

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии» имени В.А.
Насоновой

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета 24.1.182.01 (Д 001.018.01)
в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 26.11.2021 г.

Защита диссертации Агафоновой Е.М.
«Коксит при аксиальном спондилоартрите: особенности течения и терапии»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности:
3.1.27 — Ревматология

Москва – 2021 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 Агафоновой Екатерины Михайловны, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук от 26.11.2021г., протокол № 17

Председатель Диссертационного совета

д.м.н., профессор, академик РАН

Е.Л. Насонов

Ученый секретарь диссертационного совета, к.м.н.

И.С. Дыдыкина

Е.Л. Насонов: Утвержденный состав совета 22 человека, присутствует 18, в том числе 17 докторов наук по специальности 3.1.27 – Ревматология. Присутствуют на заседании следующие члены совета:

	ФИО	Научная степень	Шифр специальности
1	Насонов Е.Л. председатель	д.м.н.	3.1.27
2	Зоткин Е.Г. зам. 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	Ананьева Л.П.	д.м.н.	3.1.27
6	Балабанова Р.М.	д.м.н.	3.1.27
7	Баранов А.А.	д.м.н.	3.1.27
8	Белов Б.С.	д.м.н.	3.1.27
9	Галушко Е.А.	д.м.н.	3.1.27
10	Гордеев А.В.	д.м.н.	3.1.27
11	Денисов Л.Н.	д.м.н.	3.1.27
12	Каратеев Д.Е.	д.м.н.	3.1.27
13	Коротаева Т.В.	д.м.н.	3.1.27
14	Попкова Т.В.	д.м.н.	3.1.27
15	Решетняк Т.М.	д.м.н.	3.1.27
16	Соловьев С.К.	д.м.н.	3.1.27
17	Чичасова Н.В.	д.м.н.	3.1.27
18	Эрдес Ш.	д.м.н.	3.1.27

В повестке дня совета защита диссертации Агафоновой Е.М. на тему: «Коксит при аксиальном спондилоартрите: особенности течения и терапии»,

представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 – «ревматология».

Научный руководитель Эрдес Шандор, профессор, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории аксиальных спондилоартритов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А).

Диссертация выполнена в лаборатории спондилоартритов и псориатического артрита Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, дом 34-А));

Диссертация принята к защите 21.09.2021, протокол № 13, на заседании диссертационного совета Д 001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 Москва, Каширское шоссе, 34А).

Официальные оппоненты:

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;

Ребров Андрей Петрович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России) (отзыв подписан Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

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

И.С. Дыдыкина (зачитывает официальные данные, содержащиеся в личном деле диссертанта): Соискатель Соискатель Агафонова Екатерина Михайловна, 1989 года рождения, в 2012 году окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В период подготовки диссертации соискатель Агафонова Екатерина Михайловна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.34А): с 2014 по 2017г.г. младшим научным сотрудником в лаборатории изучения качества жизни и восстановительного лечения отдела медико-социальных исследований; в 2017 г. младшим научным сотрудником лаборатории спондилоартритов и псориатического артрита. С 2018 г. по настоящее время работает врачом-ревматологом во втором ревматологическом отделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой).

Полный текст диссертации был размещён на сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (www.rheumatolog.su) 02 июня 2021 г., 3 сентября 2021 г были представлены в совет заявление и документы в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ, в том числе положительный отзыв научного руководителя.

Тема настоящей диссертации утверждена на Учёном совете ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 9 июля 2019 г., протокол №17. Исследование проводилось с одобрения локального этического комитета от 20 июня 2013 года, протокол №16.

Представлены заверенные копии об образовании, сдаче экзаменов кандидатского минимума, акта о внедрении.

Экспертная комиссия создана на заседании диссертационного совета 24.1.182.01. (Д 001.018.01) ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 06.09.2021 протокол № 9 в составе членов диссертационного совета д.м.н., проф. Балабановой Р.М., д.м.н. Амирджановой В.Н., и д.м.н. Галушко Е.А. 13 сентября 2021 экспертная комиссия представила заключение о полноте изложения текста диссертации в автореферате и в опубликованных работах, о соответствии диссертации заявленной специальности 3.1.27– ревматология и искомой степени кандидата наук. Были предложены в качестве оппонентов кандидатуры: Абдулганиевой Дианы Ильдаровны - доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации и Реброва Андрея Петровича - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии, Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В качестве ведущей организации предложено Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Согласие оппонентов и ведущей организации было получено, сведения представлены и заверены по месту основной работы. Выбор официальных оппонентов и ведущей организации определялся и основывался компетентностью в вопросах, изучаемых в диссертационном исследовании и наличием достаточного количества публикаций по теме диссертации. На заседании диссертационного совета 21.09.2021, протокол № 13 оппоненты, ведущая организация были утверждены, назначена дата защиты на 26.11.2021. Соискателю дано разрешение на передачу автореферата в типографию для печати и последующей рассылки по обязатель-

