Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного Совета Д 001.018.01.

в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой 09.09.2016 г.

Защита диссертации Сокол Евгении Владимировны

«Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии»,

представленной на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.22 – «Ревматология»

Москва – 2016 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 диссертации Сокол Евгении Владимировны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук от 09.09.2016 г., протокол № 28

# Заместитель председателя диссертационного совета:

# д.м.н., проф. Ш.Ф. Эрдес

Ученый секретарь диссертационного совета: к.м.н. И.С. Дыдыкина

*Эрдес Ш.Ф.:* Утвержденный состав совета 21 человек, присутствует 19, в том числе докторов наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология» - 18 человек. Присутствуют на заседании следующие члены совета:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ФИО | Научная степень | Шифр специальности |
| 1 | Эрдес Ш., заместитель председателя | д.м.н. | 14.01.22 |
| 2 | Дыдыкина И. С., ученый секретарь | к.м.н. | 14.01.22 |
| 3 | Алекберова З.С. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 4 | Александрова Е.Н. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 5 | Амирджанова В.Н. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 6 | Ананьева Л.П. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 7 | Балабанова Р.М. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 8 | Баранов А.А. | д.м.н | 14.01.22 |
| 9 | Галушко Е.А. | д.м.н | 14.01.22 |
| 10 | Гордеев А.В. | д.м.н | 14.01.22 |
| 11 | Денисов Л.Н. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 12 | Жиляев Е.В. | д.м.н | 14.01.22 |
| 13 | Каратеев Д.Е. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 14 | Кузьмина Н.Н. | 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 | Сигидин Я.А. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 18 | Соловьев С.К. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 19 | Чичасова Н.В.  | д.м.н. | 14.01.22 |

В повестке дня совета защита диссертации Сокол Евгении Владимировны, тема диссертации «Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии», представлена на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «ревматология».

 Диссертация выполнена в лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А)

 Принята к защите 18.05.2016 г., протокол №18, 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. 34а).

 Научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор Васильев Владимир Иванович, ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваниях Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

 Официальные оппоненты:

Винокурова Людмила Васильевна - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы»;

 Казанцева Ирина Александровна - доктор медицинских наук, профессор, руководитель патологоанатомического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Ведущая организация Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заключение подписано Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии имени акад. А.И. Нестерова лечебного факультета).

Слово для оглашения документов, имеющихся в деле соискателя, предоставляется ученому секретарю диссертационного совета к.м.н. Дыдыкиной Ирине Степановне. (Дыдыкина И.С. зачитывает официальные данные, содержащиеся в личном деле диссертанта):

 *Дыдыкана И.С.*: Уважаемые коллеги! Разрешите представить Сокол Евгению Владимировну, 1984 года рождения, выпускницу Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова, которую окончила в 2007 году, по результатам обучения был вручен диплом с отличием. После окончания института Сокол Е.В. поступила в ординатуру на кафедру факультетской терапии №1 Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова, которую успешно окончила в 2009 году и поступила в академическую аспирантуру на базе нашего Института. В аспирантуре ею была освоена программа подготовки научно-педагогических кадров по направлению подготовки «Ревматология». В настоящее время не работает. Тема кандидатской диссертации была утверждена на заседании Ученого совета 24 марта 2009 г. Работа одобрена этическим комитетом. Полный текст диссертации опубликован на сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 18 апреля 2016 г. после чего 25.04.2016г. было принято заявление и документы от диссертанта, 26.04.2016г. назначена экспертная комиссия, в состав которой вошли: д.м.н З.С. Алекберова, д.м.н. Т.В. Попкова и д.м.н. С.К. Соловьев. Перед экспертами стоял вопрос о соответствии темы диссертации заявленной специальности «ревматология», о полноте изложения материала в опубликованных работах, обсужден и оценен авторский вклад в выполнение данной работы. По результатам экспертизы 10 мая 2016 г., было подготовлено заключение, предложены кандидатуры оппонентов. Основанием для назначения и выбора оппонентов явилось наличие публикаций по заявленной теме и достаточная компетентность предполагаемых оппонентов. Предполагаемые оппоненты дали согласие, представили заверенные сведения о своей работе. 18.05.2016 г.. была назначена дата защиты, утверждены оппоненты, ведущая организация, дано разрешение на печать и рассылку автореферата диссертации. Объявления о защите опубликованы 19 мая 2016 г. на сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, а 20 мая на сайте Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки РФ. Вместе с объявлением о защите, вместе с авторефератом размещен отзыв научного руководителя за подписью профессора Васильева В.И. Автореферат разослан 02 июня 2016 г по списку, рекомендованному ВАК и дополненному диссертационным советом; в период с 27 по 31 мая 2016 г. все члены диссертационного совета получили автореферат. В материалах личного дела соискателя представлены акт о проверке первичной документации, результаты экзаменов кандидатского минимума по иностранному языку, истории и философии науки, специальности ревматологии. Дано подтверждение того, что для сдачи экзамена по истории и философии науки Сокол Евгения Владимировна прикреплялась в качестве экстерна в ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России для сдачи экзамена. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Оригинальность исследования составила 96,75%, что свидетельствует о высоком уровне самостоятельности данного исследования. Акт проверки первичной документации подписан профессором Беловым Б.С., профессором Балабановой Р.М., кандидатами наук Тарасовой Г.М. и Егоровой О.Н.

