

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

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного Совета Д.001.018.01
в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой 18.10.2019 г.

Защита диссертации Егоровой О.Н.

«Панникулиты при ревматических заболеваниях: диагностика, течение и
принципы лечебной тактики»,

представленной на соискание ученой степени доктора медицинских
наук по специальностям

14.01.22 – Ревматология;

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

Москва – 2019 г.

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета Д.001.018.01. на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» по защите диссертации Егоровой Ольги Николаевны, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук от 18.10.2019 г., протокол № 26

Председатель диссертационного совета,
академик РАН, профессор, д.м.н.
Ученый секретарь диссертационного совета, к.м.н.

Е.Л. Насонов
И.С. Дыдыкина

Е.Л. Насонов: Утвержденный состав совета 26 человек, присутствует 22, в том числе 17 по специальности 14.01.22 – Ревматология и 5 человек по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни, дополнительно введенные в состав совета для разовой защиты. Присутствуют на заседании следующие члены совета:

	ФИО	Научная степень	Шифр специальности
1	Насонов Е.Л., председатель	д.м.н.	14.01.22
2	Эрдес Ш. заместитель председателя	д.м.н.	14.01.22
3	Дыдыкина И. С., ученый секретарь	к.м.н.	14.01.22
4	Алекберова З.С.	д.м.н.	14.01.22
5	Алексеева Л.И.	д.м.н.	14.01.22
6	Амирджанова В.Н.	д.м.н.	14.01.22
7	Ананьева Л.П.	д.м.н.	14.01.22
8	Балабанова Р.М.	д.м.н.	14.01.22
9	Баранов А.А.	д.м.н.	14.01.22
10	Галушко Е.А.	д.м.н.	14.01.22
11	Гордеев А.В.	д.м.н.	14.01.22
12	Денисов Л.Н.	д.м.н.	14.01.22
13	Жиляев Е.В.	д.м.н.	14.01.22
14	Каратеев Д.Е.	д.м.н.	14.01.22
15	Муравьев Ю.В.	д.м.н.	14.01.22
16	Попкова Т.В.	д.м.н.	14.01.22
17	Соловьев С.К.	д.м.н.	14.01.22
18	Васенова В. Ю.	д.м.н.	14.01.10
19	Львов А.Н.	д.м.н.	14.01.10
20	Пашинян А. Г.	д.м.н.	14.01.10
21	Уджуху В.Ю.	д.м.н.	14.01.10
22	Шарова Н.М.	д.м.н.	14.01.10

В повестке дня совета защита диссертации О.Н.Егоровой на тему «Панникулиты при ревматических заболеваниях: диагностика, течение и принципы лечебной тактики», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.22 – Ревматология и 14.01.10 – Кожные и венерические болезни.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34-А) в лаборатории изучения роли инфекций ревматических заболеваний.

Диссертация принята к защите 29.03.2019 г., протокол № 16, диссертационным советом Д.001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34-А)

Научный консультант: Белов Борис Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское ш., д. 34А).

Официальные оппоненты:

Шилкина Наталия Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Абдулганиева Диана Ильдаровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Потекаев Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии

Департамента здравоохранения города Москвы»; заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заключение подписано Бабаевой Аидой Руфатовной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии, главным внештатным ревматологом Южного Федерального округа; Родиным Алексеем Юрьевичем, доктором медицинских наук, профессором кафедры дерматовенерологии). Утверждено Стаценко М.Е., доктором медицинских наук, профессором, проректором по научной работе.

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

И.С. Дыдыкина: (зачитывает официальные данные, содержащиеся в личном деле диссертанта).

Соискатель Егорова Ольга Николаевна, 1964 года рождения, в 1989 году окончила 1 Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, по специальности «лечебное дело» (119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.). После окончания института зачислена в клиническую ординатуру по специальности «ревматология» в Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А). С 1991 г. по 1994 г. продолжила обучение в очной академической аспирантуре института (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А). В 1994 г. во время обучения в аспирантуре защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «ревматология» на тему «Гаммаферон и реаферон в комплексной терапии системной красной волчанки». С 1994 г. научный сотрудник, с 2009 г по 2018 г — старший научный сотрудник в лаборатории изучения роли инфекций ревматических заболеваний, затем с 01.01.2019 г. по настоящее время, старший научный сотрудник в лаборатории

изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А). С 2015 г. по 2017 г. работала по совместительству в должности заведующей отделом ординатуры и аспирантуры ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. С 2009 г. по настоящее время — ответственный секретарь журнала «Современная ревматология». Представлены подтверждающие документы.

Полный текст диссертации размещен на сайте нашего института 14 февраля 2019 г. Заявление и документы были представлены в диссертационный совет 26 февраля 2019 года с положительным отзывом научного руководителя. Среди основополагающих документов, соискателем представлены; выписка протокола об утверждении темы докторской диссертации по двум специальностям на заседании Ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой от 26 января 2016 года. Исследование проводилось в соответствии с одобрением Этического комитета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 2 от 31 января 2013 г. и протокол № 28 от 13 ноября 2014 г.), 5 актов внедрения в различных учреждениях (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», МГРЦ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» г. Москвы). Акт проверки первичной документации подписан 14 февраля 2019 г председателем экспертной комиссии д.м.н. Т.А. Лисицыной.

Экспертная комиссия из числа членов диссертационного совета была создана 5 марта 2019 г. на заседании диссертационного совета, протокол № 14, в составе д.м.н., профессора С.К. Соловьева, д.м.н., профессора Р.М. Балабановой, д.м.н., профессора З.С. Алекберовой, которые подготовили и представили в совет заключение о соответствии диссертации искомой степени доктора медицинских наук, двум специальностям 14.01.22 – Ревматология и 14.01.10 – Кожные и венерические болезни, полноте изложения материалов диссертации в научной печати. Были предложены кандидатуры оппонентов: Шилкина Наталия Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; Абдулганиева Диана Ильдаровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Потекаев Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»; заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кандидаты в оппоненты и ведущая организация подтвердили свое согласие, оформили сведения о публикациях, которые соответствуют теме диссертации. На заседании диссертационного совета 29 марта 2019 г., протокол № 16, были утверждены оппоненты, ведущая организация и дата защиты 18 октября 2019 г. Объявление на сайте нашего института и на сайте ВАК размещено 24 апреля 2019. Соискателю дано разрешение о передаче автореферата в типографию для печати и последующей рассылке по обязательным адресам и членам диссертационного совета, которая была осуществлена 21 мая 2019 г. В состав диссертационного совета Д.001.018.01 при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.34 А) для проведения разовой защиты введены 5 докторов медицинских наук, членов диссертационного совета Д.208.072.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, г. Москва, улица Островитянова, дом 1). Специальность в совете 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Таким образом, уважаемые коллеги, члены диссертационного совета, гости, у нас выполнены все требования, которые предъявляет ВАК на этапе подготовки к защите диссертации.