ным адресам, а также членам диссертационного совета, которая была осуществлена 02.10.2022. Переплетенный экземпляр диссертации передан в библиотеку ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Объявление о защите и автореферат диссертации размещены на официальном сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (www.rheumatolog.su) 22.09.2021 г., на сайте ВАК 24.09.2021г. Таким образом, соискатель выполнила требования, которые предъявляет ВАК Минобрнауки РФ при подготовке и представлении диссертации к защите.

Е.Л. Насонов: Спасибо, Ирина Степановна. Слово для доклада предоставляется соискателю. (Агафонова Е.М. излагает основные положения диссертации)

Е.Л. Насонов: Спасибо, Екатерина Михайловна, за доклад, очень красивые слайды. Пожалуйста, кто хотел бы задать вопросы?

Л.Н. Денисов: Екатерина Михайловна, скажите пожалуйста, по вашим данным, больных с клиническими симптомами коксита было 82%, но в схеме, предоставленной в автореферате всего 2%, как вы это объясните? Все-таки в каком проценте был выявлен клинический коксит? Так же на предоставленной схеме 34% имели сочетание клинических и инструментальных признаков, но все-таки у 20 % имелся бессимптомный коксит, что помогает в ранней диагностике коксита? И на какие параметры надо опираться в реальной клинической практике при диагностике коксита? Может сразу проводить УЗИ и МРТ тазобедренных суставов? В своем исследовании вы использовали ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, а вы использовали другие генно-инженерные препараты в данном исследовании?

Е.М. Агафонова: Глубокоуважаемый Лев Николаевич большое спасибо за вопросы! Начну по порядку, касаемо процента клинических проявлений. (Показан слайд схемы). Мы проанализировали все возможные варианты сочетаний признаков, если мы сложим все сочетания, то получим процент, который был зачитан в выводах. Так как задачей исследования было проанализировать все возможные варианты, нами дана полная характеристика всех выявленных изменений. Касаемо ранней диагностики, при анализе данных мы столкнулись, с тем, что не все УЗИ и МРТ признаки переходят в рентгенологический коксит. В связи с чем мы

долго думали от чего отталкиваться в диагностике коксита и решили исходить из рекомендаций экспертов ЭкСПА. Нами была разработана формула скорости прогрессирования коксита. При наличии нескольких точек, возможно определение скорости прогрессирования и выявление пациентов с быстрым прогрессированием, что позволит назначить соответствующую терапию без дополнительного обследования. Все полученные результаты легли в основу разработанного алгоритма. Вторая часть алгоритма построена на диагностике коксита при помощи МРТ и УЗИ исследования. Касается вопроса использованных генно-инженерных препаратов. Частично в исследовании использовался голимумаб, а частично другие препараты. Когда планировалось данное исследование, это был 2013 г, других препаратов кроме ингибиторов фактора некроза опухоли альфа для лечения аксиальных спондилоартритов зарегистрировано не было.

Л.Н. Денисов: возможно вам задать еще вопрос? Какие клинические проявления коксита вы чаще выявляли в исследовании?

Е.М. Агафонова: Глубокоуважаемый Лев Николаевич! Чаще пациенты не жалуются на боль в тазобедренных суставах и другие клинические параметры могут быть в пределах нормы. Поэтому выявление клинического коксита зависит от профессионализма врача. В диссертации описаны вопросы, которые нужно задать пациенту, для выявления ингвинальной боли. Так как ее симптомы достаточно стёрты, и данная боль может отдавать в колено и даже имитировать проявление сакроилиита. К сожалению, ни в одной группе исследуемых пациентов нами не получено каких-то различий по межлодыжечному расстоянию.

Л.Н. Денисов: Большое спасибо, за ответы!

Е.Л. Насонов: какие ещё есть вопросы? Римма Михайловна, пожалуйста.

Р.М. Балабанова: Уважаемая Екатерина Михайловна, скажите пожалуйста, по вашим данным указано что одним из факторов риска является периферический артрит. Какие периферические суставы наиболее часто вовлекаются одновременно с тазобедренными суставами? Влияла ли терапия основного заболевания не только на коксит, но и на другие суставы?

