таки в нашей стране 47% пациентов СКВ получали терапию ГИБП, не с этим ли связаны лучшие исходы и низкая частота необратимых повреждений органов по сравнению с пациентами других стран?

*Асеева Е.А.:* Глубокоуважаемый Дмитрий Евгеньевич, спасибо большое за вопросы. Что касается поражения нервной системы, то у 400 пациентов с СКВ из РФ поражения нервной системы наблюдалось в небольшом проценте случаев (13%). Когда мы оценивали фенотипы СКВ у наших пациентов, то поражения нервной системы, также как и гематологические нарушения равномерно распределились внутри 5 фенотипов заболевания. У нас это первый опыт. Первая заявка на фенотипирование пациентов с СКВ. Конечно, в дальнейшем при накоплении большого количества пациентов, продолжении ведения регистра, возможно, будут выделены и другие клинико-иммунологические варианты заболевания. Что касается второго вопроса по поводу влияния ГИБП на исходы, следует отметить, что в нашей стране чаще использовался ритуксимаб, в то время как белимумаб получали около 10% пациентов. Исследование было одномоментным, мы оценивали состояние пациента и на конкретном визите применение той или иной терапии. В данном случае нельзя сказать, что лучший исход и низкая частота необратимых повреждений органов по сравнению с другими странами обусловлены терапией, скорее всего это генетические различия.

*Насонов Е.Л.:* Спасибо большое. Да, пожалуйста, Людмила Ивановна Алексеева.

*Алексеева Л.И.:* спасибо большое за такой емкий доклад. Елена Александровна, меня интересуют два вопроса. Первый, ваши пациенты с СКВ четко разделялись на фенотипы или были больные, у которых встречались несколько фенотипов? Второй вопрос, сможете ли вы создать определение для таких фенотипов или это дело будущего?

*Асеева Е.А.:* Спасибо большое Людмила Ивановна. В Институте ревматологии накоплен громадный опыт курации пациентов с СКВ, и два наших замечательных отделения (4 и 5 РО) и их сотрудники понимают, что СКВ не настолько гетерогенна, как это кажется на первый взгляд. Все же пациентов с СКВ можно разделить на некие группы или фенотипы по совокупности признаков. Да, конечно, у нас было сочетание

нескольких фенотипов у одного и того же пациента, но все же один выступал приоритетным. Так, если у пациента имеется и волчаночный нефрит и начало заболевания до 18 лет, приоритетным в курации и прогнозе становится именно дебют в детском возрасте. Если имеется поражение почек в сочетании с антифосфолипидным синдромом (АФС), то приоритетным является АФС, поскольку поражение почек может быть обусловлено развитием тромботической микроангиопатии. Если у пациента имеется сочетание с синдромом Шегрена, то в данном случае приоритетным становится поражение слюнных желез и глаз и риски развития лимфом.

*Насонов Е.Л.:* Спасибо большое. Еще есть вопросы? Пожалуйста, Муравьев Юрий Владимирович.

*Муравьев Ю.В.:* Елена Александровна, вы приводите свои результаты на основании одномоментного многоцентрового международного исследования. Это исследование, при котором происходит однократное измерение показателей и с точки зрения доказательной медицины это исследование является ненадежным. Как вы это прокомментируете? Это первый вопрос. Далее вы указываете, что исследование одобрено трижды Локальным Этическим комитетом в 2012, 2017 и 2020 гг. Какова причина трехкратного одобрения этическим комитетом одномоментного исследования, которое проводилось 8 лет? Далее следующий вопрос. Одним из критериев включения и исключения из исследования было знание русского языка на базовом уровне в Казахстане и Киргизии. Присутствует ли сертификат на сдачу русского языка в документах?

*Насонов Е.Л.:* Может по частям. Елена Александровна, вы запомнили?

*Асеева Е.А.* Я записываю.

*Муравьев Ю.В.* я могу вам передать список вопросов, но сначала я их зачитаю.

*Муравьев Ю.В.:* В главе методы обследования, вами написано, что обследование пациентов осуществлялось по единой методике, однако на стр 54 написано, что у пациентов Киргизии и Казахстана обследование на наличие сухого синдрома и АФС не проводилось. Далее вы пишете, что синдром Шегрена был выявлен у 14% пациентов на основании российских критериев 2001 г. Вы ссылаетесь на клинические рекомендации, где В.И.Васильев опубликовал их. Хотелось бы знать первоисточник, где Васильев их опубликовал. Теперь что касается определения характера течения заболевания острое, подострое и хроническое по В.А. Насоновой это есть у всех, что касается определения дальнейшего течения проводилось только в России, почему? И еще, я хотел бы получить несколько уточнений. У вас 7 клинических примеров достаточно подробно изложенных. Но вот пример первый на странице 110 в диагнозе звучит хроническая болезнь почек, почему? И тут в примерах есть течение заболевания только по началу по В.А. Насоновой и нигде не приводится дальнейшее течение. Вот, пожалуйста, я вам передаю список вопросов.

*Асеева Е.А.:* Глубокоуважаемый Юрий Владимирович, спасибо вам огромное за такой интерес и внимание к нашей диссертационной работе и глубокое ее изучение. Мы не считаем, что одномоментное международное многоцентровое исследование является ненадежным способом или методом доказательной медицины, мы считаем совсем иначе, поэтому мы его провели.

*Дыдыкина И.С.:* Елена Александровна, позвольте на вопрос одобрения исследования в ЛЭК отвечу я, поскольку у меня на руках документы, если Евгений Львович не



возражает?

