

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Осминой Марии Кирилловны на тему: «Ювенильная склеродермия: клинико-иммунологические особенности вариантов болезни, оптимизация базисной иммуноподавляющей терапии», представленной в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21- Педиатрия

В условиях современной педиатрии, ориентированной на принципы персонализированной медицины и доказательных практик, особое значение приобретают фундаментальные клинические исследования, посвященные редким, но тяжелым заболеваниям. К их числу, безусловно, относится ювенильная склеродермия – гетерогенная группа аутоиммунных болезней, чреватых развитием инвалидизирующих фиброзно-склеротических поражений и хронической полиорганной недостаточности. Представленная диссертационная работа М.К. Осминой является результатом многолетнего системного изучения этой сложной патологии и направлена на решение ключевых проблем: углубление понимания ее патогенеза через призму клинико-иммунологических взаимосвязей и главное – на создание научно обоснованных, эффективных и безопасных алгоритмов лечения. Актуальность такого подхода не вызывает сомнений, учитывая дефицит крупных проспективных исследований в этой области и часто эмпирический характер назначаемой терапии.

С методологической точки зрения работа построена грамотно. Ее основу составляет масштабный ретроспективный анализ одной из крупнейших в мировой практике моноклинических когорт – 865 детей и подростков с ювенильной склеродермией. Столь значительный объем

данных сам по себе обеспечивает высокую доказательную силу выводам исследования. Однако автор пошла дальше, используя уникальную возможность провести исторический анализ, включив в исследование архивную группу пациентов, лечившихся в 1960-80-е годы. Такой дизайн позволил выполнить не только детальный клинико-эпидемиологический «портрет» заболевания, но и провести сравнительную оценку эффективности принципиально разных терапевтических парадигм. Полученные результаты однозначно свидетельствуют о «лекарственном патоморфозе»: активное применение современных иммуносупрессивных схем в основной группе (2010-2024 гг.) привело к достоверному снижению индексов тяжести болезни и улучшению отдаленных исходов по сравнению с архивной когортой, где такая терапия практически не использовалась. Это сравнение служит мощным историческим контролем, наглядно демонстрирующим прогресс в лечении и обосновывающим необходимость ранней иммунодепрессивной терапии.

Полученные научные результаты носят многоплановый характер и вносят существенный вклад как в теорию, так и в практику детской ревматологии. Во-первых, детально описана структура заболевания в педиатрической популяции: показано, что ограниченные формы встречаются в 10 раз чаще системных, причем среди них доминируют линейные варианты (62%). Во-вторых, убедительно доказано, что ювенильная ограниченная склеродермия – это не локальный кожный процесс. Выявленные у 55% пациентов внекожные проявления, особенно высокая частота поражения нервной системы и глаз при линейной склеродермии лица, кардинально меняют представление об этом заболевании, требуя междисциплинарного подхода и пересмотра диагностических критериев. В-третьих, комплексное иммунологическое и молекулярно-генетическое обследование (проведенное у сотен пациентов)

выявило общность патогенетических механизмов у разных форм склеродермии и обнаружило новые потенциальные генетические маркеры (ассоциация с генами *MMP9* и *NOS3*), что открывает перспективы для прогнозирования течения болезни.

Наиболее значимым практическим достижением работы считаю разработку и успешное внедрение в клиническую практику целостной системы ведения пациентов с ювенильной склеродермией. Эта система включает:

1. Авторский «Индекс распространенности поражения конечности» – простой, но высокоинформативный критерий для выбора стартовой терапии при линейных формах.

2. Четкие терапевтические алгоритмы: для каждой клинической формы определен оптимальный стартовый режим базисной терапии (комбинация ГКС+МТХ, монотерапия МТХ и др.) с указанием конкретных доз и схем.

3. Критерии и сроки оценки эффективности: установлено, что оценку ответа на лечение при поражении суставов следует проводить в период 6-12 месяцев, а при кожных проявлениях – 3-6 месяцев, что предотвращает необоснованно длительное применение неэффективного лечения.

4. Протоколы эскалации терапии: детально определены показания, сроки и конкретные схемы для перехода на терапию второй линии, включая микофенолата мофетил и генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб, тоцилизумаб).

5. Новый взгляд на классификацию: обоснована правомерность отнесения линейной склеродермии лица с неврологическими и глазными симптомами к системным формам, что влечет за собой изменение

терапевтической тактики в активного лечения с ранним подключением генно-инженерных биологических препаратов.

Такой комплексный, поэтапный и индивидуализированный подход является образцом исследования, когда данные фундаментального анализа непосредственно воплощаются в конкретные клинические рекомендации, способные улучшить стандарты оказания медицинской помощи.

Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне, с применением современных статистических методов анализа данных. Ее результаты отражены в значительном числе публикаций (51 публикация) в авторитетных рецензируемых изданиях, включая журналы, индексируемые в международных базах данных. Автореферат составлен грамотно, полностью раскрывает содержание диссертации и соответствует всем предъявляемым требованиям.

Резюмируя вышесказанное, считаю, что диссертационная работа Осминой Марии Кирилловны представляет собой завершенное, масштабное научное исследование, обладающее высокой степенью новизны, в которой успешно решена важная научная проблема оптимизации методов лечения ювенильной склеродермии. Полученные результаты вносят существенный вклад в педиатрию и детскую ревматологию.

Диссертационная работа Осминой Марии Кирилловны соответствует полностью требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский

Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Осминина Мария Кирилловна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.21- Педиатрия.

Профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Главный ревматолог Сибирского федерального округа доктор медицинских наук, доцент

Е.В.Зонова

3.1.27. Ревматология

Подпись Зоновой Е.В. заверяю,
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ
Минздрава России
д.м.н., профессор



М.Ф. Осипенко



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 630091. Российская Федерация, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; rectorngmu@yandex.ru; +7 (383) 222-3364