Е.М. Агафонова: Глубокоуважаемая Римма Михайловна, преимущественно это

были артриты нижних конечностей (коленных и голеностопных суставов). Возвращаясь к слайду общей характеристики пациентов проспективной группы, видно, что количество артритов периферических суставов достоверно снизилось. Отдельно влияние периферических артритов на коксит мы не анализировали, но по данным кластерного анализа, данный факт был выявлен.

Е.Л. Насонов: Сейчас Наталья Владимировна, а потом Дмитрий Евгеньевич.

Н.В. Чичасова: Уважаемая Екатерина Михайловна, большое спасибо за доклад! Конечно, Вами проведена колоссальная работа. Всегда ли у вас было двухстороннее поражение тазобедренных суставов, так как у вас рассчитывалась суммарная стадия рентгенологического коксита. Если не было поражения - это ноль. У вас за два года наблюдения снизилось шейчно-капсулярное расстояние, но не значительно, при этом пациентов с синовитом у вас достоверно уменьшилось. Как Вы объяснили этот факт? И третий вопрос, Вами показано увеличение скорости прогрессирования только в группе базисных противовоспалительных препаратов, однако у вас такой группы по дизайну исследования не было. В группе только НПВП вами отмечено снижение скорости практически в два раза, чем вы объясните данный факт? Может быть, группы были неоднородные?

Е.М. Агафонова: Глубокоуважаемая Наталья Владимировна большое спасибо за вопросы! Начну по порядку, касаясь индекса, при анализе данных у нас не было выявлено пациентов с изолированным односторонним кокситом, максимальная разница между суставами была один балл, т.е. справа - стадия 2, а слева - стадия 1. Поэтому был выбран СсрК 3 балла за достоверную рентгенологическую стадию. Что касается шейчно-капсулярного расстояния (ШКР), диагноз устанавливался двумя вариантами: при увеличении ШКР больше 7 мм и при наличии асимметрии между суставами более 1,5 мм. Видимо в этом причина столь незначительного его уменьшения. Касаясь вопроса базисных противовоспалительных препаратов, допущена опечатка на слайде. Изначально в группу постоянного приема базисных противовоспалительных препаратов и НПВП был включен 21 пациент. Данная подгруппа изначально была активнее всех, у них имелась высокая лабораторная активность и активные периферические артриты. Большинство пациентов этой

группы были переведены на генно-инженерную терапию. У оставшихся пациентов, также сохранялась высокая активность заболевания, но они не были переведены по организационным причинам на другую терапию.

Е.Л. Насонов: Дмитрий Евгеньевич прошу.

Д.Е. Каратеев: Спасибо большое, на самом деле очень интересная работа! Но в ней есть данные рентгенологических исследований и есть данные по МРТ и УЗИ. В первой группе АС с кокситом, я так понимаю все имели достоверный рентгенологический коксит. При этом в данной группе УЗИ признаки выявлены в 75%, МРТ признаки в 88%, а клинические признаки в 82%, а во второй группе 24%, 72% и 52% соответственно. Получается, что по УЗИ и МРТ расхождение в три раза. В динамике УЗИ и МРТ синовит уменьшился в 1,5 раза, при этом рентгенологический коксит стал выявляться в 62%, при этом получается, что УЗИ и МРТ не чувствительны? По моему мнению очень большие расхождения между УЗИ и МРТ. И по моему мнению данные методики не позволяют выявить персистирующий синовит. Поэтому у меня есть следующие вопросы. Первый: в каком проценте УЗИ и МРТ совпадали? Второй вопрос: Лев Николаевич считает, что всем надо выполнять УЗИ и МРТ для раннего выявления коксита, но по вашим данным они не чувствительны. Как это можно объяснить?

Е.М. Агафонова: Глубокоуважаемый Дмитрий Евгеньевич, начну по порядку, касаясь совпадений МРТ и УЗИ. В первой группе данное совпадение составило 75%. В группе проспективного исследования 72%.

Д.Е. Каратеев: Я имел введу группу раннего аксиального спондилоартрита.

Е.М. Агафонова: В данной группе анализ не проводился, в связи с выполнением МРТ только 54 пациентам, что было подчеркнуто в моем сообщении. Так же стоит отметить, что синовит выявленный на МРТ и УЗИ - разные вещи, так как исследования его выявляют в разных плоскостях, что требует дальнейшего изучения. В плане прогрессирования, учитывая ранее выполненные исследования, мы отобрали контрольную группу без инструментальных признаков воспаления и в этой группе также выявили прогрессирование. Что говорит о возможном воспалении и в других структурах.

Е.Л. Насонов: Я думаю, это были очень хорошие ответы на вопросы. Далее будет

возможность выступить и прокомментировать. Сначала предоставим слово научному руководителю, а потом будет технический перерыв.