Материалы личного дела и документы предварительной экспертизы диссертации соответствуют требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК Министерства образования и науки РФ.. Таким образом, на основании всех перечисленных документов, публикаций, сданных кандидатских экзаменов соискатель может представлять свой доклад на нашем совете.

*Эрдес Ш.Ф.:*Пожалуйста, Евгения Владимировна.

(Сокол Е. В. излагает основные положения диссертации).

*Эрдес Ш.Ф.:* Спасибо большое. Пожалуйста, какие вопросы есть к соискателю?

*Александрова Е.*Н.: Первый вопрос. Понимаю, это не было задачей исследования, но по данным литературы скажите какова диагностическая чувствительность и специфичность определения IgG4 и плазмобластов?

*Сокол Е.В*.: Да, если говорить об универсальных диагностических критериях Umehara, диагностическая чувствительность составляет 97.8%, специфичность 80%. Если говорить только про определение IgG4 в сыворотке, то практически все работы, которые есть, проводились на группе пациентов с аутоиммунным панкреатитом 1 типа, в них пациенты чаще всего сравнивались с пациентами с карциномами. Для уровня IgG4 сыворотки более 135 мг/дл чувствительность составляет порядка 90%, специфичность порядка 60%, положительная прогностическая значимость 34% и отрицательная прогностическая значимость 96%. При удвоении верхней границы нормы, если брать концентрации в два раза выше верхней границы нормы, то специфичность возрастает до 98-99%, но очень сильно падает чувствительность.

*Александрова Е*.Н.: А для определения плазмобластов при гистологическом исследовании? Там чувствительность и специфичность выше?

*Сокол Е*.В.: Плазмобласты сейчас считаются самым чувствительным маркером, он не зависит от уровня IgG4 сыворотки, но пока это делает только один центр, Massachusetts General Hospital, у них пока одна опубликованная работа. Исследователи очень продвигают этот маркер, но в клиническую практику он еще не вошел.

*Александрова Е*.Н.: Спасибо, у меня еще второй вопрос. Это очень интересно. Что вы можете сказать по поводу такой тесной взаимосвязи определения IgG4 и IgE в сыворотке крови, плюс еще наличие эозинофилии в крови? Потому что если мы возьмем и проанализируем чисто аллергические заболевания, вне связи с той патологией, которой Вы занимаетесь, там то же самое будет. Как объяснить эту связь, может есть патогенетическое сходство? Что по этому поводу есть в литературе?

*Сокол Е*.В.: Данные литературы на этот счет весьма противоречивы. IgE и IgG4 синтезируются В-клетками под влиянием практически одно и того же набора цитокинов. Патогенез IgG4-связанного заболевания (IgG4-СЗ) точно не известен. В какой-то момент должно происходить «переключение» с синтеза IgE на синтез IgG4. Сейчас считается, что это происходит под влиянием фолликулярных Т-хелперов и цитокинов Т-регуляторных клеток, т.е. ИЛ-10. Но точно эти механизмы не известны. Кроме того, есть работа Della-Torre, это совместная работа итальянцев и американцев, которые проанализировали частоту эозинофилии и повышения IgE у пациентов с IgG4-СЗ с атопическими заболеваниями и без. Оказалось, что повышение этих показателей с атопическими явлениями вообще никак не связаны. У пациентов с IgG4-СЗ чаще, чем в общей популяции, встречается повышение IgЕ и эозинофилия, но именно внутри группы IgG4-СЗ есть атопия или ее нет, это на повышение эозинофилов и IgE не влияло.

*Денисов Л.Н.:*У меня два вопроса. Евгения Владимировна, какие клинико-лабораторные особенности были у пациентов с IgG4-СЗ, которое потом трансформировалось в лимфопролиферативные заболевания? И второй вопрос: клинические проявления у пациентов, у которых были анти-Ro антитела? Отличалась ли клиническая картина, может была уже близко к болезни Шегрена?