Е.Л. Насонов: Спасибо, Ирина Степановна. Слово предоставляется диссертанту. Пожалуйста, Ольга Николаевна, у вас 20 минут. (Егорова О.Н. излагает основные положения диссертации).

Е.Л. Насонов: Спасибо большое, Ольга Николаевна! Переходим к обсуждению. Кто хотел бы задать вопросы? Пожалуйста, Дмитрий Евгеньевич Каратеев.

Д.Е. Каратеев: Спасибо большое за очень интересный доклад! Максимально интересны две точки зрения – это по лечению и исходам, поэтому у меня два вопроса. Вы применяли у 8 пациентов биологические препараты с различными механизмами действиями. Как Вы могли оценить их эффективность и были ли какие-нибудь между ними различия? – это первый вопрос. И, второй вопрос: каковы причины летальных исходов?

О.Н. Егорова: Глубокоуважаемый Дмитрий Евгеньевич! Благодарю Вас за очень интересный вопрос! В нашем исследовании 8 пациентов применяли, как Вы видите (представляет слайд), различные генно-инженерные препараты. Следует отметить, что это были пациенты с III степенью активности, преимущественно с инфильтративной формой. Несмотря, на разные патогенетические воздействия применяемых средств, к сожалению, мы не смогли добиться стойкого терапевтического эффекта. Через 3 - 4 месяца лечения у всех пациентов отмечался феномен «ускользания», с чем это связано, к сожалению, я ответить не могу. В настоящее время продолжают проводить генно-инженерную терапию два пациента — абатацептом и адалимумабом, с положительным эффектом. Я думаю, что это вопрос будущего, когда мы уточним патогенез идиопатического лобулярного панникулита. Второй вопрос о летальности. Эти были с некурабельные пациенты с III степенью активности панникулита. Причины смерти: развитие ДВС-синдрома у 2 пациентов, желудочно-кишечное кровотечение — у 2 и инфаркт миокарда — у 1 больного.

Е.Л. Насонов: Дмитрий Евгеньевич, Вы удовлетворены?

Д.Е. Каратеев: Да, спасибо!

Е.Л. Насонов: Земфира Садуллаевна Алекберова, пожалуйста!

З.С. Алекберова: У меня вопрос по течению беременности у пациентов с панникулитами. Скажите, пожалуйста, были ли какие-нибудь осложнения в период гестации, потребовалось ли кому-нибудь проведение Кесарева сечения? Какие исходы беременности в данной когорте больных?

О.Н. Егорова: Глубокоуважаемая Земфира Садуллаевна! Благодарю Вас за вопрос! Беременность мы наблюдали только у пациентов с септальным панникулитом в виде узловой эритемы. Исходы у этих пациентов были благоприятными, они не отличались от общестатистических показателей здоровых женщин в данный период. Кесарево сечение из 42 пациентов, которые наблюдались в нашей клинике в течение 10 лет, проведено троим больным. Признаки узловой эритемы полностью регрессировали к III триместру гестации.

Е.Л. Насонов: Спасибо, очень интересно! У меня продолжение вопроса, то есть они беременнели на фоне активной узловой эритемы или ее ремиссии? Этот аспект очень интересен! Беременность, как мы знаем, обладает иммуномодулирующим эффектом, по крайней мере, при ревматоидном артрите. Беременность наступала в период завершения узловой эритемы? Как это было? Эти пациенты были с не активной узловой эритемой?

О.Н. Егорова: Глубокоуважаемый Евгений Львович! Благодарю Вас за вопрос! В I триместре беременности в 89% случаев было именно развитие септального панникулита в виде узловой эритемы. Главная задача состояла в правильной диагностике основного заболевания, где септальный панникулит являлся признаком ведущей патологии. При III степени активности процесса назначались малые дозы стероидных препаратов, которые купировали воспалительное проявление.

Е.Л. Насонов: Интересно! Пожалуйста, Лев Николаевич Денисов.

Л.Н. Денисов: У Вас очень большой клинический материал, который представляет интерес. Вы очень хорошо охарактеризовали клинические и морфологические 3 типа — это панникулит при саркоидозе, панникулит постинфекционный и, особенно представляет интерес, так называемый, идиопатический. Все-таки, это какая-то самостоятельная форма? Есть ли четкая связь идиопатического лобулярного панникулита с ревматическими заболеваниями? Теперь в отношении лечения. Меня особенно интересует терапия плаквенилом в течение 2-х месяцев в суточной дозе по 600—800 мг, с

последующим уменьшением дозы и приема его до полугода. Это уникальные случаи, когда больные принимают такие дозы и так длительно. Какие побочные эффекты развивались у больных на больших дозах препарата? Третий вопрос. Почему, когда Вы делали генотипирование выбрали именно эти формы? У Вас описаны 8 больных с идиопатическим лобулярным панникулитом и 50 больных с лобулярным панникулитом. Можно ли делать заключение на таком количестве больных?

О.Н. Егорова: Глубокоуважаемый Лев Николаевич! Благодарю Вас за вопросы! Согласно МКБ X идиопатический лобулярный панникулит относится к группе болезней с системным поражением соединительной ткани. Хотя, возможно, патогенез несколько иной, чем при системной красной волчанке и ревматоидном артрите, так как мы не выявляем аутоантитела при данной патологии. К ревматическим заболеваниям относят такие болезни, как болезнь Бехчета, подагру, поэтому с этой точки зрения, мне кажется, идиопатический лобулярный панникулит можно рассматривать в рамках, аутовоспалительного заболевания, но — это вопрос будущего. Нам предстоит еще много исследовать и понять причину развития этой болезни. Второй вопрос, относительно лечения гидроксихлорахином в дозе 600-800 мг. Эту дозу мы назначали при I степени активности в течение 2-3 месяцев. За этот срок каких-либо побочных эффектов в 90% случаев не выявлялось, за исключением лиц старшего возраста — после 68 лет. На этой дозе они отмечали проблемы сердечно-сосудистой системы, в связи с чем доза препарата уменьшена до терапевтической 400 — 200 мг в сутки. Почему исследовали именно эти гены у данной группы больных? В мировой литературе, к сожалению, нет данных по изучению полиморфизма генов при этой патологии. Учитывая единичные зарубежные публикации об избыточной продукции интерлейкина-2, фактора некроза опухоли и лептина выбраны именно эти гены у данной когорты больных.