Е.Л. Насонов: Слово предоставляется научному руководителю профессору, д.м.н. Эрдесу Шандору.

Ш.Эрдес: Положительно характеризует диссертанта (отзыв прилагается).

Е.Л. Насонов: Спасибо большое, Шандор Федорович! Мы вас полностью поддерживаем!

Сейчас технический перерыв, вручение проектов заключения.

И. С. Дыдыкина (раздаёт проекты заключения диссертационного совета по диссертации Е.М. Агафоновой).

Е.Л. Насонов: продолжаем заседание. Слово предоставляется ученому секретарю Дыдыкиной И.С.

И.С. Дыдыкина (зачитывает заключение). Глубокоуважаемые коллеги! Первичная экспертиза работы была проведена в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, присутствующие хорошо знакомы с обсуждением этой работы. Диссертация Агафоновой Екатерины Михайловны «Коксит при аксиальном спондилоартрите: особенности течения и терапии» является законченной научно - квалификационной работой и представляет большую ценность для ревматологии. Диссертационное исследование основано на собственных данных и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов. На основании актуальности и научной новизны, полноты изложения диссертации в опубликованных работах было предложено рекомендовать работу к защите. На заседании ученого совета из 42 членов присутствовало 33. Все 33 проголосовали «за». В качестве рецензентов выступали хорошо известные всем научные сотрудники дмн Галушко Е.А. и кмн Корсакова Ю.Л.

Ведущей организацией, РНИМУ им. Пирогова, подготовлен отзыв, который составлен, обсужден и подписан Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заверен проректором по научной работе профессором Ребриковым. Замечаний и вопросов в отзыве ведущей организации не

содержится. По актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Агафоновой Е.М. на тему: «Коксит при аксиальном спондилоартрите: особенности течения и терапии» полностью соответствуют требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции от 21.04.2016 г. №335, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 20.03.2021г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.27– «Ревматология».

На автореферат поступили положительные отзывы от: доктора медицинских наук, профессора Меньшиковой Ларисы Васильевны, заведующей кафедрой семейной медицины Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Также своей высокой оценкой поделилась Гайдукова Инна Зурабиевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Инна Зурабиевна является экспертом мирового уровня по вопросам спондилоартритов. Ее мнение чрезвычайно интересно. Отзыв положительный. Замечаний и вопросов нет.

Щендригин Иван Николаевич, кандидат медицинских наук, главный внештатный ревматолог Министерства Здравоохранения Ставропольского края, и.о. главного врача, руководителя ревматологического центра Ставропольской краевой клинической больницы, также высказал положительное мнение о работе. Шестерня Павел Анатольевич, проректор по научной работе, доктор медицинских

наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом профессионального обучения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации прислал свое положительное мнение. Положительный отзыв получен от Отгиевой Эльвиры Николаевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии и профилактической медицины Краевого государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края;

Все отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат.

Е.Л. Насонов: Спасибо Ирина Степановна. С большим удовольствием предоставляю слово официальному оппоненту доктору медицинских наук, профессору Реброву Андрею Петровичу. Для нас чрезвычайно большая радость, что Вы сегодня с нами, спасибо. Пожалуйста Андрей Петрович!

А.П. Ребров: Добрый день глубокоуважаемый Евгений Львович, члены диссертационного совета, коллеги, дорогие друзья! Это действительно уникальная возможность, как вы говорите в живую не через экран компьютеров и телевизоров выступить и я, конечно, благодарю за приглашение выступить на этом заседании диссертационного совета. Выступление на вашем заседании диссертационного совета — это огромная честь. На оппонирование представлена совершенно уникальная потрясающая работа, которую я с, одной стороны оппонирую, а с другой стороны, не столько оппонирование, сколько осознаю серьезность проблемы. Зачитывает свой отзыв (отзыв прилагается к стенограмме).