*Сокол Е.*В.: По первому вопросу. К сожалению, мы бы очень хотели выявить эти особенности, но у нас такой пациент был только один, с гистологически и иммуногистохимически доказанной лимфомой. И, конечно, по одному пациенту ничего сказать нельзя. По литературным данным также никаких определенных особенностей пока не удается выявить. Особенностью является то, что пока практически все описанные лимфомы, возникшие именно в органе, пораженном IgG4-СЗ, это лимфомы слезных желез. По какой причине так происходит непонятно. Есть мнение, что слезные железы в принципе больше подвержены формированию MALT-лимфом.

По второму вопросу: у нас было всего трое или четверо пациентов с анти-Ro-антителами. У всех пациентов были невысокие титры, только у одной пациентки титр был более 200. Эта пациентка не демонстрировала никаких признаков сухости слизистых глаз, ротовой полости, у нее не было никаких кожных проявлений и, в общем-то, она никак по течению болезни не отличалась. Никаких «зацепок» за болезнь Шегрена у нее не было.

*Алекберова З.*С.: На 16 странице вашего автореферата есть рисунок, не могли бы Вы его пояснить. Тут есть подпись «другое 88%», не могли бы вы объяснить что это значит?

*Сокол Е.*В.: Левая диаграмма отражает уровень IgG4 сыворотки у пациентов. У 50 человек он был измерен, в т.ч. у 88% было повышение IgG4 сыворотки больше 135 мг/дл.

*Алекберова З.*С.: Что такое «другое»? Что это означает?

*Сокол Е.*В.: Имеется ввиду любое значение более 135 мг/дл. А правая диаграмма рассматривает именно эти 88% пациентов: у 28% было превышение до 2 норм, а у 60% - две нормы и более.

*Алекберова З.*С.: просто непонятно что такое «другое». Рисунок этот неудовлетворительный.

*Жиляев Е.*В.: Евгения Владимировна, у меня несколько вопросов. Первый вопрос: если я правильно понял из вашего доклада и автореферата, в исследование не включались пациенты с, так сказать, традиционным лечением средними дозами глюкокортикоидов без циклофосфана и ритуксимаба?

*Сокол Е.*В.: Нет, не включались.

*Жиляев Е.*В.: Если можно поясните, почему такое решение было принято. И с другой стороны удалось ли сравнить ваши результаты с результатами литературных данных на традиционном лечении?

*Сокол Е.*В.: Спасибо большое за вопрос. Евгений Валерьевич, дело в том, что в своей практике мы вообще не лечили пациентов высокими дозами глюкокортикоидов в качестве стартовой терапии. Мы изначально хотели проверить гипотезу, что можно не использовать такое агрессивное лечение, которое имеет очень много побочных эффектов и с которого потом очень тяжело уйти, что можно заменить это лечение цитостатиками и ритуксимабом. И по нашим результатам получилось, что это возможно сделать. И даже при том, что пациенты в среднем получали 2,5-5 мг преднизолона в сутки, они хорошо переносили терапию циклофосфаном и число рецидивов, число клинических ремиссий и скорость ее наступления в принципе существенно не отличались от литературных данных. Однако это исследование изначально не планировалось как большое исследование по лечению, поэтому ответить четко я вам не могу. Но это, безусловно, представляет большой интерес, сравнить данные.

*Жиляев Е.*В.: Из автореферата не понятно какие методы применялись для профилактики токсических эффектов циклофосфана?

*Сокол Е.*В.: Пациенты принимали небольшие дозы стероидов, что, по нашему мнению, уменьшает миелотоксические эффекты циклофосфана, и регулярно проводилось мониторирование биохимических показателей крови, печеночной, почечной функции.

*Жиляев Е.В.:* То есть защиты слизистой мочевого пузыря и профилактики пневмоцистной пневмонии не проводилось?

*Сокол Е.*В.: Профилактической терапии пневмоцистной пневмонии не применялось. Что касается защиты слизистой мочевого пузыря, применялась гидратация в первые несколько суток после введения. Вначале циклофосфан вводили по интенсивной схеме и пациентам было рекомендовано обильное питье.

*Жиляев Е.*В.: Последний завершающий вопрос по протоколу. Почему вы все-таки приняли решение назначить большинству пациентов в качестве первой линии терапии заболевания, которое по литературным данным вполне доброкачественное, высоко токсичный, онкогенный циклофосфамид?