*Насонов Е.Л.:* Пожалуйста, Ирина Степановна

*Дыдыкина И.С.:* В 2012 г 6 июня Этический комитет одобрил документы, которые предполагалось использовать для создания регистра пациентов с СКВ Российской Федерации. В 2017 году к этой работе присоединились две республики СНГ : Киргизия и Казахстан, что потребовало нового одобрения Этического комитета, что и было сделано 2 февраля 2017 г. На заключительном этапе 17 декабря 2020 г в связи с утверждением темы докторской диссертации было получено разрешение на обобщение полученного материала и представление его в виде докторской диссертации.

*Насонов Е.Л.:* Глубокоуважаемая Ирина Степановна, спасибо большое за пояснение.

*Асеева Е.А.:* Следующий вопрос посвящен необходимости знания русского языка на базовом уровне. Действительно, для оценки качества жизни, связанного со здоровьем мы использовали опросники LupusQoL, SF36, HADS, FACIT на русском языке. К моменту начала исследования и до настоящего времени эти опросники не переведены на казахский и киргизский языки. Поэтому основное требование к пациенту было связано с пониманием сути вопросов. Сертификат на знание русского языка у него не требовали. И как вы сами видите у нас не все пациенты оценены по опросникам 1060 и 1061, соответственно при общем числе пациентов 1102.

Следующий вопрос касается использования единых методик для оценки пациентов из трех стран. У всех пациентов оценивалась активность СКВ с использованием индекса SLEDAI2K, необратимые органические повреждения по индексу повреждения SLICC, а также стандартные иммунологические обследования для пациентов с СКВ. Обследование на антифосфолипидный синдром и тем более синдрома Шегрена не организовано в двух других странах, поэтому у нас не было требований к врачам Киргизии и Казахстана на верификацию этих синдромов.

Следующий вопрос касается верификации синдрома Шегрена у наших пациентов. Действительно, синдром Шегрена был диагностирован у 14 % пациентов российской когорты на основании отечественных критериев, которые были опубликованы в клинических рекомендациях в 2001г. профессором В. И. Васильевым. Все включенные пациенты – это больные В.И. Васильева, которым диагноз синдрома Шегрена он сам верифицировал. Хотелось бы подчеркнуть, что в настоящее время у нас нет опубликованных критериев диагноза синдрома, болезни Шегрена. Поэтому это состояние сложно диагностировать. Единственными опубликованными критериями являются те, на которые мы ссылались. Мы очень надеемся, что в ближайшее время нам будут представлены современные российские критерии, которые мы будем использовать для диагностики.

Следующий вопрос. Во всех трех странах использовалась классификация вариантов начала заболевания по В.А. Насоновой острое, подострое и хроническое. Врачи двух других стран не были знакомы с классификацией по М.Petri и в своей реальной клинической практике они ее не используют. Далее, при верификации у пациента с СКВ волчаночного нефрита в диагнозе обязательно указывается степень хронической болезни почек. И последнее, что касается течения заболевания, то традиционно фор-

мулируя диагноз мы указываем течение СКВ по характеру его начала по В.А. Насоновой. Если будет принято решение пересмотреть течение по М.Petri, то мы будем его использовать.

*Насонов Е.Л.:* Спасибо. Наверное, уже обсуждены самые кардинальные вопросы. Спасибо.

*Муравьев Ю.В.:* По фенотипам. Смотрите, вы выставляете диагноз СКВ в сочетании с АФС, при этом вы кодируете как положено М32.1. Почему вы не кодируете АФС. Если это сочетание двух заболеваний почему вы не кодируете оба? И считаете ли вы это сочетанием или коморбидностью?

*Асеева Е.А.:* Глубокоуважаемый Юрий Владимирович. Спасибо большое за ваши вопросы. Когда мы находимся на поликлиническом приеме в институте ревматологии, Светлана Юрьевна не даст соврать, мы кодируем все: и основной диагноз и то, что рассматриваем как сопутствующее. То, что представлено в докторской диссертации, акцентировано на СКВ, а все остальные диагнозы шли после. Мы считаем, что СКВ и АФС, СКВ и синдром Шегрена – это сочетание, а сахарный диабет- это коморбидность или осложнение терапии глюкокортикоидами.

*Насонов Е.Л.:* Думаю, у нас будет еще возможность обсудить. Надо двигаться вперед. Сейчас у нас короткий технический перерыв. Потом мы попросим Александра Михайловича выступить и дать характеристику соискателю.

*Технический перерыв.*

*И.С. Дыдыкина раздает всем членам диссертационного совета проект заключения по диссертации Асеевой Е.А..*

*Насонов Е.Л.:* Александр Михайлович Лила, научный руководитель, профессор. Пожалуйста, Александр Михайлович, вам слово.

*Лила А.М.:* Глубокоуважаемый Евгений Львович, глубокоуважаемая Ирина Степановна, глубокоуважаемые члены диссертационного совета. Мне очень приятно говорить о Елене Александровне, потому что я могу дать ей только позитивные характеристики. Как уже было отмечено, Елена Александровна после окончания медико-стоматологического института окончила ординатуру, а затем и аспирантуру в нашем институте, причем досрочно защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. В последующем она в течение 5 лет работала в медицинском отделе компании Новартис фарма. С моей точки зрения это позволило ей в будущем, когда она уже вернулась в институт, активно участвовать в реализации регистра Арбитр, где Елена Александровна принимала активное участие. В последующем по ее инициативе было начато изучение качества жизни у пациентов с СКВ с использованием общих и специфических опросников. И что было очень важным, так это получение разрешения у авторов опросника LupusQoL на его использование в Российской Федерации. Елена Александровна Асеева- это состоявшийся ученый, клиницист, ревматолог, который очень активно участвует и в научной и в клинической работе нашего института. Достаточно убедительно ее административно-организаторские способности проявились в 2022г, когда мы проводили работу по использованию нового, незарегистрированного препарата. Елена Александровна - это сотрудник, который является не просто ученым, клиницистом, но и педагогом, организатором. В отношении каче-

ства диссертационной работы, судить вам, глубокоуважаемые члены диссертационного совета. Спасибо большое. Официальный положительный отзыв передан в диссертационный совет.

