

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.018.01

На базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 6 октября 2017г № 23

О присуждении Савушкиной Наталье Михайловне ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Панникулиты в ревматологии: особенности течения» по специальности 14.01.22 – «Ревматология» принята к защите 07.07.2017, протокол № 13 диссертационным советом Д 001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 Москва, Каширское шоссе, дом 34-А). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 11.04.2012 № 105/нк.

Соискатель Савушкина Наталья Михайловна 1988 года рождения. В 2011 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «лечебное дело». С 2013 года по настоящее время обучается в очной академической аспирантуре по программе подготовки научно-педагогических кадров при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 Москва, Каширское шоссе, дом 34-А). В период подготовки диссертации работала

младшим научным сотрудником в лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях отдела коррекции аутоиммунных нарушений при ревматических заболеваниях Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» в лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях отдела коррекции аутоиммунных нарушений при ревматических заболеваниях Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 Москва, Каширское шоссе, дом 34-А).

Научный руководитель доктор медицинских наук Белов Борис Сергеевич, заведующий лабораторией изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях отдела коррекции аутоиммунных нарушений при ревматических заболеваниях Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Официальные оппоненты: 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 факультета усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Терпигорев Станислав Анатольевич, доктор медицинских наук, руководитель отделения профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного

учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном Дианой Ильдаровной Абдулганиевой, доктором медицинских наук, заведующей кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации указала, что диссертация Савушкиной Натальи Михайловны на тему «Панникулиты в ревматологии: особенности течения» является законченной научной квалификационной работой. По результатам исследования автором даны актуальные практические рекомендации, к которым следует отнести дифференцированный терапевтический подход при различных видах панникулитов (Пн). Так, у пациентов с синдромом Лёфгрена и факторами риска рецидива и торпидного течения болезни (возраст старше 40 лет, длительность узловой эритемы более 3 месяцев к моменту инициации терапии, диаметр узлов > 5 см, а также снижение уровня гемоглобина и лимфоцитов в периферической крови) целесообразно назначение противовоспалительной терапии. Пациентам с узловой эритемой, исходно ассоциированной с бактериальной инфекцией, с целью достижения полного обратного развития узлов и предотвращения возникновения рецидива заболевания показано проведение адекватной терапии антибиотиками пенициллинового ряда. При липодерматосклерозе гидроксихлорохиновые препараты необходимо назначать в дозе 400 мг в сутки на протяжении не менее 6 месяцев для снижения вероятности рецидива. Важным научным фактом, имеющим прикладное клиническое значение, следует считать данные автора об обязательном включении гистоморфологического исследования биоптатов кожи и подкожно-жировой клетчатки для диагностики

панникулита Вебера-Крисчена. Практическая значимость результатов работы подтверждена их внедрением в практическую, диагностическую, лечебную и педагогическую работу, проводимую в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». По актуальности темы, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.22. - «Ревматология».

Соискатель имеет 25 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 11 статей (из них 6 — оригинальных) в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства Образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, и 14 тезисов - в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов. Ссылки на публикации достоверны. Указанные работы посвящены обсуждению собственных результатов, полученных при комплексном изучении и анализе течения и исходов панникулитов в современной ревматологической практике. Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. Валидация индексов EQ-5D и HADS для оценки качества жизни у больных панникулитами / Н. М. Савушкина, В. Н. Амирджанова, С. И. Глухова, О. Н. Егорова, Б. С. Белов // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 2. — С. 177–181.

2. Липодерматосклероз как вариант лобулярного панникулита: течение и исходы / Н. М. Савушкина, О. Н. Егорова, С. И. Глухова, С. Г. Раденска-Лоповок, Б. С. Белов // Современная ревматология. — 2016. — № 4. — С. 41–46.

3. Синдром Лефгрена: оценка исходов / Н. М. Савушкина, О. Н. Егорова, С. И. Глухова, С. Г. Раденска-Лоповок, Б. С. Белов // Врач. — 2016. — № 10. — С. 46–49.

4. Узловатая эритема как разновидность септального панникулита в ревматологической практике: оценка течения и исходов / Н. М. Савушкина, О. Н. Егорова, С. И. Глухова, Б. С. Белов // Медицинский совет. — 2016. — № 11. — С. 128–134.