*Сокол Е.*В.: Вы знаете, онкогенность, безусловно, можно обсуждать, но по токсичности у нас не получилось, что это такая токсичная и тяжело переносимая терапия. Пациенты хорошо переносили терапию и тяжелых побочных эффектов в общем-то не было: ни поражений слизистой мочевого пузыря, ни тяжелой тошноты и многократной рвоты, ни миелотоксичности мы не наблюдали, при том что у нас большое число пациентов было именно на чистом циклофосфане. Именно то, что заболевание достаточно «доброкачественное» побудило нас искать и применять альтернативное лечение. По нашему мнению, назначение терапии 30-40-50 мг преднизолона не очень молодым людям в течение длительного времени приводитк большому количеству побочных эффектов, которые в свою очередь требуют самостоятельного лечения. На циклофосфане таких побочных эффектов мы не зафиксировали. Данная терапия патогенетически более обоснована.

*Жиляев Е.*В.: Спасибо большое.

*Каратеев Д.*Е.: У меня вопрос по поводу иммунологической диагностики. Этот вопрос поднимался уже во время первичной экспертизы и сейчас не очень прозвучал. Ваша группа по спектру клинических проявлений существенно отличается от многих других групп, описания которых опубликованы, потому что у вас есть значимое преобладание поражений слюнных и слезных желез и, как вы отметили, очень небольшое число пациентов с поражениями желудочно-кишечного тракта, тем самым аутоиммунным панкреатитом. Понятно почему это произошло – потому что таким образом отбирались пациенты. Но вот если говорить о практических результатах диагностики, получается, что результаты больше должны интересовать офтальмологов и стоматологов, просто исходя из такой структуры проявлений, позволяющих заподозрить IgG4-связанное заболевание. Как вы считаете, на самом деле это так? И в ежедневной клинической практике ревматолога каким образом можно использовать ваши данные и как бы вы порекомендовали это делать?

*Сокол Е.*В.: Спасибо за вопрос. Я считаю, что в ежедневной практике ревматолога наш алгоритм будет весьма полезен, потому что стоматологи и офтальмологи, к сожалению, не очень разбираются в этой проблеме, точнее не очень хотят в ней разбираться, особенно когда они вдруг выявляют у пациента какие-либо иммунологические отклонения. Чаще всего все заканчивается тем, что берут биопсию, не находят лимфопролиферации, тут «приходит» иммунологический анализ, где выявлена гипергаммаглобулинемия или антинуклеарные антитела, возникает подозрение на системное заболевание и пациента направляют к ревматологу, который встает перед вопросом как проводить дифференциальную диагностику. Кроме того, при наличии увеличенных слюнных желез, а также сухости, которая также может быть у этих пациентов, часто направляют с диагнозом «болезнь Шегрена» и тоже надо проводить дифференциальную диагностику - это увеличение желез в рамках болезни Шегрена или какого-то другого заболевания. Безусловно, на приеме у среднестатистического ревматолога, таких пациентов будет очень немного, но они, безусловно, будут!

*Каратеев Д.*Е.: давайте тогда продолжим… можно ли сделать вывод, что именно ревматологу, если он держит это в голове, надо проводить дифференциальный диагноз между болезнью Шегрена и IgG4-связанным заболеванием? У вас получается так, так как все остальные проявления существенно реже.

*Сокол Е.*В.: Безусловно, с этими случаями придется сталкиваться, так как у небольшого числа пациентов существует «перекрытие» и иммунологическое и даже морфологическое между болезнью Шегрена и IgG4-связанным заболеванием, когда имеется не вполне типичная болезнь Шегрена, часто без ярко выраженной сухости, но есть явное (другое) заболевание

*Каратеев Д.*Е.: У вас получается, что в ревматологии структура этого заболевания совершенно другая, не такая как у всех. Все остальные случаи (кроме поражения слюнных и слезных желез) - это клиническая казуистика. И последний вопрос: как вы считаете, у больных, которые приходят с подозрением на воспалительные изменения слюнных и слезных желез к ревматологу, стоит ли в плановом порядке скринировать больных на IgG4?

*Сокол Е.*В.: Извините, не могли бы вы еще раз повторить вопрос? Пациент с подозрением на воспаление слюнных и слезных желез?

*Каратеев Д.*Е.: Слюнных и слезных желез, потому что именно таких пациентов у вас было большинство. К ревматологу попадает пациент с подозрением на болезнь Шегрена или синдром Шегрена. Стоит ли этим пациентам рекомендовать скрининговое исследование на IgG4?