*Насонов Е.Л.:* Спасибо, Александр Михайлович за замечательный отзыв. Мы все с ним согласны. Теперь, пожалуйста, Ирина Степановна.

*Дыдыкина И.С.:* Глубокоуважаемый Евгений Львович, уважаемые члены диссертационного совета, позвольте не останавливаться подробно на тексте заключения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» по первичной экспертизе диссертации, которое было утверждено 28 апреля 2022 г., а само заседание состоялось 26 апреля 2022 г. Практически все присутствующие принимали участие в этом заседании и участвовали в обсуждении диссертационного исследования Е.А. Асеевой. В диссертационный совет представлены рецензии, выступавших и ознакомившихся с этой работой рецензентов. В качестве рецензентов была приглашена Римма Михайловна Балабанова, большой труд в оценку работы вложили Ольга Николаевна Егорова и Лидия Петровна Ананьева. Все рецензенты очень тщательно подошли к анализу работы и в результате было подготовлено заключение с рекомендацией представить данную диссертацию к защите по специальности 3.1.27 «ревматология».

Отзыв ведущей организации подготовлен на кафедре факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, подписан доктором медицинских наук, заведующей кафедрой Клименко Алесей Александровной. Эта кафедра в своем заключении высоко оценила работу и обратила внимание, в первую очередь, на практические результаты исследования. В отзыве подчеркивается полнота изложения и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы в клинической практике. Подчеркивается положение о том, что действительно необходимо обращать внимание в клинической практике при работе с пациентами с СКВ на оценку активности заболевания, оценку качества жизни, связанного со здоровьем, по-возможности, шире использовать существующие опросники, которые предложены и апробированы Еленой Александровной. Обращается внимание на необходимость проведения скринингового исследования на выявление расстройств тревожно-депрессивного спектра с использованием шкал, о которых сегодня говорили, и своевременно направлять пациентов на дополнительное обследование и подбор соответствующей терапии специалистами психоневрологами. Отзыв написан не равнодушными людьми, что и объединяет наш Институт с кафедрой факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова.

В заключении ведущей организации говорится, что 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. Научная значимость диссертационной работы Асеевой Е.А. заключается 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 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 исследовании впервые выявлены и охарактеризованы клинические особенности СКВ пациентов монголоидной расы, проживающих на территории Киргизской Республики и Республики Казахстан, заключающиеся в течении болезни с высокой активностью, частым поражением ЦНС, развитием васкулита, миозита, алопеции, поражением кожи и слизистых оболочек, гематологическими нарушениями, а также острым вариантом дебюта заболевания. Впервые в проведенном сравнительном исследовании пациентов с СКВ трех стран выявлена высокая частота развития необратимых повреждений органов, преимущественно в Российской Федерации и Республике Казахстан, с различиями по структуре внутри каждой из стран и определены обуславливающие их факторы.

Проанализированы программы терапии СКВ, применяемые у пациентов с СКВ в реальной клинической практике 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 вариантов (фенотипов) 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, вариантам дебюта и течению заболевания, а также по ответу на ту или иную терапию и по прогнозу.

Результаты и выводы диссертационной работы Асеевой Е.А. можно расценивать, как значительный вклад в решение задач практического здравоохранения. Полученные данные могут использоваться в практике ревматологов, терапевтов и врачей других специальностей. По актуальности, методологическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Асеевой Елены Александровны «Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой» соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016г. №335, от 02.08.2016г. № 748, от 29.05.2017г. № 650, от 28.08.2017г. № 1024, от 01.10.2018г. № 1168 01, от 20.03.2021 № 426 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.27 «Ревматология».

На автореферат диссертации прислали положительные отзывы ряд коллег. Всего получено 5 отзывов на автореферат:

Оттева Эльвира Николаевна, профессор кафедры терапии и профилактической медицины КГБОУ ДПО ИПКСЗ написала положительный отзыв на автореферат. Из Ташкента от заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1 Ташкентской медицинской академии, доктора медицинских наук, главного ревматолога Мирахмедовой Хилолы Тухтасиновны со словами благодарности. Отзыв на автореферат поступил от профессора, заведующей кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Черных Татьяны Михайловны. Ее работа цитировалась соискателем и говорилось о том, что она внесла большой вклад в изучение СКВ в нашей стране. Князева Лариса Александровна, которой мы отправляли отзыв на доработку в связи с тем, что он был оформлен небрежно, тем не менее она доработала свой отзыв и попросила его опубликовать со словами восхищения работой Елены Александровны. Отзыв на автореферат написал д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО «Ярославский медицинский университет» МЗ РФ Сергей Михайлович Носков. Все отзывы положительные, никаких замечаний и вопросов не содержат.

*Насонов Е.Л.:* Спасибо большое, Ирина Степановна. Теперь мы переходим к выступлению оппонентов. Я хочу с большим удовольствием предоставить слово профессору, доктору медицинских наук, Аршинову Андрею Владимировичу. Пожалуйста, Андрей Владимирович.

*Аршинов А.В.:* Глубокоуважаемый Евгений Львович, глубокоуважаемая Ирина Степановна, глубокоуважаемые члены диссертационного совета. В первую очередь хотелось бы поблагодарить за предоставленную мне возможность выступить официальным оппонентом по работе Елены Александровны Асеевой и сообщить о том, что официальный отзыв передан в диссертационный совет своевременно. Позвольте зачитать отзыв и обратить внимание на то, что диссертационная работа Е.А. Асеевой посвящена исследованию гетерогенности СКВ и является результатом большого многоцентрового международного исследования. Аналогов такового исследования в нашей стране нет (зачитывает отзыв). По мере изучения работы возникло несколько вопросов, а именно:

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 второй группы они назначались по мере необходимости. Какие антикоагулянты назначались (варфарин, НОАК)?