Отходя от официального текста отзыва, хотелось бы подчеркнуть, что в этой аудитории находятся специалисты-ревматологи высочайшего уровня, и им не надо объяснять актуальность проблемы спондилоартритов. Это одно из самых разрабатываемых и изучаемых, «серьезно быстро прогрессирующих» направлений в ревматологии. В этом направлении есть несколько болевых точек, которые

и вызвали обсуждение в этой аудитории. Сегодня сформировалось четкое представление что такое спондилоартрит. Но коксит — это особая статья, особая глава, раздел спондилоартритов, анкилозирующего спондилоартрита и мы сегодня обращаемся к этой теме. Все вопросы, которые заданы Екатерине Михайловне, как раз свидетельствуют об актуальности проблемы. Как диагностировать, на что опираться, как рано начинается коксит, как часто он встречается при анкилозирующем спондилоартрите и что происходит дальше. Мы лечим пациентов, им становится лучше, но есть такие, которых мы не лечим и им тоже становится лучше и так далее. Это сложный момент. Конечно хочется признать абсолютную заслугу всего института и лаборатории, которая решилась на проведение данного исследования, потому что в рамках сугубо клинической работы, есть серьезные минусы и методические ограничения, формальные ограничения при проведении МРТ исследования. Мы понимаем, что в рамках рандомизированного клинического исследования, может и можно было пойти на такое исследование. И второе, надо иметь незаурядные аналитические способности, что, конечно, вызывает огромное уважение к руководителю и к Екатерине Михайловне за титанический труд. Когда я читал диссертацию, понимал, как сложно было вести этих пациентов. Если бы взяли только группу с одним верифицированным инструментальным признаком коксит, группа была бы меньше, но однороднее. Но это была бы выборка, которая не обнажила бы все проблемы, которые есть. Представлена уникальная работа с интереснейшим дизайном: есть срез однократный, причем, это пациенты с анкилозирующим и со спондилоартритом ранним, и, конечно, динамическое наблюдение. Эта работа, скорее всего, не была выполнена, если бы она была аспирантской работой. Просто не хватило бы времени на реализацию. И это подтверждает уникальность диссертации. Проспективное исследование это уже удел не кандидатской диссертации. Если говорить по большому счету, потому что это уровень другого ведения пациентов, и в этом тоже уникальность диссертации. Конечно, использована абсолютно репрезентативная выборка - 300 пациентов. Методически все очень хорошо организовано. Вопрос верификации диагноза коксита: помимо клинического, это использование инструментальных методов. По сути дела, оп-

понял сам себе, становится ясно из работы то, что у нас есть инструменты, которые серьезно помогают в диагностике, но мы понимаем, что одним из важнейших выводов диссертации является положение о том, что этих методов, к сожалению, явно недостаточно. Требуется дальнейший поиск инструментального исследования, возможно, это будет радиоизотопное исследование, или какое-то другое исследование. Конечно, в реальной клинической практике мы «упускаем» пациентов, у которых есть коксит, и мы не знаем, что с ними происходит. Потом выявляем последствия.

На наш взгляд, автором получены абсолютно новые данные. Сам факт определения частоты и сложности диагностики выявления коксита при спондилоартритах является уникальным. Изменение динамики — это уже серьезная научная и практическая значимость, которая не вызывает никаких сомнений. Прделана серьезная работа, прежде всего аналитическая. Другая проблема, которая представлена в диссертации - проблема терапии. Из диссертации можно было убрать группу пациентов, получавших базисные и нестероидные противовоспалительные препараты, но в реальной жизни — это все пациенты, которые перетекают из одной группы в другую, и это тоже трудности аналитического характера. По материалам диссертации написано большое количество статей и это действительно статьи, которые вносят большой вклад в современное изучение спондилоартритов. Диссертация изложена на 131 странице и построена по классическому варианту. Очень хорошо написано заключение, оно небольшое, но емкое. Работа ставит не двоеточие, а многоточие. Нам всем работать, работать и еще раз работать. Задачи, которые ставил перед собой автор, выполнены полностью. Принципиальных замечаний нет. У меня есть два коротких вопроса:

1. На какие параметры, по Вашему мнению, надежнее опираться при диагностике коксита?
2. Вами была разработана и апробирована формула подсчета скорости рентгенологического прогрессирования. Возможно ли ее использовать у всех пациентов с аксСпА или только на ранней стадии заболевания?

Е.М. Агафонова: Глубокоуважаемый Андрей Петрович, спасибо за проде-

ланный Вами труд и высокую оценку нашей работы. Я начну, наверное, со второго вопроса. Касается формулы. Если у нас есть точка десять лет назад и сейчас, конечно, полученный результат будет средний, и скорость будет средней за 10 лет. Если, у нас будет несколько точек, а желательно каждый год, то мы получим более достоверный результат, что позволит без дополнительного обследования назначать генно-инженерные биологические препараты, используя положение о быстро прогрессирующем коксите. Соответственно, когда разрабатывался алгоритм, мы думали от чего отталкиваться от МРТ или других параметров. И поняли, что надо исходить от рентгенограммы с определением скорости прогрессирования, так как это заложено в рекомендации Российской группы ученых по изучению спондилоартритов. Если врач при осмотре видит ограничение функции сустава, болевой синдром, то возможно использование УЗИ и МРТ. А если видит быстрое прогрессирование - использует формулу и решает вопрос дальнейшей терапии.