*Сокол Е.*В.: Я считаю, что всем пациентам с «входящим» диагнозом «болезнь Шегрена» не стоит проводить скрининг на IgG4, но если пациенты с таким диагнозом имеют увеличенные железы, то им стоит проводить скрининг на IgG4. Потому что пациент с болезнью Шегрена увеличения слезных желез не должен иметь. Слезные железы не увеличиваются. Есть диссертация, к сожалению, я не помню точно автора, проведена в Институте глазных болезней по ультразвуковому исследованию слезных желез. Была взята группа пациентов с болезнью Шегрена и группа здоровых лиц, и было выяснено, что в группе болезни Шегрена размер слезных желез был меньше, чем в среднем в популяции. Слюнные железы - безусловно увеличиваются при болезни Шегрена, могут быть паротиты, а слезные не будут увеличены. Поэтому если слезные железы увеличены, тогда надо смотреть IgG4.

*Эрдес Ш.*Ф.: это дискуссия у нас уже? Наталья Владимировна, последний вопрос.

*Чичасова Н.*В.: По вашим данным у 48% было поражение легких, биопсия делалась только в двух случаях. У меня вопрос, во-первых, бывает ли дебют с поражения легких, и если не делается биопсия, то как ставится диагноз поражения легких при этом заболевании?

*Сокол Е.*В.: Есть описания пациентов с преимущественным поражением легких, сейчас я вам не скажу точно сколько таких описаний. Чаще всего пациентов обследуют по поводу подозрения на рак, идут на биопсию и находят фибровоспалительное поражение.

*Чичасова Н.*В.: А вы как ставили диагноз, если вы не делали биопсию?

*Сокол Е.*В.: Мы констатировали, что есть изменения легких по данным КТ. Это были разные изменения: узелковые, очаговые тени, признаки интерстициальной пневмонии. Некоторые изменения при нашем лечении исчезали, и тогда мы относили их к проявлениям IgG4-связанного заболевания.

*Чичасова Н.*В.: Понятно, спасибо.

*Эрдес Ш.*Ф.: Хорошо, спасибо большое. Сейчас технический перерыв, в течение которого будут розданы проекты заключения Диссертационного совета по диссертации Сокол Е.В. Членам ученого совета вручается проект заключения.

Продолжаем заседание. Слово предоставляется научному руководителю д.м.н., проф. Васильеву В.И.

*Васильев В.И.:*положительнохарактеризует диссертанта (отзыв прилагается).

*Эрдес Ш.Ф.:*Спасибо большое. Слово предоставляется ученому секретарю Дыдыкиной Ирине Степановне.

*Дыдыкина И.С.:*Глубокоуважаемые коллеги, члены диссертационного совета, позвольте сообщить о том, что первичнаяэкспертиза данного диссертационного исследования проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, 09 февраля 2016 г., протокол №5. Замечания, высказанные в ходе экспертной оценки рецензентами (в качестве рецензентов были приглашены и ознакомились с работой проф. Л.П. Ананьева и д.м.н Лисицына Т.А.), были учтены. Требовательное и компетентное отношение рецензентов позволило соискателю доработать и представить свой материал в виде диссертации, автореферата и доклада, в том виде, в котором мы с ним сегодня ознакомились. Ведущая организация, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, подготовило отзыв. Отзыв подписан глубоко нами уважаемой Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, которая глубоко и заинтересованно относится к проблемам ревматологии, как с точки зрения терапевта, так и с точки зрения ревматолога. В отзыве ведущей организации подчеркивается не только научный интерес ревматологов к проблеме, но и вклад соискателя в работу, практическая значимость исследования, которые позволяют верифицировать малознакомую патологию, IgG4-связанное заболевание. В отзыве говорится и подчеркивается, что и работа, и соискатель, соответствую шифру специальности 14.01.22 «ревматология» и искомой степени кандидата медицинских наук (отзыв прилагается).

На автореферат диссертации поступило четыре положительных отзыва: от Оттевой Эльвиры Николаевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней Государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края; Коршунова Николая Ивановича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии Института последипломного образования ГОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ; из Беларуси от Мартусевич Натальи Альбертовны, кандидата медицинских наук, главного ревматолога Министерства здравоохранения Республики Беларусь, доцента кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»; и от Каневской Марины Зиновьевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, одного из непосредственных учителей нашего соискателя в годы обучения в ВУЗе, которая высоко оценила и работу, и соискателя. Таким образом, у нас есть положительный отзыв ведущей организации, отзывы на автореферат и заключение по первичной экспертизе.

*Эрдес Ш.Ф*.: Спасибо, теперь слово передается оппонентам. Пожалуйста, Винокурова Людмила Васильевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр департамента здравоохранения города Москвы».

*Винокурова Л.В*.: зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме)

В процессе прочтения диссертации возникли следующие вопросы: С чем вы связываете редкую встречаемость аутоиммунного панкреатита в вашей когорте пациентов?