3. Какой поддерживался уровень МНО при применении варфарина?

*Насонов Е.Л.:* Елена Александровна, ответьте, пожалуйста, на вопросы оппонента.

*Асеева Е.А.:* Глубокоуважаемый Андрей Владимирович, спасибо вам большое, что вы с таким вниманием изучили нашу работу и подготовили отзыв официального оппонента.

1 Действительно развитие тромбозов у пациентов с СКВ без АФС было в 5% случаев. У половины из них тромбозы были обусловлены традиционными факторами риска (артериальной гипертензией, избыточной массой тела, варикозным расширением вен нижних конечностей), у 8 пациентов были выявлены наследственные тромбофилии: У 3 мутации

в V факторе Лейдена, у 4 полиморфизм в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, у 1 в гене протромбина 1

2. Мы специально не оценивали частоту применения тех или иных антикоагулянтов у пациентов, включенных в наше исследование, поскольку это не входило в задачи. Однако в реальной клинической практике в нашем учреждении мы традиционно используем чаще таблетированные препараты, такие как варфарин, ривароксабан, апиксабан, дабигатран. Среди инъекционных форм чаще низкомолекулярные гепарины : нодропарин кальция (фраксипарин). Крайне редко-гепарин.

*Аршинов А.В.* : Хорошо, в 2012 г. еще не было этих препаратов и какое обеспечения ими было в Киргизии, например.

*Асеева Е.А.*: Глубокоуважаемый Андрей Владимирович, мы не оценивали частоту антифосфолипидного синдрома ни в Киргизии, ни в Казахстане. Все пациенты, которых мы включали в регистр были пациенты Татьяны Магомедалиевны Решетняк. А терапию, которая она используют- это самая современная терапия на мировом уровне.

3 Мы работаем строго по рекомендациям Ассоциации ревматологов России

- при определенном АФС и первом венозном тромбозе назначается варфарин с целевым значением международного нормализованного отношения в пределах 2-3

- при определенном АФС и артериальными тромбозами варфарин назначается с целевым значением МНО>3 или в комбинации с аспирином МНО 2-3

*Аршинов А.В.*: Спасибо. (зачитывает 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, профессора Лилы Александра Михайловича, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, имеющую 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 «Положения 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, от 01.10.2018г. № 1168 01, от 20.03.2021 № 426), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.27 – ревматология

*Насонов Е.Л.*: Спасибо Андрей Владимирович за исчерпывающий и очень глубокий отзыв. На вопросы Елена Александровна ответила. Сейчас мы подключаемся к Симферополю. Петров Андрей Владимирович, которого мы все уважаем и очень рады, что он с нами, хотя бы виртуально. Он написал заявление и обосновал невозможность своего присутствия на защите и попросил подключить его дистанционно. Что мы и сделали. Лучше, конечно бы, увидеться лично, но это не за горами. Пожалуйста, Андрей Владимирович.

*Петров А.В.:* Спасибо большое Евгений Львович. (зачитывает отзыв)

В процессе ознакомления с диссертационной работой возник вопрос, хотя это уже сегодня и обсуждалось, не влияющий на общую положительную оценку диссертации: В вашем исследовании были выявлены значительные различия в распространенности проявления СКВ у больных в России, Казахстане и Киргизии. С чем это, по вашему мнению, связано: с национальными и этническими различиями у наблюдаемых больных или характером лечебной тактики, учитывая значительные различия в частоте применения, дозах и длительности использования глюкокортикоидов, гидроксихлорохина, циклофосфана, метотрексата, азатиоприна, мофетила микофенолата?

*Насонов Е.Л.:* Елена Александровна, ответьте, пожалуйста, оппоненту.

*Асеева Е.А.:* Глубокоуважаемый Андрей Владимирович. Мы очень рады вас видеть. Хотелось бы поблагодарить вас за возможность изучения нашей работы и предоставления отзыва официального оппонента. Большое вам спасибо. Что касается ответа на ваш вопрос. Полученные нами различия в клинической картине СКВ между пациентами из РФ и двух других стран, несомненно и прежде всего, связаны с гетерогенностью СКВ в различных этнических группах. Наши данные подтвердили уже ранее сложившийся постулат, что СКВ более тяжело протекает у азиатов, испанцев и афроамериканцев. Различия в терапии больше нашли отражение в структуре необратимых поврежденных органов. У нас пациенты «перелечены» глюкокортикоидами – отсюда катаракта и т. д., у азиатов «не долечены» и как следствие хроническая почечная недостаточность, алопеция, поражения легких, артропатия Жаку.

*Петров А.В.:* Спасибо большое Елена Александровна. Уважаемый Евгений Львович, уважаемая Ирина Степановна, 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 профессора Лила Александра Михайловича, является законченной научной квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, имеющую 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 «Положения 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, № 1024, от 01.10.2018г. № 1168 01, от 20.03.2021 № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.27 – ревматология

*Насонов Е.Л.:* Спасибо большое, спасибо, что вы с нами. Вы высоко оценили работу Елены Александровны и в целом работу Института. До встречи. Надеюсь, на продолжение нашей дружбы и сотрудничества в различных формах. Сейчас я с большим удовольствием хочу предоставить слово Маслянскому Алексею Леонидовичу – известному Санкт-Петербургскому ученому.

