

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Кругловой Ларисы Сергеевны на диссертацию Дрождиной Марианны Борисовны на тему «Подходы к диагностике и терапии пузырных дерматозов на примере вульгарной пузырчатки, доброкачественной семейной пузырчатки и буллезного пемфигоида» по специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки) на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Актуальность избранной работы

Пузырные дерматозы — гетерогенная группа тяжелых дерматологических заболеваний, характеризующихся яркой клинической картиной, в значительной степени влияющих на качество жизни пациентов. Учитывая разный генез каждой нозологии пузырных заболеваний, неоднозначные патогенетические механизмы, потенциальную опасность для жизни пациентов, необходимость поиска новых диагностических критериев и терапевтических методик, изучение пузырных дерматозов является чрезвычайно актуальным на современном этапе. Большинство утвержденных методов диагностики пузырных дерматозов в настоящее время являются затратными и недоступными в рутинной практике. Возможность применения простых и экономичных методических подходов к диагностике буллезных дерматозов позволит оптимизировать сроки постановки правильного диагноза и определить оптимальную терапевтическую тактику, а использование новых методов лечения с применением генно-инженерных биологических препаратов - расширить возможности помощи пациентам и принципиально изменить качество их жизни. Руководствуясь этими аргументами, представленная работа, описывающая новые диагностические и терапевтические стратегии с использованием генов HLA, простых и доступных клиничко-лабораторных показателей (общий IgE, показатели коагуляции, уровень витамина D), предлагающая новые, высокоэффективные

методы патогенетической и адьювантной терапии, дает возможность в значительной степени упростить диагностический поиск, определить прогноз заболевания и предоставить пациентам новые высокоэффективные методы терапии с использованием современных генно-инженерных биологических препаратов. Все это определяет актуальность выбранной исследователем темы научных изысканий.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Изложенные в диссертации М.Б. Дрождиной данные, положения, выводы и рекомендации грамотно документированы, обоснованы, соответствуют поставленным цели и задачам. Современные статистические методы обработки материалов исследования определяют достоверность полученных данных. Дизайн исследования разработан должным образом, соответствует поставленным задачам, учитывает нюансы и дает возможность получить надежные результаты. Методология исследования базируется на системном и комплексном подходе с применением общепринятых научных и статистических методов, использовании современного оборудования.

Задачи исследования соответствуют поставленной цели, грамотно сформулированы, выполнены полностью. Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, вытекают из полученных результатов исследования.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованная методология научного исследования, достаточный объём наблюдений, всесторонний анализ полученных данных и грамотная интерпретация результатов исследования свидетельствуют о достоверности полученной информации, выверенности выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертационной работе М.Б. Дрождиной.

Актуальные методы статистического анализа, общепринятые научно-методические подходы, использованные для обработки материала,

полученного в результате проведенного исследования, определяют репрезентативность и достоверность представленных данных.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые проведено всестороннее изучение взаимосвязи главного комплекса гистосовместимости HLA с пузырьными дерматозами в российской популяции пациентов.

Впервые выявлена взаимосвязь показателей коагулограммы (D-димер, протромбин, фибриноген) с изменениями активности течения пузырьных дерматозов.

Впервые установлено повышение уровня общего IgE в сыворотке крови пациентов с буллезным пемфигоидом и доброкачественной семейной пузырчаткой во время обострения и зависимость степени тяжести патологических проявлений от данного показателя. На основании полученных данных предложена новая, запатентованная методика терапии доброкачественной семейной пузырчатки с применением препарата омализумаб.

Впервые показана эффективность и целесообразность применения ритуксимаба - синтетического (генно-инженерного) химерного моноклонального антитела мыши/человека, обладающего специфичностью к CD20 антигену на поверхности В-лимфоцитов, у пациентов с вульгарной пузырчаткой.

Впервые проведено изучение уровня витамина D3 в периферической крови у пациентов с пузырьными дерматозами, предложена методика адьювантной терапии с использованием препарата витамина D3.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Установленная взаимосвязь ряда иммуногенетических и клинико-лабораторных показателей позволит прогнозировать дебют и клиническое течение ряда пузырьных дерматозов, оптимизировать протоколы терапии и своевременной коррекции стратегии лечения пациентов с вульгарной

пузырчатой, буллезным пемфигоидом, доброкачественной семейной пузырчаткой с применением ритуксимаба, омализумаба, антикоагулянтов непрямого действия и препаратов витамина Д3, что повлияет на оптимизацию результатов терапии.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы нет.

Практические рекомендации конкретны, вытекают из полученных результатов, основаны на материале работы и могут быть использованы в практической деятельности.