*Сокол Е.В*.: Я думаю, что основной причиной редкой встречаемости панкреатита в нашей когорте является особенности выборки пациентов. В основном наша лаборатория занимается дифференциальной диагностикой заболеваний, протекающих с увеличением органов орбит и слюнных желез, и в основном именно эти пациенты приходят на прием, поэтому панкреатитов было мало. Но наша известность растет и уже после того как диссертация была написана, к нам стали приходить пациенты, с панкреатитом в анамнезе, либо с признаками аутоиммунного панкреатита выявленного при обследовании. Я думаю, что мы «дойдем» до среднестатистической частоты встречаемости аутоиммунного панкреатита.

*Винокурова Л.В.:* И еще один вопрос. Как по вашему мнению, хронический риносинусит все-таки является специфическим проявлением IgG4-связанного заболевания или это сочетанная патологией?

*Сокол Е.В.*: Это сложный вопрос и данные литературы очень противоречивы. Безусловно, эти два состояния между собой как-то патогенетически связаны, потому что мы видим, что на фоне терапии IgG4-связанного заболевания цитостатиками и ритуксимабом у пациентов нормализуется носовое дыхание, обоняние, исчезают носовые полипы и это происходит на фоне патогенетической терапии IgG4-связанного заболевания. Поэтому, безусловно, имеется сильная связь между этими двумя состояниями.

*Винокурова Л.В*.: Спасибо, я удовлетворена ответами диссертанта. Принципиальных замечаний по диссертации Сокол Е.В. нет. В заключении можно сказать, что диссертация Сокол Евгении Владимировны «Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии», выполненная под руководством д.м.н. Васильева В.И., является законченным научно-квалификационной работой. По объему выполненного исследования, его актуальности, методическому подходу, новизне и практической значимости данная работа полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - «Ревматология».

*Эрдес Ш.Ф*.: Спасибо большое. В связи с тем, что второй оппонент Казанцева Ирина Александровна - доктор медицинских наук, профессор, руководитель патологоанатомического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» отсутствует по уважительной причине позвольте ученому секретарю диссертационного совета зачитать ее отзыв.

*Дыдыкина И.С*.: Зачитывает текст отзыва, отзыв прилагается.

*Эрдес Ш.Ф*.: Спасибо. Вопросов у оппонента не было, так что идем дальше. Пожалуйста, кто хотел бы высказаться в рамках дискуссии, выступить? Да пожалуйста, Дмитрий Евгеньевич.

*Каратеев Д.Е*.: Думаю эта работа должна быть поддержана, потому что она, безусловно, представляет большой научный и клинический интерес. Я абсолютно поддерживаю мнение уважаемого оппонента, что скорее всего в каждом клиническим центре будет своя статистика и клиническая характеристика данного заболевания, поэтому накопление такого рода опыта чрезвычайно важно. Что касается самой диссертантки, она смогла, как мы видим, весьма удовлетворительно разобраться в этой сложной теме, прекрасно отвечает на вопросы. Она, я считаю, полностью достойна звания кандидата медицинских наук.

*Эрдес Ш.Ф*.: Спасибо. Пожалуйста, Елена Николаевна.

*Александрова Е.Н.:* Я с удовольствием хочу поддержать эту замечательную работу, потому что с моей точки зрения она имеет огромное теоретическое значение и интерес, потому что расширяет наше представление о спектре иммуновоспалительных иммуноопосредованных ревматических заболеваний и, кроме того, действительно подчеркивает проблему, которая сейчас поднимается, мозаичности аутоиммунитета, потому что действительно аутоиммунитет тесно связан и с воспалением, и с развитием опухолей и лимфопролифернативных заболеваний, фиброзных нарушений и целого ряда других патологических состояний. Это очень важно. И это именно одна из тех работ, которая очень четко иллюстрирует именно мозаичность аутоиммунных заболеваний и их сложность. Кроме того, работа имеет практическое значение, потому что впервые в нашей стране разработан конкретный алгоритм для диагностики данного заболевания. Спасибо, поздравляю диссертанта и научного руководителя.

*Эрдес Ш.Ф*.: Спасибо. Наталья Владимировна Чичасова вам слово.

*Чичасова Н.В.*: Мне с удовольствием хочется поддержать эту работу и даже я сегодня испытываю гордость за наш коллектив, за наш Институт, потому что нозология, которая определилась только в 2011 году, и уже через пять лет появляется эта работа, где уже очень тщательно проанализировано так много больных. И меня очень порадовал наш диссертант, который очень хорошо разбирается и в теоритических вопросах, и в клинических вопросах. Для некоторых нозологий 52 человека, - мы говорим, что это маленькая выборка, а здесь, наоборот. Диссертант дала характеристику спектра клинических проявлений заболевания, подходы к диагностике в виде алгоритма, которые, наверное, еще будут модифицироваться, изменяться. Работа дает такой задел на будущее и, безусловно, она соответствует всем критериям кандидатской диссертации, а соискатель, бесспорно, заслуживает искомой степени.