*Маслянский А.Л.:* Глубокоуважаемые Евгений Львович и Ирина Степановна, уважаемые члены диссертационного совета, коллеги. Прежде всего позвольте поблагодарить за оказанную мне высокую честь принять участие в работе диссертационного совета Института ревматологии. Хочу сказать, что это не только высокая честь, но и большое удовольствие принимать участие в оппонировании диссертации, выходящей из стен Института ревматологии, поскольку это всегда очень качественные работы. Полностью согласен с коллегами, что диссертационная работа Е.А. Асеевой посвящена актуальной проблеме: исследованию 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. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Позвольте зачитать официальный отзыв (зачитывает отзыв)

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 циклофосфида и ритуксимаба среди пациентов данной когорты?

*Насонов Е.Л.:* Елена Александровна, ответьте, пожалуйста, на вопросы оппонента.

*Асеева Е.А.:* Глубокоуважаемый Алексей Леонидович, спасибо большое, что вы



уделили значительное количество времени на оппонирование нашей диссертации и приехали из Санкт Петербурга, и мы очень рады вас видеть.

1. По данным литературы и по нашим собственным данным безусловно основные различия по клиническим проявлениям и исходам между азиатами и европеоидами обусловлены генетическими факторами, которые до настоящего времени до конца не изучены. В то же время экологические и этно-социальные факторы могут иметь влияние на течение заболевания и КЖСЗ пациента с СКВ. Однако, так называемый «испанский парадокс» свидетельствует о лучшей выживаемости азиатско-испанской когорты в связи со значительной поддержкой пациента как родственниками, так и членами диаспоры.

2. На основании результатов проведенного исследования для диагностики первичного пациента с подозрением на СКВ целесообразен мультипараметрический подход с использованием методов НРИФ И ИФА, так как эти методики дают количественную оценку уровня различных антител и АНФ. Поскольку в постановке диагноза СКВ играет роль не только факт наличия антител, но и их уровень, то использование дот блота в данном контексте не обосновано.

3. Действительно, пациенты с СКВ в сочетании с синдромом Шегрена имели более доброкачественное течение заболевания преимущественно с поражением кожи, суставов, лейкопенией. Однако у 90% из них выявлялся паренхиматозный сиалоденит и у 55% сухой кератоконъюнктивит. У 45% больных было сочетанное поражение слюнных желез и глаз. Назначение циклофосфида и ритуксимаба были обусловлены тяжестью именно этих проявлений сухого синдрома и также высоким риском трансформации в лимфому.

*Маслянский А.Л.:* Елена Александровна, спасибо за разъяснения. Я полностью удовлетворен полученными ответами. Перехожу к заключению. Таким образом, проведенное Е. А. Асеевой одномоментное многоцентровое международное исследование подтвердило актуальность и значимость изучения гетерогенности клинических проявлений, течения, исхода и качества жизни связанного со здоровьем у пациентов европеоидов и азиатов, страдающих СКВ, а результаты исследования позволяют персонафицировать 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.

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 профессора Лилы Александра Михайловича, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, имеющую значение для развития современной ревматологии. Диссертация содержит новые научные данные и положения. По актуальности темы, методологическому уровню исследования, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Асеевой Елены Александровны полностью со-

ответствует требованиям п.9 «Положения 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, от 01.10.2018г. № 1168 01, от 20.03.2021 № 426), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.27 – ревматология. Спасибо.

*Насонов Е.Л.:* Глубокоуважаемый Алексей Леонидович, большое спасибо за прекрасный анализ большой, критический и объективный. Сейчас у нас, пожалуйста, небольшая дискуссия. А может и большая будет, как получится. Пожалуйста, кто хотел бы выступить. Вот я вижу сразу несколько рук. Давайте начнем с Татьяны Магомедалиевны, потом - Вера Николаевна, потом- Дмитрий Евгеньевич.

*Решетняк Т.М.:* Уважаемые коллеги! Я считаю, что сегодня в нашем Институте и в диссертационном совете - праздник, потому что защиты по системной красной волчанке по этому тяжелому заболеванию, не так часто бывают. Гордость нашего Института состоит в том, что к работе по такой патологии были привлечены международные исследователи с проведением этнического сравнения популяции РФ из двух республик. Важно то, что Елена Александровна смогла выделить фенотипические особенности системной красной волчанки, которые ранее изучались отдельными фрагментами. Поэтому это замечательно. Работа, хотя и одномоментная, ставит в перспективе много вопросов. Конечно, желательно длительное наблюдение за больными и не в одном центре, а с привлечением других российских центров и созданию такой же когорты больных, наподобие шведской или канадской, где каждый центр вносит свою лепту в исследование больных, а регистр идет один по всей стране в течении многих лет. Поэтому здесь перспективы на будущее определены. Я поддерживаю работу и хочу пожелать Елене Александровне дальнейших успехов.

*Насонов Е.Л.:* Пожалуйста, Вера Николаевна Амирджанова

*Амирджанова В.Н.:* Глубокоуважаемые коллеги. Татьяна Магомедалиевна сказала прямо моими словами, не сговариваясь, и оценила эту работу очень высоко. Я думаю, что в ближайшее время вот такого качества работ, международных, мы не сможем сделать. Это было сделано только благодаря таким высоким организаторским способностям, которые есть у Елены Александровны. Это очень тяжелая работа и она выполнила ее просто с блеском. И еще я хочу сказать, что вот те статистические методы, которыми она выделила, фенотипы СКВ, были представлены очень достойно и очень правильно выбраны, особенно кластерный анализ. И большой раздел в этой диссертации - это изучение качества жизни пациентов СКВ. И нужно сказать, что опросник LupusQoL, который вы валидировали — это еще одна большая диссертация в вашей докторской диссертации, совершенно отдельный, большой кусок работы, очень тяжелой и важной работы. Я вас поздравляю и буду голосовать за присуждения вам степени доктора медицинских наук. Спасибо.

