

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской  
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М.Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

20 22 г.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Совершенствование лечебно-диагностического алгоритма при доброкачественной лимфоплазии кожи» выполнена на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Анпилогова Екатерина Михайловна, 1993 года рождения, гражданство РФ, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2017 году по специальности «Лечебное дело».

В 2019 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1366/Ао от «2» февраля 2022 г. выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель:**

Олисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Совершенствование лечебно-диагностического алгоритма при доброкачественной лимфоплазии кожи», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Анпилоговой Екатерины Михайловны на тему «Совершенствование лечебно-диагностического алгоритма при доброкачественной лимфоплазии кожи» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - Кожные и венерические болезни является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Доброкачественная лимфоплазия кожи (ДЛК) – дерматоз реактивной природы, характеризующийся развитием лимфоцитарного инфильтрата вследствие длительного воздействия провоцирующих факторов и имеющий



тенденцию к спонтанному регрессу при элиминации антигенной стимуляции без развития системных проявлений.

В настоящее время ДЛК представляет собой одно из наиболее трудно диагностируемых заболеваний в дерматологии ввиду его значительного сходства со злокачественным лимфопролиферативным процессом (В-клеточной лимфомой кожи) по клиническим и патоморфологическим признакам. Это нередко приводит как к гипердиагностике и последующей излишне агрессивной терапии доброкачественного процесса, снижающей качество жизни пациентов, так и к позднему обнаружению лимфомы кожи, что ухудшает прогноз заболевания.

Значительным успехом в истории диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи стало появление молекулярно-генетического метода (ПЦР), который позволяет обнаруживать перерожденные В-лимфоциты путем оценки характера клональности реаранжировки генов тяжелой цепи иммуноглобулина (IgH). Однако совершенство ПЦР-методики подвергается сомнению рядом ученых, опубликовавших случаи выявления поликлональности по IgH при злокачественных лимфомах и, наоборот, моноклональности при доброкачественных лимфопролиферативных процессах.

С целью повышения диагностической ценности данные клинических, гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования должны рассматриваться комплексно. Тем не менее, описаны случаи, когда через несколько лет после верификации доброкачественной лимфоплазии кожи процесс трансформируется в В-лимфому кожи, хотя в таких ситуациях нельзя исключать, что природа лимфоцитарного инфильтрата носила злокачественный характер изначально.

Несмотря на современные диагностические возможности, единственным надежным способом подтверждения диагноза «доброкачественная лимфоплазия кожи» по-прежнему остается длительное динамическое наблюдение за пациентами.

В последнее время на фоне широкого изучения роли иммунных механизмов канцерогенеза всё больший интерес для ученых представляет IgG4,

появляющийся в организме при длительной антигенной стимуляции. Доказано, что он способен ингибировать местный гуморальный и клеточный иммунный ответ и индуцировать рост раковых клеток. Обнаружена повышенная концентрация IgG4+, ассоциированная с неблагоприятным прогнозом, при меланоме, глиобластоме, раке органов ЖКТ. Также описано несколько случаев IgG4+ лимфом в различных органах. Наряду с этим есть сообщения об экспрессии IgG4+ и при доброкачественных дерматозах. Таким образом, имеющиеся данные об IgG4 в зарубежной литературе противоречивы, однако его участие в развитии злокачественных заболеваний, в том числе и при лимфопролиферативных процессах, очевидно, что делает целесообразным изучение IgG4 в рамках поиска нового дифференциально-диагностического маркера ДЛК.

Лечение ДЛК также представляет определенные трудности. Благодаря реактивному характеру процесса, элиминация триггерного фактора нередко приводит к клинической ремиссии, однако выявить его удается в половине случаев. Кроме того, зачастую пациенты самостоятельно отказываются от устранения причины, провоцирующей ДЛК (например, при ДЛК на татуировочный пигмент).

В настоящее время арсенал медикаментозных средств лечения ДЛК достаточно обширен: от ингибиторов кальциневрина до генно-инженерных биологических препаратов и даже лучевой терапии. Однако, учитывая доброкачественный характер ДЛК, столь агрессивный подход к терапии не всегда оправдан. Одним из самых эффективных и распространенных методов лечения ДЛК является применение системных глюкокортикоидных препаратов, и всё же остается определенный процент пациентов, у которых назначение данной группы препаратов ограничено в связи с наличием стероидофобии или объективных противопоказаний. Всё вышесказанное обуславливает необходимость поиска нового метода лечения ДЛК.

Недавно в зарубежной печати появились сообщения об эффективности и безопасности фотодинамической терапии ДЛК, однако они представляют собой

лишь единичные описания клинических случаев. В нашей стране публикации о данном методе отсутствуют.