На автореферат диссертации поступили положительные отзывы от Оттевой Э.Н., д.м.н., профессора, профессора кафедры внутренних болезней КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края; Бабаевой А.Р., д.м.н., профессора, заведующей кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Раскиной Т.А., д.м.н., профессора, заведующей кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; Мясоедовой С.Е., д.м.н., профессора, заведующей кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России.

В отзывах подчеркивается научная новизна, практическая значимость работы, ее высокий методический уровень исполнения. Замечаний в отзывах не содержится.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации определяется и обосновывается компетентностью в вопросах, изучаемых в диссертационном исследовании, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования, согласием на работу по оппонированию, подготовке отзывов, на участие в заседании диссертационного совета при защите диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- показана зависимость особенностей течения отдельных видов панникулита (Пн) от этиологического фактора;

- определены факторы неблагоприятного течения Пн в целом (рецидивы, медленный регресс, либо его отсутствие), а именно - принадлежность к лобулярному Пн, возраст >40 лет, наличие блюдцеобразных очаговых западений подкожной жировой клетчатки и длительность заболевания >3 месяцев;
- определены факторы неблагоприятного течения для отдельных видов Пн (возраст >40 лет, позднее начало терапии и большие размеры элементов узловой эритемы – для синдрома Лефгрена, отсутствие адекватной антибиотикотерапии – для узловой эритемы, ассоциированной с бактериальной инфекцией, склонность уплотнений к слиянию, повышенный индекс массы тела, большая длительность заболевания и наличие недостаточности клапанов перфорантных вен - для липодерматосклероза);
- доказана возможность применение опросника EuroQol five dimensions questionnaire (EQ-5D) для оценки качества жизни больных Пн;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- впервые в России в работе, основанной на исследовании большой когорты больных, показаны особенности течения отдельных видов Пн (в том числе повышение клинико-лабораторных показателей воспалительной активности более чем в 2/3 случаев - при синдроме Лефгрена, ассиметричное поражение нижних конечностей - при липодерматосклерозе, локализация уплотнений на туловище – при Пн Вебера-Крисчена) и представлена их сравнительная характеристика;
- установлено, что наибольшая частота рецидивов отмечалась у пациентов с Пн Вебера-Крисчена (39,7 на 100 пациенто-лет), наименьшая — при синдроме Лефгрена (15,3 на 100 пациенто-лет);
- доказано повышение вероятности рецидива узловой эритемы при синдроме Лефгрена у лиц старше 40 лет (ОШ 3,81; $p = 0,03$), позднем (через 3 месяца и более от момента появления узловой эритемы) начале терапии (ОШ 8,94; $p = 0,0008$) и диаметре уплотнений более 5 см (ОШ 3,65; $p = 0,03$);
- определены предикторы негативного ответа на терапию со стороны легких при синдроме Лефгрена, а именно развитие узловой эритемы в возрасте старше 40 лет

(ОШ 8,92; $p = 0,02$), снижение уровня гемоглобина (ОШ 5,63; $p = 0,01$) и лимфоцитов (ОШ 5,95; $p = 0,02$) в периферической крови;

- показана более частая встречаемость узловой эритемы у беременных в I триместре (70%, $p < 0,01$) и благоприятное ее течение;
- продемонстрирована ведущая этиологическая роль *Streptococcus spp* (56,3%) при узловой эритеме, ассоциированной с инфекцией, а также благоприятное течение заболевания при лабораторном подтверждении данного бактериального агента и проведении адекватной антибиотикотерапии;
- определены факторы, повышающие вероятность достижения полного обратного развития клинических симптомов липодерматосклероза - длительности болезни менее 3 месяцев к моменту начала терапии (ОШ 14,67; $p = 0,006$) и отсутствии недостаточности клапанов перфорантных вен нижних конечностей (ОШ 4,1; $p = 0,045$);
- доказано повышение вероятности рецидива липодерматосклероза при слиянии узлов в конгломераты (ОШ 4,33; $p = 0,037$) и приеме препаратов гидроксихлорохина в дозе 200 мг в сутки и менее на протяжении 6 месяцев и более (ОШ 5,25; $p = 0,019$);
- показана валидность и достаточная чувствительность опросника EQ-5D в качестве общего инструмента для оценки качества жизни больных Пн;
- полученные в ходе исследования результаты вносят вклад в разработку персонифицированного подхода к проведению дифференциальной диагностики и терапии больных Пн.