*Насонов Е.Л.:* Спасибо большое. Пожалуйста, Дмитрий Евгеньевич Каратеев.

*Каратеев Д.Е.:* Глубокоуважаемый Евгений Львович, коллеги. Мне бы хотелось заострить внимание на приоритетности этой работы, потому что это серьезный, первый шаг в изучении фенотипических вариантов СКВ на территории бывших республик

СССР. Таких работ не было ранее. Мы знаем про этническую гетерогенность СКВ у жителей Северной Америки, но мы мало что знали, о том, что происходит на территории собственной страны. Эта работа этот вопрос в какой-то степени решила или наметила другие пути рушения. Это очень важно. Эта работа крайне важна в плане пересмотра внутренней классификации СКВ. Классификация СКВ строилась на протяжении десятилетий и мы все используем сейчас классификацию В. А. Насоновой, которая, в свое время была крайне передовой. Возможно, мы имеем дело с определенным патоморфозом. Если меняется картина болезни, то стоит ее по-другому классифицировать. Работа открывает огромное поле, чтобы исследовать в дальнейшем иммунологические и генетические особенности и т.д. Как и любая большая работа, она ставит много вопросов. Вопросы терминологии. Все-таки сочетание это или коморбидность? С моей точки зрения, это проявление болезни. Все эти вопросы открывают перспективы для будущих исследований. Свое выступление, несомненно позитивное, я хочу закончить с призывом ко всем, голосовать за. И со словами А. Блока : « Да, скифы-мы, да, азиаты-мы». Так что ваше исследование относится ко всем нам, в первую очередь к жителям Российской Федерации. Спасибо большое.

*Насонов Е.Л.:* Спасибо. Пожалуйста, Татьяна Валентиновна Попкова.

*Попкова Т.В.:* Вы знаете, очень много очень хорошего сказано. Я тоже хочу поддержать эту работу. Действительно, пациенты с СКВ очень сложны в курации, гетерогенные, разноликие. И выделение фенотипов, которые представила Елена Александровна очень важно. В последнее время мы о значении и роли фенотипов много читаем и говорим, но при различных других заболеваниях. Действительно, терминология эндотипы, субтипы, фенотипы требует дальнейшего уточнения. Но самое главное, Елена Александровна методически очень хорошо спланировала свою работу, хорошо ее представила. Мы только в начале сложного пути по решению задач, которые помогут в дальнейшем индивидуализировать терапию пациентов с СКВ. Поэтому это начало очень интересного дальнейшего плавания в этой области. Я поддерживаю эту работу.

*Насонов Е.Л.:* Спасибо большое, Татьяна Валентиновна. Пожалуйста, Андрей Анатольевич!

*Баранов А.А.:* Уважаемые Евгений Львович и Ирина Степановна, уважаемые члены диссертационного совета. Хотелось бы сразу поддержать данную работу и высказать еще несколько моментов. Во-первых, очень важно вовремя представить данные исследования. В этом году 100 лет со дня рождения В.А. Насоновой, 50 лет со времени публикации книжки по СКВ это уже само значимо подчеркивает актуальность данной проблемы. Колоссальное значение имеет то, как Елена Александровна представила данные, это и многоцентровое, международное исследование, и объем 1102 пациента с СКВ. С другой стороны, это подчеркивает и важность Института ревматологии как федерального научного учреждения по образованию, по методологии, по развитию и решению вопросов, связанных с ревматологией не только в Российской Федерации, но и в рамках стран СНГ. В данном аспекте эта работа выгодно отличается от многих других. В этой связи хотелось бы поздравить коллектив Института ревматологии, Елену Александровну и научного консультанта с такой прекрасной работой. Спасибо.

*Насонов Е.Л.:* Спасибо большое, Андрей Анатольевич. Пожалуйста, Лидия Петровна. А я потом тоже хочу прокомментировать то, что Андрей Анатольевич сказал.

Это очень важно.

*Ананьева Л.П.:* Дорогие коллеги, я тоже очень скажу коротко и мое выступление будет перекликаться со всеми предыдущими выступлениями. Я бы хотела подчеркнуть основные моменты. Прежде всего я поддерживаю эту работу и хочу подчеркнуть ее теоретическую значимость и практическое значение. Здесь все явно и очевидно. Сегодня то, что сделано в Институте - абсолютный приоритет. Потерять это направление будет, наверное, не правильно. Для того, чтобы выполнить эту международную работу, преобраз регистра, использовалась методическая подготовка, которая абсолютно необходима для многоцентровых исследований. Фактически осуществлена валидация основных инструментов для оценки пациента с СКВ. Работа фактически руководилась из Института и как в любой большой работе были незначительные недостатки, на которые указал Юрий Владимирович. И это не недостатки самого автора, а неразработанность проблем, с которыми автор столкнулся. Можно ли было провести в этом случае не одномоментное исследование, наверное, нет. И что касается использования опросников на русском языке. Можно было бы сказать пока не переведете, мы не будем делать эту работу. Тут было принято другое решение, что пойдем на некоторые уступки и осуществим работу. В итоге мы получили великолепного специалиста, который умеет работать и может возглавить, и теоретическое и практическое исследование. Эта работа – огромная и важная подготовительная часть для создания большой программы для будущих работ по СКВ. Мне хотелось бы предложить руководству Института не бросать эту работу, не бросать эту базу данных. А поставить во главе этого направления соискательницу. В заключении я скажу, я поддерживаю эту работу, как одну из замечательных работ, которые нам были представлены. Спасибо.