Е.Л. Насонов: Диана Сергеевна, пожалуйста!

Д.С. Новикова: Мы не так часто говорим о гидроксихлорахиновой кардиомиопатии — это действительно достаточно серьезная проблема. Описано ее развитие при более высоких дозах с длительностью приема более 7 лет. Однако, встречается и острая кардиотоксичность, в виде преимущественного нарушения проводимости сердца, снижения фракции выброса. Какие у Вас были побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы?

О.Н. Егорова: Глубокоуважаемая Диана Сергеевна! Благодарю Вас за вопрос! У нас отмечались по данным обследования ЭКГ процессы нарушения проводимости, но этих пациентов было не так много.

Е.Л. Насонов: Диана Сергеевна, Вы удовлетворены?

Д.С. Новикова: Да

Е.Л. Насонов: Пожалуйста, Елена Андреевна!

Е.А. Галушко: Уважаемая Ольга Николаевна! У вас огромный клинический материал и десять лет наблюдения. Скажите, пожалуйста, на этапе дифференциально-диагностического поиска встречались ли у Вас пациенты с синдромом «трех П», которые характеризуются наличием лобулярного панникулита. Если встречались такие пациенты, есть ли различия лобулярного панникулита с синдромом «трех П» и идиопатического лобулярного панникулита?

О.Н. Егорова: Благодарю Вас, глубокоуважаемая Елена Андреевна, за очень интересный вопрос! Да, мы наблюдали троих пациентов. Основное различие между синдромом «трех П» и идиопатическим лобулярным панникулитом заключается в выявление повышенных титров амилазы и липазы. Эти признаки мы не встречали у пациентов с идиопатическим лобулярным панникулитом. Клиническая картина этих двух состояний одинакова. Благодарю Вас за вопрос!

Е.Л. Насонов: Спасибо большое! Наши уважаемые коллеги дерматологии выступают отдельно. Очень много было вопросов, у нас будет еще возможность обсудить или даже что-то спросить соискателя.

Сейчас у нас технический перерыв, необходимо вручить членам совета проект заключения.

Теперь, пожалуйста, несколько слов научному консультанту, д.м.н. Борису Сергеевичу Белову.

Б.С. Белов: Глубокоуважаемый Евгений Львович! Глубокоуважаемая Ирина Степановна! Глубокоуважаемые члены диссертационного совета! Глубокоуважаемые коллеги! Руководителю надо оценивать не работу, которую будут оценивать члены диссертационного совета, а диссертанта. Об Ольге Николаевне можно сказать только хорошие слова. Большинство, присутствующих здесь сотрудников института, ее знают, как активного научного сотрудника, ученого-исследователя. Она сумела разработать и включить в

данную проблему достаточное количество сотрудников, в том числе проявила большую активность при вовлечении в данную проблему наших коллег дерматологов. Активно выступает, активно пропагандирует учение о панникулитах, активно консультирует пациентов. Как мы с ней говорили, еще очень много работы. У Ольги Николаевны очень большие планы в отношении разработки разнообразных аспектов панникулитов, которые были представлены. В целом, об Ольге Николаевне можно сказать только самое хорошее (отзыв прилагается).

Е.Л. Насонов: Я полностью присоединяюсь к Вашей характеристике. Сейчас, пожалуйста, Ирина Степановна.

И.С. Дыдыкина: Глубокоуважаемые члены диссертационного совета! Первичная экспертиза проводилась в нашем институте 30 октября 2018 года, мы неоднократно слушали выступления и доклады соискателя. Позвольте мне не детализировать, а сказать, что экспертиза проведена в соответствии с требованиями, которые предъявляются к анализу диссертационных исследований на соискания степени доктора наук. Заключение утверждено директором ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой д.м.н., проф. А.М. Лилой, подписано ученым секретарем Ученого совета д.м.н. В.Н. Амирджановой. В заключении говорится, что диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.22 – Ревматология и 14.01.10 – Кожные и венерические болезни, и рекомендована к настоящей защите. В качестве рецензентов выступали д.м.н. Коротаева Т.В., д.м.н. Салугина С.О., д.м.н. Попкова Т.В., которые дали советы и замечания. Ольга Николаевна очень внимательно отнеслась ко всем предложениям и замечаниям по улучшению своей работы.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации подчеркивает не только значимость работы с точки зрения специальности, с точки зрения научной и тактической составляющей, но и говорится о том, что — это действительно отдельное новое направление в ревматологии, которое впервые предложено к разработке Ольгой Николаевной. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, с точки зрения ведущей организацией, не вызывает ни каких сомнений. Для медицины

полученные результаты имеют очень большое значение, как Вы видите не только рекомендации по использованию, но уже и реализация, внедрение тех рекомендаций, которые были представлены в диссертации, имеют место. В заключении ведущей организации говорится, что диссертационная работа является научно-квалификационной, соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 со всеми изменениями, которые были внесены в от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология и по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни. Отзыв составлен заведующей кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главным внештатным ревматологом Южного Федерального округа, доктором медицинских наук, профессором Бабаевой Аидой Руфатовной, и профессором кафедры дерматовенерологии, доктором медицинских наук Родиным Алексеем Юрьевичем. Отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании кафедр факультетской терапии и дерматовенерологии, документ заверен проректором по научной работе ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором М.Е. Стаценко.

На автореферат диссертации поступило 5 положительных отзывов от: 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;

Раскиной Татьяны Алексеевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Сороцкой Валентины Николаевны, доктора медицинских наук, профессора, кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тулский государственный университет» «Медицинский институт»;

Оттевой Эльвиры Николаевны, доктора медицинских наук, главного внештатного ревматолога Дальнего Востока, профессора кафедры терапии и профилактической медицины Краевого государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края;

Кругловой Ларисы Сергеевны, доктора медицинских наук, профессора, проректора по учебной работе, заведующей кафедрой дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Все отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое! Поскольку нет вопросов, мы можем перейти к выступлению оппонентов. Я с большим удовольствием хочу попросить Наталию Петровну Шилкину, профессора, нашего ведущего ревматолога и специалиста в области изучения васкулитов. Пожалуйста, Наталия Петровна.