Применительно к проблематике диссертации результативно и эффективно, то есть с получением обладающих научной новизной данных, использован комплекс существующих базовых клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, проведено тщательное всестороннее унифицированное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование всех больных, использованы корректные современные методы статистической обработки данных, применяемых в медицине.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

- разработаны и внедрены в клинику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» основные положения диссертационного исследования с целью совершенствования персонафицированного подхода к диагностике Пн, что позволяет оптимизировать проведение лечения данной категории пациентов;
- для пациентов с синдромом Лефгрена и факторами риска рецидива и торпидного течения болезни (возраст старше 40 лет, длительность УЭ более 3 месяцев к моменту инициации терапии, диаметр узлов больше 5 см, а также снижением уровня гемоглобина и лимфоцитов в периферической крови) целесообразно назначение противовоспалительной терапии;
- при узловой эритеме, исходно ассоциированной с бактериальной инфекцией, с целью достижения полного обратного развития узлов и предотвращения возникновения рецидива заболевания рекомендуется проведение адекватной терапии антибиотиками пенициллинового ряда;
- при липодерматосклерозе гидроксихлорохиновые препараты необходимо назначать в дозе 400 мг в сутки на протяжении не менее 6 месяцев для снижения вероятности рецидива. Особого внимания требуют пациенты с длительностью заболевания более 3 месяцев и недостаточностью клапанов перфорантных вен по данным ультразвукового дуплексного сканирования. Для достижения полного обратного развития уплотнений у этих больных необходимо сочетание адекватной противовоспалительной и компрессионной терапии с максимально возможным снижением массы тела;
- для диагностики Пн Вебера-Крисчена необходимо проведение комплексного обследования с обязательным включением гистоморфологического исследования биоптатов кожи и подкожной жировой клетчатки;
- для оценки качества жизни больных Пн возможно применение опросника EQ-5D.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования; применение статистических методов выполнено на современном уровне; научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными;
- при проведении исследования использованы рекомендованные российскими и международными стандартами методы физикального, лабораторного и инструментального обследования пациентов, использовано сертифицированное оборудование;
- идея персонифицированного подхода к диагностике и терапии Пн в зависимости от его разновидности и наличия неблагоприятных прогностических факторов базируется на результатах собственного исследования и обобщении передового опыта по изучению вопросов особенностей течения и исходов Пн;
- использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;
- полученные автором диссертации результаты согласуются с единичными опубликованными ранее работами зарубежных авторов по данной тематике;
- установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;
- использованы современные методики сбора и обработки результатов исследования с применением программы STATISTICA, версия 10.0 (компания StatSoft) (включающая в себя, в том числе многомерный статистический анализ с использованием модели логистической регрессии).

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» (государственный регистрационный номер: 01201376427).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования, формировании цели и задач исследования, в получении и разработке исходных данных. В соответствии с поставленной целью работы автор изучила и проанализировала литературу, посвященную исследуемой проблеме, и опубликовала в виде литературного обзора. В дальнейшем совместно с научным руководителем были определены и сформулированы задачи, конкретизированы материалы и методы исследования, программа визитов и обследования больных, выбраны оптимальные методы для их достижения. Проанализирована картотека амбулаторных карт пациентов, обследованных в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с 2009 по 2013 гг. и на основании критериев включения проведен отбор больных (108 человек) для ретроспективного анализа. Из пациентов, включенных в проспективную группу (101 человек), непосредственно автором были обследованы и пролечены 66 пациентов, поступивших на первичное обследование в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой или находившихся под наблюдением в лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях, вся группа была вызвана на обследование в динамике. Заполнена электронная база данных, все результаты и полученные сведения обобщены и проанализированы непосредственно автором. При проведении статистического анализа освоены методы параметрической и непараметрической статистики, произведена тщательная и корректная статистическая обработка данных с применением программы STATISTICA 10.0. По результатам анализа сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов и на их основании диссертантом сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Соискатель самостоятельно апробировала результаты исследования, оформила рукопись диссертации, подготовила основные публикации и выступления по выполненной работе. Результаты диссертации отражены в 25 печатных работах, из них 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК

Минобрнауки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, 14 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

На заседании 06.10.2017г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Панникулиты в ревматологии: особенности течения» 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, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Диссертационный совет принял решение присудить Савушкиной Наталье Михайловне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 17 докторов наук (по специальности 14.01.22 -ревматология), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 18, против - нет, недействительных бюллетеней нет.

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



Насонов Евгений Львович

Ученый секретарь диссертационного совета,
к.м.н.


Дыдыкина Ирина Степановна

06.10.2017