А.П. Ребров: Большое спасибо за ответы на вопросы и, глубокоуважаемые коллеги, заключение: диссертация Агафоновой Е.М. «Коксит при аксиальном спондилоартрите: особенности течения и терапии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Эрдеса Шандора, является самостоятельным законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача современной ревматологии. Актуальность проблемы, методический подход, научная новизна и практическая значимость работы полностью соответствуют 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 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждение искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 - «Ревматология». И еще раз благодарю глубокоуважаемый диссертационный совет за оказанную честь и всегда готов принять участие в обсуждении планируемых и защищаемых диссертаций.

Е.Л. Насонов: Спасибо, Андрей Петрович, не только за позитивный отзыв, но и

за ваше выступление, которое вносит вклад в изучение проблемы.

Второй оппонент д.м.н., профессор Абдулганиева Д.И. уважительной причине отсутствует. Пожалуйста, Ирина Степановна, зачитайте отзыв оппонента.

И.С. Дыдыкина: зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). Замечаний и вопросов в отзыве нет. В заключении говорится, что диссертационная работа Агафоновой Е.М. «Коксит при аксиальном спондилоартрите: особенности течения и терапии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Эрдеса Шандора, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача современной ревматологии и полностью соответствуют 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 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 - «Ревматология».

Е.Л. Насонов: Спасибо большое, Ирина Степановна. Пожалуйста, кто хотел бы высказаться? Пожалуйста, Татьяна Викторовна Коротаева.

Т.В. Коротаева: Глубокоуважаемые члены диссертационного совета, коллеги! Хочу поддержать эту работу, потому что она имеет не только крайне высокую научную значимость, но и раскрывает высокую частоту выявления, вернее не выявления коксита. Данную работу Екатерина Михайловна выполняла на наших глазах, и мы можем подтвердить достоверность данных. Очень большой практический опыт Екатерина Михайловна получила в ходе подготовки диссертации, поэтому я бы хотела поддержать эту работу и мне кажется, что Екатерина Михайловна обладает всеми качествами, которыми должен обладать кандидат медицинских наук в лучших традициях ревматологии.

Е.Л. Насонов: Да, пожалуйста Дмитрий Евгеньевич!

Д.Е. Каратеев: Я бы хотел поддержать данную работу. Работа с моей точки зрения очень ценна своим объемом, массивным материалом и раскрывает «болевы точки». К сожалению, ограничены возможности и методы ранней диагностики коксита. И это серьезная проблема. В институте ревматологии изучение этой темы

началось в начале 2000 годов. Тогда была защищена диссертация Николая Савина по УЗИ диагностике поражения тазобедренного сустава и были описаны 28 УЗИ симптомов поражения тазобедренных суставов. С тех пор диагностика ушла вперед, достигнуты международные консенсусы, но, тем не менее, мы видим большие расхождения между результатами различных методов обследования. Поэтому, в настоящее время, какой метод выбирать для подтверждения коксита, это вопрос личного выбора врача, который будет заниматься конкретным пациентом. В дальнейшем, может быть, еще раз, обсудить значимость того или иного метода диагностики коксита. Данная работа очень ценная, я ее поддерживаю.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое. Пожалуйста, Наталья Владимировна.

Н.В. Чичасова: Я тоже хочу поддержать данную работу, как человек не понаслышке знающий про оценку рентгенологического прогрессирования. Я постараюсь коротко. По самой работе: большой клинический материал, современные методы, современный анализ результатов и попытка выделения формулы скорости прогрессирования. Правда, хотела охладить пыл диссертанта. Мы в свое время внедрили коэффициент прогрессирования эрозийного артрита при ревматоидном артрите. Вашу формулу будут использовать в высококвалифицированных учреждениях, где имеется научное воспитание. Никто в клинической практике использовать ее не будет, к сожалению. То, как Екатерина Михайловна отвечала на вопросы, свидетельствует о том, что она знает о чем говорит, понимает, о чем говорит. Перед нами серьезный научный исследователь, который может обобщать и анализировать научный материал.

Е. Л. Насонов: Спасибо большое, Андрей Викторович пожалуйста.