Н.П. Шилкина: зачитывает свой отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). Принципиальных замечаний нет. При рецензировании работы возникло несколько вопросов, но в своем выступлении, Ольга Николаевна, ответила на них. Первый вопрос, имеют ли одинаковый патогенез рецидивирующий панникулит Вебера – Крисчена (M35.6 по МКБ X) и панникулиты при других ревматических заболеваниях?

О.Н. Егорова: Глубокоуважаемая Наталия Петровна! Благодарю Вас за отзыв и то время, которое вы потратили на оппонирование! Большое спасибо за интересный вопрос, на которой, к сожалению, в настоящее время очень трудно ответить. Патогенез идиопатического лобулярного панникулита или

рецидивирующего панникулита Вебера –Крисчена до конца не ясен. Следует отметить, что лобулярный панникулит с его вариантами, так же как и септальный панникулит в виде узловатой эритемы имеют сходную клиническую картину с аутовоспалительными заболеваниями. У которых одним из ключевых клинических моментов является: суставной синдром, повышение процитокиновых маркеров и С-реактивного белка – это то, что мы наблюдаем в группе больных с панникулитами. Такие патологии как болезнь Бехчета, подагра, которые тоже относятся к аутовоспалительным заболеваниям, принято рассматривать в рамках ревматических заболеваний. Следует отметить, что панникулиты при системной красной волчанке, ревматоидном артрите относятся к группе аутоиммунных ревматических заболеваний.

Н.П. Шилкина: Второй вопрос. Правомочен ли диагноз панникулита без гистологического подтверждения?

О.Н. Егорова: Глубокоуважаемая Наталия Петровна! Благодарю Вас за вопрос! Верификация диагноза панникулитов, особенно вариантов лобулярного панникулита, требует обязательного проведения диагностического обследования кожи и подкожной жировой клетчатки. Поскольку, приходится дифференцировать с такой сложной патологией, как панникулитоподобная Т-клеточная лимфома. Безусловно, при септальном панникулите, это наше мнение и других исследователей, считается не целесообразным проводить биопсию при данном виде панникулита.

Н.П. Шилкина: Третий вопрос. Очень лаконичен вывод 11, но Вы в своем выступлении представили ответ на мой вопрос по принципам лечебной тактики. Единственный маленький вопрос в отношении колхицина. На практике не всегда бывает возможно назначение этого препарата. Какой Ваш опыт применения колхицина?

О.Н. Егорова: Глубокоуважаемая Наталия Петровна! Благодарю Вас за вопрос! В нашем исследовании колхикум впервые был назначен 14 пациентам с Erythema nodosum-like при болезни Бехчета, где септальный панникулит является одним из критериев этой патологии.

Н.П. Шилкина: Последний вопрос. Интересный вопрос локальных и системных форм при ревматических заболеваний, что касается волчанки, склеродермии. Возможен ли диагноз панникулита с системными проявлениями?

О.Н. Егорова: Глубокоуважаемая Наталия Петровна! Благодарю Вас за интересный вопрос! Панникулиты – это синдром, который может встречаться при системной красной волчанке, дерматомиозите, системной склеродермии и т.д., и в этой ситуации их надо рассматривать, как системное проявление основного заболевания. По литературным данным мезентериальный панникулит при идиопатическом лобулярном панникулите, также расценивают, как системная форма данной патологии.

Н.П. Шилкина: Спасибо! Учитывая актуальность изученной, Ольгой Николаевной, проблемы панникулитов и явный дефицит информации по этой нозологической форме, заданные вопросы носят только уточняющий и дискуссионный характер. В заключении разрешите сказать, что представленная на отзыв диссертационная работа Егоровой Ольги Николаевны на представленную тему, выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук Белова Бориса Сергеевича, является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную задачу современной ревматологии по диагностике и лечению панникулитов, базирующейся на принципах персонифицированного подхода и динамического мониторинга, что позволяет снизить риск развития серьезных осложнений и улучшить прогноз болезни.

По новизне полученных данных, практической важности исследования, методическому уровню, объему материала, диссертация соответствует критериям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (пп.9-14), утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 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 01.10.2018 г. № 1168 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присвоение искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология, а по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни – это прерогатива дерматологов. Благодарю за внимание!

Е.Л. Насонов: Спасибо большое, Наталия Петровна! За исчерпывающий не только отзыв, а характеристику состояния дел и, в том числе, в таком сложном аспекте аутоиммунитете, воспаления в целом и поражения кожи. Я сейчас с

большим удовольствием хочу предоставить слово Диане Ильдаровне Абдулганиевой, профессору, заведующей кафедрой госпитальной терапии Казанского медицинского университета, доктору медицинских наук. Пожалуйста, Диана Ильдаровна!

Д.И. Абдулганиева: зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). В ходе рецензирования возник ряд вопросов, которые подсказала жизнь. Первый вопрос: какие клинические и лабораторные признаки в дебюте заболевания, на Ваш взгляд, более характерны для пациентов с панникулитоподобной Т-клеточной лимфомой? Второй вопрос. Огромный материал клинический, инструментальный, лабораторный и все же, как бы Вы сформулировали основные направления дальнейших исследований по данной проблеме, поскольку ваш научный консультант сказал, что уже имеются научные мысли продолжения данного направления.

О.Н. Егорова: Глубокоуважаемая Диана Ильдаровна! Благодарю Вас за отзыв и то время, которое вы потратили на оппонирование работы! Благодарю Вас за вопросы! По поводу первого вопроса. Пациентам с панникулитоподобной Т-клеточной лимфомой проводить значительную диагностическую работу, одному ревматологу, чрезвычайно тяжело. Позвольте, мне выразить большую благодарность нашему гематологу Вадиму Романовичу Городецкому, который активно участвовал в диагностике этих пациентов. Таким образом, благодаря совместной работе мы выделили основные клинические признаки данной когорты больных. Как правило узлы у этих пациентов распространенные и одним из критериев является локализация их на лице. Второе – это несмотря на высокие, даже мегадозы, кортикостероидов, к сожалению, мы не достигали положительного результата терапии. При лабораторном обследовании на ряду с высокими показателями СОЭ и СРБ, мы отметили повышение более чем в 2 раза уровня ЛДГ, что косвенно может говорить о панникулитоподобной Т-клеточной лимфоме. При морфологическом исследовании выявлялись цепочки из гиперхромных клеток с наличие ядерного атипизма, что требовало проведения иммуногистохимического исследования. Относительно второго вопроса, действительно наше исследование по панникулитам при ревматических заболеваниях только приоткрыла занавесь этой большой патологии. Теперь нам предстоит, на мой взгляд, еще больше работы, чем до этого. Хотелось бы проанализировать и уточнить полиморфизм генов, которые до конца еще не

изучены; влияние адипоцитов на течение заболевания и гормонального уровня; провести валидацию шкалы активности при идиопатическом лобулярном панникулите; отработать персонафицированные схемы терапии у данной когорты больных. Благодарю Вас!