*Эрдес Ш.Ф*.: Спасибо большое.

*Дыдыкина И.С*.: Уважаемые коллеги, члены Диссертационного Совета, мне бы очень хотелось, чтобы в протоколе и стенограмме этого заседания прозвучала не только высокая оценка проведенного исследования, которое, наверное, войдет в десяток лучших исследований, проведенных у нас с точки зрения новизны, интереса к проблеме, оригинальности. Но мне бы хотелось, чтобы в стенограмме была отмечена высокий интеллектуальный потенциал и яркая индивидуальность исследователя, потому что за скромными словами «диплом с отличием» в Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова стоит очень многое, это очень высокая оценка. Характерологическая и индивидуальная характеристика Жени такова, что, конечно же, это тот человек, которому по плечу решение самых сложных и самых серьезных вопросов. Повезло ли Институту? Ну, безусловно, повезло. Однако, где бы Женя ни оказалась, та организация, в которой она будет работать, по достоинству оценит ее качества. Мне хотелось бы, конечно, чтобы этой организацией был наш Институт. К сожалению, в настоящее время Евгения согласно моим документам не трудоустроена.

*Васильев В.И*.: Планируется работа Евгении в качестве младшего научного сотрудника нашей лаборатории.

*Дыдыкина И.С.*: Да, хорошо. Я поэтому и взяла слово.

*Эрдес Ш.Ф.:* Спасибо. Думаю, на этой оптимистической ноте мы закончим. Пожалуйста, Евгения, если вы в плане дискуссии хотите сказать пару слов, можете воспользоваться этим правом.

Соискателю предоставляется заключительное слово (для ответа на вопросы, возникшие в ходе обсуждения).

Сокол Е.В. благодарит членов диссертационного совета за высокую оценку работы, вопросы и предложения, высказанные в ходе обсуждения диссертации.

*Эрдес Ш.Ф*.: Теперь переходим к голосованию. Предлагаю избрать счётную комиссию в следующем составе: д.м.н. Амирджанова В.Н., д.м.н. Попкова Т.В. и д.м.н., профессор Соловьев С.К. Других предложений и возражений нет? Прошу голосовать. Состав счетной комиссии утверждается единогласно. Против и воздержавшихся нет. Объявляется перерыв для тайного голосования.

*Эрдес Ш.Ф*.: Слово предоставляется председателю счетной комиссии д.м.н. Амирджановой В.Н.

*Амирджанова В.Н*.: Дорогие коллеги! Состав избранной комиссии: Попкова Т.В., Жиляев Е.В., Амирджанова В.Н. Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по вопросу о присуждении ученой степени кандидата медицинских наук Сокол Е.В.. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 21 человека. В состав диссертационного совета дополнительно с правом решающего голоса не было введено никого. Присутствовало на заседании 19 членов совета, в том числе докторов медицинских наук по профилю рассматриваемой диссертации 18 (по специальности 14.01.22 «ревматология»). Было роздано 19 бюллетеней. Осталось не роздано 2 бюллетеня. Оказалось в урне 19 бюллетеней.

Результаты голосования по вопросу о присуждении ученой степени кандидата медицинских наук Сокол Евгении Владимировне: ЗА – 19, ПРОТИВ – нет, недействительных бюллетеней – нет. Подписано председателем счетной комиссии и членами счетной комиссии.

*Эрдес Ш.Ф*.: Спасибо большое. Голосуем за этот протокол. Кто - ЗА? Кто - ПРОТИВ? Кто воздержался? Против и воздержавшихся нет. Принято единогласно, все проголосовали ЗА присуждение ученой степени кандидата медицинских наук Сокол Е.В. Спасибо большое. Поздравляю вас.

(Сокол Е.В. благодарит научного руководителя, оппонентов, рецензентов, членов диссертационного совета).

*Эрдес Ш.Ф*.: По проекту заключения есть какие-то замечания? Замечаний нет. Уважаемые коллеги, нужно утвердить проект заключения. Прошу голосовать. Кто ЗА? Кто ПРОТИВ? Кто воздержался?

ЗА-19, ПРОТИВ - нет, воздержавшихся нет.