А.В. Гордеев: Глубокоуважаемый Евгений Львович, члены диссертационного совета, Екатерина Михайловна! Большое спасибо, за удовольствие, которое вы доставили своей работой. Безусловно хочу ее поддержать. Хочу поддержать профессора Реброва А.П. в контексте защиты, действительно проблем много и это только начало. Я думаю, что не только специалисты, занимающиеся анкилозирующим спондилитом, стали отмечать особенность и огромную частоту скрытого, выявленного, очень явного коксита. Итог работы - состояния несколько отличающиеся

от того, что мы привыкли видеть. Я за последние 5 лет не видел ни одного анкилоза тазобедренного сустава. Но асептические некрозы сплошь и рядом, может вот этим надо заниматься. Почему коксит приводит к некрозу? Совершенно очевидно, что процессы, которые мы видим у пожилых пациентов с остеоартритом, остеонекрозом требуют осмысления. То ли это васкулит, то ли это что-то еще. Пациенты с кокситом требуют дальнейшего наблюдения, как раз таки, для дальнейшего выявления у них асептического некроза, почему и у каких пациентов он возникает. Анкилозов нет практически, т.е универсальные процессы которые мы привыкли видеть при анкилозирующем спондилите на тазобедренный сустав не распространяются.

Е. Л. Насонов: Андрей Викторович, большое спасибо. Я думаю, у нас выступили все, кто хотел. Я тоже хотел выступить, но поскольку у нас были такие прекрасные выступления, воздержусь. Проблема очень интересная, абсолютно уникальная, загадочная. Я приветствую Шандора Федоровича, который инициировал много лет назад данное исследование. Давайте инициируем исследования коксита при ревматоидном артрите, так как ничего не понятно, как и с остеоартритом. В принципе ту проблему, которую обозначил Андрей Викторович между «асептическим некрозом» и анкилозированием, в более широком контексте было бы интересно изучить. Евгений Германович, может стоит данную проблему обсудить отдельно на ученом совете. Она много раз докладывалась и на международных конгрессах, но хотелось бы ее еще раз обсудить. Очень горячо поддерживаю Екатерину Михайловну и ее работу.

Е. Л. Насонов: Соискателю предоставляется заключительное слово (для ответа на вопросы, возникшие в ходе обсуждения). Она благодарит диссертационный совет за внимание к работе, интересные вопросы и дискуссию, выражает благодарность научному руководителю и коллегам за помощь в выполнении работы.

Е. Л. Насонов: Переходим к выбору счетной комиссии. Предлагаю избрать счетную комиссию в составе д.м.н., профессора Чичасовой Н.В., д.м.н. Попковой Т.В., д.м.н., проф. Соловьева С.К. Возражений нет? Состав счетной комиссии утверждается единогласно. Объявляется перерыв для тайного голосования.

Слово предоставляется д.м.н., профессору Чичасовой Н.В.

Н.В. Чичасова.: уважаемые коллеги, члены диссертационного совета! Счетная комиссия в составе 3 человек д.м.н. Попковой Т.В., д.м.н. Соловьева С.К., д.м.н. Чичасовой Н.В. избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Агафоновой Е.М. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 22 человек. Присутствуют на заседании 18 человек, в том числе докторов медицинских наук по рассматриваемой специальности – 17. Роздано бюллетеней 18, не розданных 4, оказалось в урне 18 бюллетеней. Результаты голосования по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук Агафоновой Е.М.: ЗА – 18, ПРОТИВ – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Е.Л. Насонов: Решение счетной комиссии поддерживаем? За, против, воздержавшиеся? Принято единогласно. От всего сердца поздравляю с замечательной защитой, желаю успехов!

Е.Л. Насонов: По проекту заключения есть замечания? Замечаний нет. Уважаемые коллеги, нужно утвердить проект заключения. Прошу голосовать. ЗА-18, ПРОТИВ - нет, воздержавшихся нет.

Заключение принято открытым голосованием (ЗА – 18 человек) в следующей редакции:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- установлено, что среди пациентов с анкилозирующим спондилитом клинические признаки коксита выявлены в 82 %, УЗ-признаки — в 75 %, МРТ-признаки — в 88 % случаев, и только у 50 % больных коксит подтверждается рентгенологически. Больше половины пациентов (54 %) с кокситом имеют высокую активность заболевания, а рентгенологические изменения в тазобедренных суставах и функциональные ограничения нарастают по мере увеличения давности коксита.

- показано, что на ранних стадиях аксиального спондилоартрита клинические признаки коксита встречаются у 54 %, УЗИ-признаки — у 24 %, МРТ-признаки — у 72 %, а рентгенологические изменения — у 4 % больных. Рентгенологический коксит всегда сочетается с 3 и 4 стадией сакроилиита.

- выявлено, что среди пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом клинические проявления коксита имеются у 55 %, УЗИ-признаки — у 20 %, МРТ-признаки — у 33 %, а рентгенологический коксит не выявляется ни в одном случае.