Д.И. Абдулганиева: Большое спасибо за ответы! Полностью удовлетворена. Заданные вопросы носят уточняющий характер и не умоляют достоинств диссертационной работы. Таким образом, уважаемые коллеги, в заключении хочу сказать, что диссертационная работа Егоровой Ольги Николаевны на известную тему, представленная на соискание степени доктора медицинских наук, выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук Белова Бориса Сергеевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение важной актуальной проблемы современной ревматологии – это разработка алгоритма ранней и дифференциальной диагностики, позволяющий классифицировать нозологический вариант паникулитов, так и определять подходы терапии и прогноз.

По актуальности темы исследования, новизне полученных результатов, научной и практической значимости, методическому уровню, объему материала, диссертация полностью соответствует критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (пп.9 -14), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22— Ревматология и по специальности 14.01.10 — Кожные и венерические болезни.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое, Диана Ильдаровна! В связи с отсутствием на защите третьего оппонента (по уважительной причине) прошу ученого секретаря зачитать отзыв Николая Николаевича (отзыв прилагается к стенограмме).

И.С. Дыдыкина: (зачитывает отзыв). Мнение Николая Николаевича Потекаева для нас чрезвычайно важно, поскольку он отражает вторую специальность. Обсуждая актуальность и показывая значимость исследования,

не только для ревматологии, но и для дерматовенерологии. Отсутствует единый диагностический подход к пациентам с данным заболеванием, что требует особого терапевтического внимания и назначения серьезных лекарственных препаратов. К обследованию пациентов привлекались специалисты, не только института ревматологии, но и Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина Минздрава России, Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, института гематологии Министерства здравоохранения России. Николай Николаевич, говорит о том, что адекватная оценка специалистов разного профиля, способствует комплексному подходу к диагностике. Научная новизна не вызывает сомнений, он считает, что данная работа является приоритетной и заключается в детальном описании, классификации, определении частоты, тяжести панникулита у больных с саркоидозом, инфекциями и ревматическими заболеваниями. Работа позволила подтвердить многоликий характер панникулита и определить, как системное воспалительное заболевание. В отзыве обращается внимание на определение специфических уровней провоспалительных цитокинов, полиморфизма генов, что делает данную работу интересной с точки зрения фундаментальной медицины. Проспективное наблюдение является уникальным, поскольку не так много работ в которых, так долго наблюдаются больные. Научная и практическая значимость полученных результатов заключается в выделении основных ревматических заболеваний, при которых значимо чаще встречается панникулит в клинической практике. Практическая значимость – это использование результатов и целенаправленное выявление воспалительных процессов в дерме, гиподерме, легких, почках, характерной иммунологической картиной у больных с панникулитом. Все это позволяет выработать дифференциальную лечебную стратегию с учетом наличия тяжести основного заболевания. Николай Николаевич считает, что данная работа является важной для клинической практики, имеет сформулированные принципы терапии в зависимости от формы поражения кожи и подтверждает полноту изложения в опубликованных работах. Оппонент детально описывает и характеризует разделы диссертации. Выводы хорошо обоснованы, полностью соответствуют поставленной цели и задачам, подтверждены результатами исследования. Содержание автореферата отражает все положения диссертации. «Хочется отметить хорошие собственные иллюстрации выполненной работы,

схемы, данные биопсии и клинические фотографии больных с панникулитом». Принципиальных замечаний и вопросов по диссертации нет. В заключении говорится, что по актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Ольги Николаевны Егоровой соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», всем тем требованиям, которые изложены в постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. Ольга Николаевна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.0122— Ревматология и по специальности 14.01.10 — Кожные и венерические болезни.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое! Мы сейчас можем провести обсуждение. Пожалуйста, кто хотел бы выступить? Сергей Константинович Соловьев.

С.К. Соловьев: Глубокоуважаемые члены диссертационного совета! Я бы хотел горячо поддержать эту работу по нескольким позициям. Во-первых, это клиническая работа выполнена в лучших традициях института ревматологии, которые были заложены Валентиной Александровной Насоновой. Такие работы всегда представляют огромный интерес, потому что, в первую очередь мы клиницисты. Для нас такая работа – это ключ к решению многих вопросов связанных с дифференциальной диагностикой и коморбидом при ревматических заболеваниях. Здесь эти вопросы во многом решены. Второе – это работа еще не закончена докторской диссертацией, она будет продолжаться по многим аспектам. Ольга Николаевна уже об этом говорила: исследования различных иммунологических биомаркеров, морфологии панникулитов, и, конечно, различные методы новых терапевтических программ. В докладе представлены не совсем удачные 8 случаев биологической терапии, во-первых их было очень мало, а во-вторых, наверное, здесь, возможно, применение совершенно новых мультитаргетных препаратов, таких как устекинумаб, барицитиниб, ингибиторы различных других молекул и клеток. Я думаю, что эта работа будет иметь очень хорошее продолжение. Еще бы я хотел отметить мужество как Ольги Николаевны, так и Бориса Сергеевича, потому, что все проходило на нашем 7 этаже. Это были крайне тяжелые пациенты, которые требовали огромного внимания клинициста, причем и смежных клиницистов, Вадима Романовича Городецкого. Я помню эти тяжелые случаи с панникулитоподобной Т-клеточной лимфомой, как они успешно, быстро диагностировали и получили

хороший терапевтический ответ. Мужества Ольги Николаевны, такой милой женщины, замечательной, доброй, оно, мне кажется, бесценно – это действительно представитель героической медицины, Евгений Львович, по Вашему определению. Я поддерживаю эту работу и желаю диссертанту всего самого доброго!

Е.Л. Насонов: Спасибо, Сергей Константинович! Ваше мнение очень важно. Пожалуйста, Лидия Петровна!