*Насонов Е.Л.:* Спасибо большое. Я сейчас сделаю обобщающее маленькое заключение. Сегодня действительно большое событие. Случайно или не случайно Елена Александровна защищает свою диссертацию не в 2022, а в 2023 году, в год празднования 100-летнего юбилея со дня рождения В.А. Насоновой. Казалось бы- случайно. Но случайностей не существует. Все на свете или испытание, или наказание, или награда, или предвестие. Исходя из этой формулы Вольтера, мы понимаем, что это так и должно было быть в год столетия со дня рождения Валентины Александровны должна была защищаться эта диссертация, посвященная волчанке. Поэтому все правильно получилось, по крайней мере для истории нашего Института. Второе, это действительно международное сотрудничество. Программа, которая появилась благодаря Елене Александровне и Сергею Константиновичу, и послужила дальнейшему развитию регистра. И если говорить о словах и делах. То вот настоящее дело. Международное сотрудничество трех стран СНГ. И далее, мы с Еленой Александровной очень горячо обсуждали термин фенотип. Вы меня не убедили, что это правильно. Если вы поставили так вопрос, то тогда надо дальше этим заниматься. Нам неплохо бы понять, что такое волчанка вообще. Синдром это или болезнь? От этого зависит дальше рассуждение фенотип или вообще это разные заболевания. Под эту клиническую базу надо подкладывать очень серьезные и серологически, и молекулярно-биологические исследования. Тогда совершенно другими красками заиграет и фармакотерапия. Сегодня выдающееся событие, хорошо, что с него начинается 2023 год, именно в год столетия В.А. Насоновой и 65-летия Института. Я думаю, что мы еще будем неоднократно возвращаться к вашей

работе. Я думаю, Александр Михайлович поддержит необходимость продолжения этих исследований. Работы непочатый край. Мы можем только этим гордиться. Это большое достижение двух отделов, которые занимаются СКВ. Я предлагаю приступить к голосованию. А заключительное слово дадим Е.А. Асеевой после получения результатов. Потому что никаких причин что-то дополнительно обсуждать я не вижу. Согласны?!

Давайте мы выберем счетную комиссию. Предлагается избрать в состав счетной комиссии следующих членов диссертационного совета: д.м.н., профессора Эрдеса Ш.Ф., д.м.н. Коротаеву Т.В. и д.м.н. Амирджанову В.Н.. Есть другие предложения или возражения? Нет! Голосуем. Кто «за», «против», «воздержался»? Состав счетной комиссии утвержден единогласно. Пожалуйста, приступайте к работе.

*Члены диссертационного совета приступили к тайному голосованию.*

*Насонов Е.Л.:* Слово предоставляется председателю счетной комиссии д.м.н. Амирджановой В.Н.

*Амирджанова В.Н.:* Глубокоуважаемый Евгений Львович, глубокоуважаемые члены диссертационного совета, счетная комиссия, избрана диссертационным советом 24.1.182.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» 20 января 2023 г. В состав счетной комиссии вошли д.м.н., профессор Эрдес Ш.Ф., д.м.н. Коротаева Т.В. и д.м.н. Амирджанова В.Н. Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Асеевой Елены Александровны на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 22 человек. Срок полномочия диссертационного совета на период действия номенклатуры специальности научных работников, утвержденный приказом Минобрнауки России от 25 февраля 2009 г. № 59. В состав диссертационного совета дополнительно с правом решающего голоса никто не вводился. Присутствовали на заседании 21 член диссертационного совета, в том числе докторов наук по специальности 3.1.27. Ревматология – 20. Роздано бюллетеней – 21, осталось не роздано – 1. В урне оказалось – 21. Результаты голосования по вопросу о присуждении ученой степени доктора медицинских наук Асеевой Елене Александровне: «за» – 21, «против» – 0, недействительных – 0.

*Насонов Е.Л.:* Мы утверждаем протокол счетной комиссии? Кто «За»? Кто «Против»? Кто воздержался? Принято единогласно.

По проекту заключения есть какие-то замечания? Замечаний нет. Мы утверждаем проект заключения? Кто «За»? Кто «Против»? Кто воздержался? Принято единогласно.

Елена Александровна, мы вас поздравляем! И предоставляем вам возможность выступить с заключительным словом.

Асеева Е.А. благодарит научного консультанта, ученый совет и коллег за внимание и помощь при выполнении работы

Проект заключения принят единогласно в следующей редакции:

Диссертационный совет отмечает, что впервые проведенное в Российской Федерации исследование свидетельствует 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.

- 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 ( $p < 0,0001$ ).

- доказано что 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 SLEDAI2K 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.

- впервые в РФ проведено изучение частоты и спектра необратимых повреждений органов у пациентов с СКВ различных этнических групп и было установлено, что 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.

- установлено, что индекс повреждения (SLICC  $> 1$  балла) ассоциировался со старшим возрастом пациентов, с большей длительностью заболевания, с числом обострений СКВ, с высокими дозами ГК в дебюте заболевания и с длительностью терапии ГК ( $p < 0,05$ ).

- впервые проанализированы терапевтические схемы лечения СКВ в трех странах, доказано, что 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 циклофосфамида 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.

- впервые проведен кластерный анализ 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), раз-

личающиеся 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 установлено 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 ( $p < 0,0001$ ).

- доказано, что низкое качество жизни, связанное со здоровьем, (LupusQoL < 20 баллов) ассоциировалось со старшим возрастом пациентов, с большей длительностью верификации диагноза СКВ, с высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI2K, с количеством НПО (ИП SLICC > 1), с 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 улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, по шкале «Жизнеспособность», и его ухудшение по шкалам «Физическое функционирование» и «Общее состояние здоровья», после 45–54 лет ( $p < 0,05$ ) по сравнению с возрастной группой 25–34 года.