Таким образом, ранняя дифференциальная диагностика реактивных и злокачественных лимфопролиферативных процессов в коже, требующих кардинально разных терапевтических подходов, а также поиск нового безопасного и эффективного метода лечения ДЛК обуславливают несомненную актуальность темы и ее практическую значимость для системы здравоохранения.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором сформулированы цели и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту; выводы и практические рекомендации. При личном участии автора был проведен анализ и систематизация критериев включения в исследование; дерматологическое обследование, включающее клинико-anamnestическую оценку; получение биологического материала для последующих гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований; обработка полученных данных с применением математико-статистического анализа; интерпретация полученных результатов; подготовка материалов диссертации, публикаций и докладов. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством пациентов группы исследования, наличием групп сравнения, современными методами исследования (клинические, гистологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические, применением адекватных методов статистической обработки данных (таблиц сопряженности, критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправками на непрерывность и правдоподобие, парного критерия Вилкоксона, точного критерия Фишера, критерия  $\phi$ , критерия  $V$  Крамера, коэффициента неопределенности). Результаты исследования научно обоснованы. Добровольное участие пациентов в исследовании подтверждалось



их письменным согласием. Проверена первичная документация (истории болезни, таблицы первичных данных, протоколы исследований).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые на статистически значимой выборке была проведена полноценная диагностика доброкачественной лимфопазии кожи, включающая клиническое, гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярно-генетическое исследования.

Впервые оценена диагностическая значимость IgG4 у больных доброкачественной лимфопазией кожи. Обнаружено статистически значимое отсутствие выработки IgG4 у больных доброкачественной лимфопазией кожи по сравнению с больными В-клеточной лимфомой кожи.

Впервые установлено, что тенденция к повышению уровня IgG4 у больных доброкачественной лимфопазией кожи может свидетельствовать о ее возможной трансформации в В-клеточную лимфому кожи.

Впервые доказана эффективность и безопасность фотодинамической терапии доброкачественной лимфопазии кожи. Показано, что применение данного метода позволяет достичь клинической ремиссии, значительно улучшить качество жизни пациентов (100%) и сохранить полученные результаты в течение года у 94% больных.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

На основании результатов проведенных исследований предложен новый диагностический маркер, позволяющий повысить точность дифференциальной диагностики доброкачественной лимфопазии кожи и В-клеточной лимфомы кожи.

Разработан и внедрен в практическое здравоохранение метод фотодинамической терапии доброкачественной лимфопазии кожи, позволяющий добиваться клинической ремиссии у абсолютного большинства больных.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ заключается в том, что в них подробно раскрыта тема научного исследования. Данная научная работа развивает и дополняет

теоретические и практические положения по исследуемым вопросам. Предложенные автором рекомендации по диагностике и лечению доброкачественной лимфоплазии кожи определяют перспективы их использования в дерматологии. Основные положения диссертационного исследования и авторские разработки служат развитию научных основ и практических навыков в повседневной практике врача-дерматолога. Ценность полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что в научной работе разработаны предложения и рекомендации по оказанию дерматологической помощи пациентам с доброкачественной лимфоплазией кожи.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Полученные результаты и рекомендации успешно внедрены и используются в лечебном (акт от 18.02.22) и учебном (акт от 21.02.22) процессах кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским наукам)**

Выписка из протокола № 01-20 заседания Локального этического комитета от 22.01.2020: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Совершенствование лечебно-диагностического алгоритма при доброкачественной лимфоплазии кожи» (исполнитель – Анпилогова Екатерина Михайловна)

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа Анпилоговой Екатерины Михайловны «Совершенствование лечебно-диагностического алгоритма при доброкачественной лимфоплазии кожи» соответствует специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**



По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 2 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемых Scopus, WoS и др.), иные публикации по результатам исследования – 1; 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1) Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Новые возможности в лечении доброкачественной лимфопазии кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020; 23(1): 17-22. doi: 10.17816/dv2020117-22

2) Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М., Косумова Х.С., Никулина Е.Е. Совершенствование диагностики и лечения доброкачественной лимфопазии кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2021; 24(5):429-442. <https://doi.org/10.17816/dv96711>

3) Olisova OY, Anpilogova EM. Efficacy of chlorine photodynamic therapy in cutaneous lymphoid hyperplasia. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13938.doi: 10.1111/dth.13938.

4) Olisova, O.Yu., Anpilogova E.M. Successful treatment of cutaneous B-cell pseudolymphoma with photodynamic therapy *International Journal of Women's Dermatology.* 2020. 6(3):224-225.doi:10.1016/j.ijwd.2020.03.011

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) Форуме женского дерматологического общества (Аризона, 1 февраля 2020 г.)

2) Научно-практической конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, 20 октября 2020 г.)



- 3) IV Съезде терапевтов Московской области (Москва, 21 октября 2020 г.)
- 4) XIV Санкт-Петербургских дерматологических чтениях (Санкт-Петербург, 22-24 октября 2020 г.)
- 5) Научно-практической конференции «Проблемы и инновации в практике врача-дерматовенеролога (Москва, 18 ноября 2020 г.)
- 6) 1142 заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelова (Москва, 16 марта 2021 г.)
- 7) XXXVIII Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения. Пациент-ориентированные дерматология и косметология» (Москва, 14 мая 2021 г.)
- 8) Научно-врачебной конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, 16 ноября 2021 г.)

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Анпиловой Екатерины Михайловны «Совершенствование лечебно-диагностического алгоритма при доброкачественной лимфоплазии кожи» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни.

Заключение принято на заседании кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В.

Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 16 чел.

Результаты голосования: «за» – 16 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 10 от «25» февраля 2022 г.

**Председательствующий на заседании**

Доктор медицинских наук,  
профессор кафедры  
кожных и венерических болезней  
им. В.А. Рахманова  
Института клинической медицины  
им. Н.В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)



К.М. Ломоносов