Л.П. Ананьева: Я хотела сказать всего несколько слов, потому что, очень хорошо выступали оппоненты, и мы эту работу слушаем не раз. Работа является, на мой взгляд, представителем блестящих докторских диссертаций, которые освещают плохо разработанную проблему до этого. В ней представлена огромная часть клиническая, благодаря технологии долговременного мониторинга, возможно было выделить, проанализировать, провести хорошую статистическую обработку всех признаков и предложить нам шкалу активности. Любая работа связана с набором материала, анализом, но и синтезом. В качестве синтеза, кроме шкалы активности, мы здесь видим еще большую интересную часть, которая касается разработки терапии и открытие горизонтов новых методов лечения. Написано учебное пособие, подан патент и огромное количество публикаций, включая около 40 статей. Внедрение результатов этой работы активно происходит в настоящее время. Я поддерживаю эту диссертацию.

Е.Л. Насонов: Спасибо, Лидия Петровна! Пожалуйста, Вадим Романович!

В.Р. Городецкий: Глубокоуважаемый Евгений Львович! Глубокоуважаемая Ирина Степановна! Глубокоуважаемые члены диссертационного совета! Глубокоуважаемые коллеги! Как уже отметила Ольга Николаевна в своей работе и глубокоуважаемые оппоненты, панникулиты – это мультидисциплинарная, многофакторная проблема. Понимая на сколько сложны морфологические аспекты диагностики панникулитов, клиницист, который занимается этой проблемой, должен обладать незаурядным терапевтическим кругозором. Ольга Николаевна в полной мере, на мой взгляд, этим кругозором обладает. Я хочу поблагодарить ее и отметить, что без ее работы в нашем институте не исследовалась бы проблема панникулитоподобной Т-клеточной лимфомы. Благодаря Ольге Николаевне, в институте собран самый большой клинический материал в России, включая станы СНГ. Я хочу поблагодарить ее

от всего сердца и пожелать дальнейших успехов этой блестящей работе. С ней очень приятно работать! Спасибо!

Е.Л. Насонов: Спасибо, Вадим Романович! Очень ценно Ваше мнение, как известного и уважаемого гематолога-ревматолога. Кто еще хотел бы выступить? Пожалуйста, Альбина Гургеновна!

А.Г. Пашиян: Глубокоуважаемый председатель, члены диссертационного совета! Конечно очень сложная проблема – это проблема панникулитов. К кому приходят первыми пациенты с проявлениями на коже? Конечно – это к дерматологу. Каких пациентов обследовала Ольга Николаевна? Приходили с красной волчанкой, узловой эритемой, дерматомиозитом, наверное с самым сложным заболеванием, о котором забывают дерматологи. Ольга Николаевна, разработала алгоритм ранней дифференциальной диагностики, что очень важно для своевременной и адекватной терапии. Если бы мы раньше вспоминали о том, что надо проконсультироваться у ревматологов, то я думаю, теперь, дерматологи не будут забывать такой специальности и таких специалистов, как ревматологи. Из всех обследованных, если посмотреть по автореферату, только у 8 не был выявлен диагноз панникулит, а выявлены дерматологические заболевания: дискоидная волчанка, рожистое воспаление, лишай, фиксированная эритема, кератоакантома. Десять лет наблюдения – это значит можно проследить и отдаленные результаты не 2-3 года, даже не 5 лет, а 10 лет! Хочу сказать, молодцы, научный консультант и диссертант! Они подняли проблему на стыке дерматологии и ревматологии, и только совместные усилия могут помочь пациентам. Успехов Вам в дальнейшей научной исследовательской работе и разработке практических рекомендаций, которым мы будем следовать.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое, Альбина Гургеновна! Очень важно Ваше мнение! Диссертация не смогла бы состояться без поддержки дерматологов. Сделаю маленькое заключение. Я хочу присоединиться ко всем выступающим. Очень интересная работа и надо сказать, что для меня чрезвычайно важна эволюция Ольги Николаевны, это в меньшей степени касается научного руководителя, он крупнейший ученый. Она продемонстрировала зрелость в своей работе. Проблемы дерматологии и ревматологии очень значимы, может быть 5-7 лет назад цели и задачи этого исследования выглядели бы по-другому. Сейчас они абсолютно актуальны, в свете недавно проведенной нашей

конференции дерматологические проблемы в ревматологии. Необходима ранняя терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с панникулитами, которые прошли все терапевтические этапы. Пожалуйста, Ольга Николаевна, заключительное слово!

О.Н. Егорова: благодарит членов диссертационного совета, оппонентов и рецензентов за интерес к работе; идеолога работы – профессора Алекберову Земфиру Сабуллаевну, научного консультанта Белова Бориса Сергеевича и коллег за оказанную помощь в ходе выполнения исследования.

Е.Л. Насонов: Спасибо, Ольга Николаевна! Переходим к голосованию. Предлагается избрать в состав счетной комиссии следующих членов диссертационного совета: д.м.н. В.Н. Амирджанову, д.м.н. Т.В. Попкову, профессора Ю.В. Муравьева. Есть другие предложения или возражения? Нет! Голосуем. Кто «ЗА»? «ПРОТИВ», воздержавшиеся? Состав счетной комиссии утверждается единогласно. Приступаем к тайному голосованию.

Слово предоставляется председателю счетной комиссии д.м.н. В.Н. Амирджановой.

В.Н. Амирджанова: Глубокоуважаемые коллеги! Глубокоуважаемый председатель! Глубокоуважаемая Ольга Николаевна! Я зачитываю протокол заседания счетной комиссии, которая была избрана диссертационным советом. В состав избранной комиссии вошли д.м.н. Т.В. Попкова, профессор Ю.В. Муравьев и председатель д.м.н В.Н. Амирджанова. Комиссия была избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Егоровой Ольги Николаевны на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 21 человека, срок полномочий совета действителен до настоящего времени. В состав совета дополнительно с правом решающего голоса введены пять человек. Присутствовало на заседании 22 члена совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 21. Роздано бюллетеней – 22, осталось не розданных бюллетеней – 4. Оказалось в урне бюллетеней – 22. Результаты голосования по вопросу о возбуждении ходатайства о присуждении ученой степени доктора медицинских наук Егоровой Ольги Николаевны «ЗА» - 21, «ПРОТИВ» – 1, недействительных бюллетеней нет. Спасибо!