- впервые на большом клиническом материале выявлена высокая частота расстройств тревожно-депрессивного спектра (58% из 1060), чаще всего в виде тревожной депрессии (HADS-D  $\geq$  8 баллов и HADS-T  $\geq$  8 баллов), тревожного расстройства (HADS-T  $\geq$  8 баллов) и депрессивного расстройства (HADS-D  $\geq$  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 ( $p < 0,0001$ ).

- впервые установлено, что тревожно-депрессивные расстройства ассоциировались со старшим возрастом, с более поздним дебютом СКВ ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,0002$ ), с высокой активностью заболевания по индексу SLEDAI2K ( $P = 0,01$ ), 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».

- впервые была проанализирована частота усталости в трех этнических группах, 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.

- установлено, что выраженная усталость у пациентов с СКВ ассоциировалась с активностью заболевания по индексу SLEDAI2K, более высокими дозами глюкокортикоидов, принимаемых per os и вводимых внутривенно, уровнем антител к dsDNA и расстройствами тревожно-депрессивного спектра. У пациентов с усталостью качество жизни, связанное со здоровьем, было значимо снижено по каждой из 8 шкал опросника LupusQoL ( $p < 0,0001$ ), больше всего ухудшились показатели шкал «Физическое здоровье», «Боль», «Планирование» и «Эмоциональное здоровье».

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что работа позволила:

1. Доказать 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, что позволяет оптимизировать подход к ранней диагностике заболевания, персонализированному мониторингу и терапии пациентов с СКВ различных этнических групп.

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

3. 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.

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

5. Установлено, что у подавляющего большинства пациентов с СКВ низкое качество жизни, связанное со здоровьем, доказано, что с целью улучшения прогноза СКВ необходимо своевременно выявлять и устранять факторы, обуславливающие низкое качество жизни, связанное со здоровьем.

6. Выявленная в результате исследования высокая частота тревожно-депрессивных расстройств: тревожной депрессии, тревожного расстройства и депрессивного расстройства и их ассоциация с возрастом, активностью СКВ и высокими дозами ГК требует дополнительного обследования пациентов с участием психиатра и клинического психолога.

Основные научно-практические положения, выдвигаемые в диссертации, используются в учебной и клинической работе ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой», кафедры ревматологии РМАНПО, 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 2020 г.



Применительно к проблематике диссертации результативно и эффективно, то есть с получением обладающих научной новизной данных, использован комплекс стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, современные международные диагностические критерии, современные методы статистической обработки данных, применяемых в медицине.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

-комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования;

-достаточное количество включенных пациентов (n=1102), подробная клиническая характеристика больных, а также использование современных лабораторных, инструментальных методов исследования, международных диагностических критериев, позволяют высоко оценить достоверность полученных результатов;

-результаты исследования и выводы основываются на статистическом анализе, выполненном с использованием современных пакетов программного комплекса Statistica 8.0 for Windows (StatSoft Inc., USA);

- научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными;

-использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

-полученные результаты сопоставлены с результатами других авторов.

Программа исследования Асеевой Е.А. одобрена 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).

Диссертационная работа входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» - «Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта, Ренессанс» (тема № 377), утвержденной Федеральным агентством научных организаций (регистрационный номер 0514-2016-0024), «Мультимодальные подходы выбора инновационной терапии системных заболеваний соединительной ткани» (тема № 395), утвержденной Министерством науки и высшего образования (регистрационный номер 0514-2019-0013). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой» (протокол № 10 от 26.04.2022).

Личный вклад автора состоит в самостоятельном анализе научной литературы, посвященной исследуемой проблеме, определении цели и задач исследования, выбраны оптимальные методы для проведения научной работы, получении и оценке исходных данных. Диссертантом на основе обзора литературы определено существующее состояние проблемы, создан алгоритм проведения исследования, персонафицированный план обследования и лечения пациентов, что нашло отражение в разработке протоколов исследования 1102 больных СКВ, сформированной и использованной электронной базе данных. Была сформулирована цель исследования, определены задачи, выбраны оптимальные методы (одномоментное многоцентровое международное исследование) для проведения научной работы. Диссертантом самостоятельно осуществлялись разработка

протоколов исследования, анализ клинико-лабораторных показателей, результатов инструментального исследования. Полученные результаты диссертационной работы обобщены, проанализированы, обсуждены и сопоставлены с литературными данными, на их основании сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Автор самостоятельно проводила подготовку научных статей для публикации в журналах медицинского профиля и докладов на научные мероприятия по ревматологии. Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов и представлены в виде обсуждения.

Диссертация охватывает основные аспекты поставленной научной задачи и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования. В результате проведенного исследования автором решены все поставленные задачи, что получило отражение в выводах. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы достаточным объемом исследуемого материала, проведением тщательного статистического анализа. Информация, полученная в данном исследовании, может послужить основой для дальнейшего изучения особенностей СКВ, разработки новых терапевтических стратегий с учетом всего спектра гетерогенности проявлений заболевания.

На заседании 20.01.2023 г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Гетерогенность клинических проявлений, течения, исходов и качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016г. №335, от 02.08.2016г. №748, от 29.05.2017г. №650, от 28.08.2017г. №1024, от 01.10.2018г. №1168, от 20.03.2021 № 426 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени. Диссертационный совет принял решение присудить Асеевой Елене Александровне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 3.1.27 «Ревматология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 20 докторов наук по специальности 3.1.27. - Ревматология, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 21, против - нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного  
совета, д.м.н., профессор, академик РАН

Евгений Львович Насонов

Ученый секретарь,  
диссертационного совета, к.м.н.

Ирина Степановна Дыдыкина

20.01.2023