- установлено, что примерно в 20 % случаев отмечается бессимптомное течение коксита, которое выявляется при помощи инструментального исследования (УЗИ и МРТ тазобедренных суставов).

- выявлено, что в процессе двухлетнего динамического наблюдения число больных с клиническими, УЗИ и МРТ-признаками коксита уменьшилось в 1,5 раза ($p < 0,05$) и у 18 % пациентов с воспалительными изменениями в тазобедренных суставах удалось купировать воспаление без развития структурных изменений. В то же время число больных с рентгенологическими изменениями в ТБС увеличилось в 2,5 раза, достигнув через два года 62 % ($p < 0,05$).

- показано, что за два года динамического наблюдения у 18 % больных с ранним аксиальным спондилоартритом, без инструментальных признаков поражения тазобедренных суставов, развился рентгенологический коксит.

- установлено, что терапия препаратами ингибиторов фактора некроза опухоли альфа достоверно уменьшает скорость рентгенологического прогрессирования коксита у больных с аксиальным спондилоартритом в сравнении со стандартной терапией (НПВП, сульфасалазин, метотрексат) данного заболевания.

Результаты диссертации обосновывают необходимость ранней диагностики поражения тазобедренного сустава, динамического наблюдения и правильного лечения пациентов с кокситом и аксиальным спондилоартритом, которые способствуют сохранению низкой активности болезни и улучшению прогноза заболевания.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые представлена оценка частоты коксита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. Впервые в Российской Федерации по результатам длительного наблюдения дана подробная клинико-инструментальная характеристика коксита при аксиальном спондилоартрите. На основании проспективного наблюдения впервые

дана характеристика инструментальных проявлений коксита у пациентов с аксиальным спондилоартритом в динамике. Впервые представлен метод определения скорости прогрессирования коксита, основанный на расчете суммарной стадии рентгенологических изменений в тазобедренных суставах у больных с аксиальным спондилоартритом за определенный промежуток времени. Впервые в Российской Федерации проведена сравнительная оценка влияния различных схем лечения на течение коксита при аксиальном спондилоартрите.

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.

Значение полученных соискателем результатов исследований для практики подтверждается тем, что:

- результаты исследования внедрены и применяются в клинике ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, в частности, на основании клинической и инструментальной оценки разработан алгоритм диагностики коксита при аксиальном спондилоартрите. На основании результатов проведённой работы для практического использования рекомендованы магнитно-резонансная томография и ультразвуковая диагностика как методы обследования, выявляющие поражение тазобедренных суставов на ранней стадии. Результаты анализа эффективности различных схем лечения коксита могут быть использованы ревматологами для оптимизации терапии больных аксиальным спондилоартритом.

Автором продемонстрирована важность раннего выявления, динамического наблюдения за пациентами с поражением тазобедренных суставов, что поможет предотвратить серьезные осложнения и улучшить прогноз заболевания.

- материалы диссертации используются при проведении лекций и практических занятий для ординаторов и аспирантов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

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

- достаточное количество включенных пациентов (n=300), 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 программ Statistica.

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

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

Диссертационная работа входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», в рамках научной темы № 350 «Ранние спондилоартриты: эволюция, диагностика и тактика лечения» государственный регистрационный номер: 01201180903;

Личный вклад автора состоит в осуществлении анализа данных, на основе которых был подготовлен и опубликован литературный обзор. Диссертант принимала участие в разработке тематических карт пациента с кокситом и аксиальным спондилоартритом. Согласно поставленным задачам автором сформирована электронная база данных, куда внесены пациенты основной и контрольных групп. Автор лично осуществляла ведение пациентов с аксиальным спондилоартритом в стационаре, динамическое наблюдение (повторные госпитализации и амбулаторный прием), а также работала с медицинской документацией. Диссертант самостоятельно проводила физикальное обследование, в том числе оценку функции тазобедренных суставов, индексы активности и функциональных нарушений заболевания, а также принимала участие в оценке рентгенограмм и МР-томограмм. На основе проведенной статистической обработки полученной информации, анализа результатов исследования, сопоставления с данными литературы, автором сформулированы выводы и практические рекомендации.

На заседании 26.11.2021 диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Коксит при аксиальном спондилоартрите: особенности течения и терапии» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (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 №1168, от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени. Диссертационный совет принял решение присудить Агафоновой Екатерине Михайловне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27- «Ревматология».

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

Насонов Евгений Львович

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.м.н.

Дыдыкина Ирина Степановна



26.11.2021 г.