Е.Л. Насонов: Мы утверждаем протокол счетной комиссии? Кто – «ЗА»? Кто – «ПРОТИВ»? Кто воздержался? Принято единогласно.

Дорогая Ольга Николаевна! От имени нашего диссертационного совета, от имени всех присутствующих и от себя лично поздравляю Вас с прекрасной защитой! Можно поаплодировать!

По проекту заключения есть какие-то замечания? Замечаний нет. Проект заключения принят единогласно в следующей редакции:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

— выделены виды и варианты панникулитов, проявление которых зависят от основного заболевания: преимущественно диагностирован септальный панникулит (62,6%) и в два раза реже лобулярный панникулит (36,2%). Основные ассоциированные состояния - это саркоидоз, инфекции и ревматические заболевания, при которых определены основные факторы риска;

— установлено, что генотип GG полиморфизма 19A/G гена лептина у пациентов с узловой эритемой и идиопатическим лобулярным панникулитом встречался значительно чаще, чем в контрольной группе. Частота A1A1 генотипа полиморфизма VNTR гена антогониста рецептора к интерлейкину -1 была значительно выше среди пациентов с узловой эритемой, чем в контрольной группе. У больных с идиопатическим лобулярным панникулитом дисперсионный анализ показал ассоциацию полиморфизма VNTR гена антогониста рецептора к интерлейкину -1 и генотипа A1A1 с большей интенсивностью пальпаторной боли уплотнения, чем в группе контроля и у носителей генотипа A1A2;

— дана подробная морфологическая характеристика панникулитов при ревматических заболеваниях, которая позволяет выделить преимущественную локализацию патологических изменений в септах или дольках подкожной жировой клетчатки с наличием или отсутствием васкулита и определить их клинический вариант;

— установлено, что у 139 больных ревматологического профиля септальный панникулит встречался в 31% случаев, с наибольшей частотой при болезни Бехчета, системной красной волчанке и реактивном артрите. Лобулярный панникулит выявлен у 69% больных: при идиопатическом лобулярном варианте, системной красной волчанке, дерматомиозите и ревматоидном артрите. 33 пациента имели сочетанные черты септального и лобулярного панникулитов, главным образом при системной красной волчанке, ревматоидном артрите и антифосфолипидном синдроме;

— получены собственные данные о своеобразии панникулитов при ревматической патологии. Септальный панникулит ассоциировался с узловой формой, при которой уплотнения локализовались на нижних конечностях, а также с поражением слизистых оболочек полости рта (носа) и суставной синдромом. При лобулярном панникулите значимо чаще встречались бляшечная, инфильтративная и мезентериальная формы, блюдцеобразная деформация кожи и подкожной жировой клетчатки, локализация уплотнений на туловище и ягодичной области, рубцовые изменения, позитивность АНФ-Нер2, dsДНК, СРБ, лептина и ФНО- α , что коррелировало с активностью основного заболевания;

— дана характеристика пациентов с панникулитами, ассоциированными с ревматическими заболеваниями, как системное проявление основной патологии, которые отличались суставным и миалгическим синдромами, язвенным поражением слизистых рта и носа, кожным васкулитом (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, ливедо-ангиит, капилляриты);

— рекомендовано выделять при идиопатическом лобулярном панникулите четыре формы (узловая, бляшечная, инфильтративная, мезентериальная), которые характеризуются разными клинико-лабораторными показателями. Предикторами развития узловой формы являются множественные (более 10) симметрично расположенные узлы; бляшечной формы — лихорадка (>38 °С), количество сливных узлов меньше 5; инфильтративной формы — лихорадка (>38 °С), изъязвление узлов с истечением маслянистой массы и образованием рубцов; мезентериальной формы — боль в околопупочной области, количество узлов меньше 5, по результатам компьютерной томографии органов брюшной полости (воспаление жировой ткани брыжейки кишечника, сальника, жировой клетчатки пред- и забрюшинной областей).

— доказано, что при идиопатическом лобулярном панникулите концентрация фактора некроза опухоли- α имела прямую корреляцию с СРБ, II стадией узла и уровнем лептина, и обратную — с количеством узлов. Уровень лептина был повышен в 52,2% случаев и имел прямую корреляцию с индексом массы тела, площадью поражения, концентрацией СРБ и обратную — с количеством узлов;

— разработана шкала активности идиопатического лобулярного панникулита, которая позволяет выделять 3 степени активности со специфическими признаками прогноза заболевания;

— установлено, что своевременная диагностика панникулитов при ревматических заболеваниях способствует определению оптимальной стратегии терапии и прогнозированию ее результата. Лечение идиопатического лобулярного панникулита следует проводить с учетом формы и шкалы активности заболевания.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что работа позволила:

— внести существенный вклад в разработку и решение проблемы изучения различных клинических проявлений и вариантов течения панникулитов. Полученные данные десятилетнего наблюдения большой когорты больных с различными ревматическими заболеваниями и панникулитами позволили систематизировать представления о проявлениях панникулитов и способствовать формированию концепции данной патологии как самостоятельного фактора, влияющего на течение и прогноз основного заболевания. В работе выделены основные виды и варианты панникулитов: септальный и лобулярный панникулиты, и их значимо чаще встречающиеся варианты — ревматические заболевания, саркоидоз и инфекционные заболевания. Автором дано определение клинико-лабораторных проявлений вариантов панникулитов, а также выделены основные факторы риска развития данных патологий.

— Продемонстрировать данные по высокой частоте панникулитов и их структуре при ревматических заболеваниях, ассоциируемых с активностью основного заболевания, проявляющиеся в необратимых изменениях систем и органов и поражением подкожной жировой клетчатки.

— Оценить вклад генетических факторов в развитии панникулитов при ревматических заболеваниях на основании генетического исследования большой группы больных российской популяции, а также продемонстрировать определенную роль полиморфизма генов в развитии септального и лобулярного панникулитов.

— Обосновать диагностическое значение морфологических особенностей панникулитов при ревматических заболеваниях, что позволяет

стандартизировать диагностику, обследование и тактику лечения пациентов с вовлечением других органов.

— Выявить особенности течения редкого заболевания системного поражения соединительной ткани — идиопатического лобулярного панникулита, продемонстрировать особенности его клинико-морфологических форм. Проанализированы результаты комплексной терапии в зависимости от активности и форм идиопатического лобулярного панникулита и других ревматических заболеваний с панникулитами.