Заключение принято открытым голосованием (ЗА – 19 человек) в следующей редакции:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- определены и подробно охарактеризованы клинико-лабораторные особенности основных локализаций IgG4-связанного заболевания (IgG4-СЗ), встречающихся в ревматологии (IgG4-связанного дакриоаденита, IgG4-связанного сиалоаденита, IgG4-связанного ретроперитонеального фиброза);

- подтверждена высокая частота клональной В-клеточной лимфопролиферации у пациентов с IgG4-связанным дакриоаденитом;

- предложен алгоритм комплексной диагностики IgG4-СЗ;

- разработаны и предложены схемы лечения IgG4-связанного дакриоаденита, IgG4-связанного сиалоаденита и IgG4-связанного ретроперитонеального фиброза с применением цитостатиков (циклофосфамида) в качестве терапии первой линии без применения средних и высоких доз пероральных глюкокортикоидов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- впервые в России дана подробная характеристика большой группы пациентов с редкой патологией, IgG4-СЗ, диагностированным строго по международным критериям диагностики IgG4-СЗ, и установлены клинико-лабораторные корреляции;

- выявлены новые манифестации IgG4-СЗ ранее не описанные в мировой медицинской литературе (IgG4-СЗ с деструкцией тел позвонков);

- впервые в России диагностировано и описано осложнение IgG4-связанного дакриоаденита в виде IgG4-секретирующей MALT-лимфомы слезной железы;

- выявлена высокая частота В-клеточной клональной лимфопролиферации у пациентов с IgG4-связанным поражением орбит, что предполагает возможность развития лимфом на фоне длительного течения IgG4-СЗ;

- показана возможность применения в качестве терапии первой линии IgG4-СЗ цитостатиков (циклофосфамида) без использования средних/высоких доз пероральных глюкокортикоидов.

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

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

- разработан и внедрен в практику клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» алгоритм комплексной диагностики IgG4-СЗ;

- разработаны и внедрены в практику клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» подходы к терапии IgG4-СЗ без применения средних/высоких доз пероральных глюкокортикоидов;

- представлены практические рекомендации, охватывающие основные моменты диагностики и дифференциальной диагностики IgG4-СЗ в ревматологической практике.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

- включение пациентов в исследование проведено строго в соответствии с существующими международными критериями диагностики IgG4-СЗ;

- число включенных в работу пациентов достаточно для получения корректных результатов, а комплекс использованных методов исследования современен и полностью соответствует цели и задачам исследования;

- статистическая обработка материала выполнена на современном уровне с применением программ MS Exel 2013 и R 3.2.2;

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

- идея предложенного в работе алгоритма комплексной диагностики IgG4-СЗ и подходов к терапии IgG4-СЗ базируется на анализе собственных данных и обобщении передового опыта по диагностике и лечению IgG4-СЗ и лимфопролиферативных осложнений в ревматологии;

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

- установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с данными, представленными в независимых источниках по данной тематике.

Диссертационная работа входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» - тема № 337 «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей», номер гос. рег.: 01200900996 УДК 616.72-022.77-(053.8+053.2)“715”-07-08.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии соискателя на всех этапах диссертационного исследования, формировании цели и задач исследования, в получении исходных данных:

- диссертантом в соответствии с целью работы были определены критерии включения, задачи исследования, материалы и необходимые методы исследования;

- автором проведен анализ данных медицинской литературы, посвященной исследуемой проблеме, подробно изложенный в литературном обзоре;

- проанализирована картотека историй болезни пациентов, обследованных в лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с 2002 по 2010 г. и осуществлен набор пациентов согласно критериям включения;

- непосредственно автором из пациентов, включенных в основную группу исследования (52 человека), были обследованы/пролечены 42 пациента, поступивших на первичное обследование в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой или находившихся под наблюдением в лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний. Результаты обследования каждого пациента занесены в разработанную автором тематическую карту. В соответствии с планом исследования полученные данные занесены в общую электронную базу;

- диссертантом изучены методы параметрической и непараметрической статистики, произведена тщательная статистическая обработка данных с применением программ MS Excel и R (версия 3.2.2);

- результаты проведенной работы сопоставлены с данными других авторов, сформулированы выводы;

- разработан алгоритм комплексной диагностики IgG4-СЗ, предложены рекомендации для практического применения.

- соискатель самостоятельно апробировал результаты исследования, оформил рукопись диссертации, подготовил основные публикации и выступления по выполненной работе.

 На заседании 09 сентября 2016 года диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства от 21 апреля 2016г № 335 и принял решение присудить Сокол Евгении Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 18 докторов наук (по специальности 14.01.22 – «ревматология»), участвовавших в заседании из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 19, против - нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председатель диссертационного совета

д.м.н., профессор Ш.Ф. Эрдес

Ученый секретарь диссертационного совета, к.м.н. И.С. Дыдыкина

 09.09.2016 г.