— Проанализировать результаты комплексной терапии в зависимости от активности и форм идиопатического лобулярного панникулита и других ревматических заболеваний с панникулитами. Получены уникальные данные об эффективности болезнь-модифицирующей терапии с хорошим профилем безопасности при всех формах панникулитов, в том числе при инфильтративной форме с рефрактерным течением заболевания. Симптом-модифицирующие препараты способствуют достижению ремиссии или сокращению длительности и снижению выраженности воспалительного процесса.

— Разработать и внедрить научную программу проспективного долговременного мониторинга больных с панникулитами при ревматических заболеваниях, что позволило создать алгоритм дифференциальной диагностики панникулитов при ревматических заболеваниях и шкалу активности идиопатического лобулярного панникулита. Преимуществом терапии на разных этапах (поликлиника, стационар) улучшит организацию консультативной и лечебной помощи больным, позволит уменьшить фармако-экономические затраты здравоохранения.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основании полученных результатов определены частота, клинические варианты и прогноз различных нозологических панникулитов, выделены их клинико-лабораторные признаки; описаны ревматические заболевания с панникулитами, отмечена связь между высокой активностью основного заболевания и лобулярным панникулитом; внедрены в клиническую практику разработанные диагностический алгоритм и шкала активности идиопатического лобулярного панникулита, способствующие совершенствованию диагностики и выбору рациональной терапии ревматических заболеваний с панникулитами; дана характеристика редкого

заболевания системного поражения соединительной ткани — идиопатического лобулярного панникулита, продемонстрированы особенности его клинико-морфологических форм; получены уникальные данные об эффективности болезнь-модифицирующей терапии с хорошим профилем безопасности при всех формах панникулитов, в том числе при инфильтративной форме с рефрактерным течением заболевания, что способствовало достижению ремиссии или по меньшей мере сокращению длительности и снижению выраженности воспалительного процесса.

На основе полученных результатов автором выделены факторы, ассоциирующиеся с наличием поражения подкожной жировой клетчатки и ревматическими заболеваниями, постинфекционной узловой эритемой, саркоидозом. Патоморфологическое исследование биоптатов кожи и подкожной жировой клетчатки необходимо выполнять всем больным с предположительным диагнозом лобулярного панникулита. При наличии в биоптате кожи и подкожной жировой клетчатки массивной лимфоцитарной инфильтрации кожи и лобулярных изменений подкожной жировой клетчатки без васкулита с разнообразным полиморфным клеточным инфильтратом и клеточной атипией показано проведение иммуногистохимического исследования для исключения или выявления лимфопролиферативного заболевания. Для оценки активности идиопатического лобулярного панникулита следует использовать шкалу активности заболевания, позволяющую своевременно начать терапию глюкокортикоидными и цитостатическими средствами, при отсутствии эффекта через 6 мес возможно рассмотрение вопроса о назначении генно-инженерных биологических препаратов.

Основные научно-практические положения, выдвигаемые в диссертации, нашли научно-практическое применение в лечебной работе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», МГРЦ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» г. Москвы. С целью ранней диагностики ревматических заболеваний осуществляется динамическое наблюдение за больными с панникулитами, что позволяет оптимизировать лечение данной категории пациентов. Полученные результаты используются в научно-педагогической деятельности при

проведении практических занятий и чтении лекций ревматологам, врачам общей практики, ординаторам и аспирантам ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». Издано учебно-методическое пособие для ревматологов, врачей общей практики, ординаторов и студентов старших курсов «Панникулиты в практике интерниста».

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=687), 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 10 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 Егоровой О.Н. одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 2 от 31 января 2013 г. и протокол № 28 от 13 ноября 2014 г.). Диссертационная работа входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт

ревматологии имени В.А.Насоновой» - тема № 369 «Панникулиты: клиника, диагностика, лечение и исходы» (регистрационный номер 01201376427, УДК 616.74-003.826). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 30 октября 2018 г.

Личный вклад автора состоит в самостоятельном проведении анализа научной литературы, посвященной исследуемой проблеме, определены цель и задачи исследования, выбраны оптимальные методы для проведения научной работы, получения и оценке исходных данных. Диссертантом на основе обзора данных литературы определены существующее состояние проблемы, создан алгоритм проведения исследования, персонифицированный план обследования и лечения пациентов, что получило отражение в разработке протоколов исследования 687 больных панникулитами, сформированной и использованной электронной базе данных больных данной патологии.

Диссертантом самостоятельно осуществлялись физикальный осмотр и наблюдение пациентов, анализ клинико-лабораторных данных, результатов инструментального исследования. На клинической базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях с 2007 по 2017 г. автор самостоятельно разработал алгоритм ранней диагностики и дифференциального диагноза больных с панникулитами, критерии и шкалу активности идиопатического лобулярного панникулита. Исследователь лично проводил физикальное обследование пациентов с панникулитами, анализировал клинико-лабораторные данные, результаты генотипирования 74 больных и морфологического исследования биоптатов кожи и подкожной жировой клетчатки у 104 пациентов с панникулитами. 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

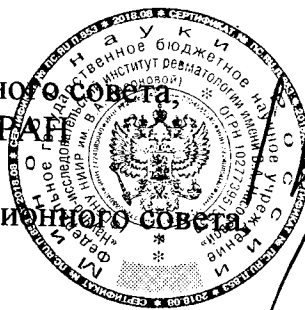
исследования автором решены все поставленные задачи, что получило отражение в выводах. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы достаточным объемом исследуемого материала, проведением тщательного статистического анализа. Информация, полученная в данном исследовании, может послужить основой для дальнейшего изучения вариантов панникулитов, особенно при ревматических заболеваниях, совершенствования их диагностики и разработки новых терапевтических стратегий с учетом всего спектра проявлений заболевания.

На заседании 18.10.2019 г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Панникулиты при ревматических заболеваниях: диагностика, течение и принципы лечебной тактики» представляет собой 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 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 г. № 1168 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени. Диссертационный совет принял решение присудить Егоровой Ольге Николаевне ученую степень доктора медицинских наук по специальностям 14.01.22 — «Ревматология» и 14.01.10 — «Кожные и венерические болезни».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 21 доктор наук (16 — по специальности 14.01.22 — «Ревматология»; 5 — по специальности 14.01.10 — «Кожные и венерические болезни»), участвующих в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за — 21, против — 1, недействительных бюллетеней — нет.

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

Ученый секретарь диссертационного совета
к.м.н.



Насонов Евгений Львович

Дыдыкина Ирина Степановна

18.10.2019 г.