По теме диссертационной работы опубликовано 22 научных работы, из них 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных, 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 7 иных публикаций по теме диссертационного исследования; 1 патент на изобретение; 1 учебное пособие; 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты исследований имеют практическое значение для специалистов дерматовенерологов, семейных врачей, врачей общей практики, гериатров. Использование новых диагностических критериев с применением типирования генов гистосовместимости HLA, показателей коагулограммы (D-димер, протромбин, фибриноген), уровня общего IgE оптимизировать диагностику и терапию средне-тяжелых и тяжелых форм пузырных дерматозов, торпидных к базисной терапии.

Результаты работы внедрены в практику работы врачей Кировского областного кожно-венерологического диспансера и врачей-дерматовенерологов Кировской области; используются в учебном процессе кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ

ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России для ординаторов, аспирантов, слушателей циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 247 страницах текста, содержит введение, обзор литературы, главы результатов собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, выгодно иллюстрирована наглядными материалами из собственного архива автора, 36 таблицами и 67 рисунками. Список литературы содержит 303 источника, в том числе 264 на иностранных языках. Четко и емко обоснованы актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, его научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Обзор литературы освещает современное состояние изучаемой проблемы, последовательно структурирован.

Результаты работы обоснованы, описаны и проанализированы детально, аргументированно и логично.

Следует подчеркнуть, что раздел собственных исследований, освещенный в двух главах, отражает объемный материал. В ходе исследования было обнаружено, что носителей аллелей гистосовместимости HLA-A10, DRB1*3, DQB1*02 следует определить в группу риска по развитию вульгарной пузырчатки, доброкачественной семейной пузырчатки, буллезного пемфигоида. Наибольшее внимание следует обратить на пациентов-обладателей генов DRB1*3, DQB1*02, риск возникновения пузырных дерматозов в данном случае повышается более чем в 26 раз. У женщин дополнительное значение имеет носительство гена DQB1*503, риск развития пузырных дерматозов возрастает в данном случае в 8,5 раз. Повышенной устойчивостью к вышеуказанным пузырным дерматозам обладают пациенты-носители генов гистосовместимости HLA-DRB1*15,

DRB1*17. Наиболее подвержены риску формирования вульгарной пузырчатки пациенты-носители HLA-DRB1*3 и DRB1*14, риск у них повышается в 20,5 и 12 раз соответственно. У пациентов с семейным анамнезом доброкачественной семейной пузырчатки стоит обратить внимание на представительство генов DRB1*3 и DQB1*02. Риск формирования доброкачественной семейной пузырчатки у них повышается в 33 и 17 раз соответственно. Особое внимание стоит уделить пациентам-обладателям генов HLA-DQB1*304 и DQB1*402. Риск возникновения буллезного пемфигоида при выявлении хотя бы одного из двух данных генов повышается в 20 раз.

Представленные в исследовании данные о повышенном уровне общего IgE у пациентов с доброкачественной семейной пузырчаткой и буллезным пемфигоидом и сопоставимости данного показателя со степенью тяжести заболевания, дают возможность принять решение о выборе альтернативной терапии генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб при отсутствии эффекта от базисной терапии доброкачественной семейной пузырчатки с использованием топических комбинированных лекарственных средств, системных антибактериальных и глюкокортикостероидных препаратов.

Полученные данные, демонстрирующие, что пациенты с вульгарной пузырчаткой, доброкачественной семейной пузырчаткой и буллезным пемфигоидом находятся в группе риска по повышению ряда показателей коагуляции, особенно в период обострения, дают возможность рассматривать вопрос о назначении сопутствующей терапии антикоагулянтами непрямого действия этой группе пациентов в случаях выявления соответствующих изменений показателей коагуляции.

Представленные данные об эффективности и безопасности терапии генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб для пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением вульгарной пузырчатки, торпидным к проводимой терапии системными глюкокортикостероидами и

иммуносупрессантами, позволяют расширить перечень возможностей для предоставления высокоэффективной помощи пациентам.

Диссертационная работа М.Б. Дрождиной представляет собой завершенное научное исследование. Автор демонстрирует способность к самостоятельному решению актуальных научных и медико-социальных проблем.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом

Содержание и оформление диссертационной работы дает многогранное представление о ее содержании, выводах и практических рекомендациях. Принципиальных замечаний к диссертационной работе не имеется. Оформление диссертационной работы соответствует общепринятым стандартам и требованиям.

По сути проведенного автором исследования имеется уточняющий вопрос:

С учетом широкого спектра действия препарата ритуксимаб в современной терапевтической практике аутоиммунных заболеваний, осуществляли ли вы попытку применить данный препарат в off-label терапии других пузырных дерматозов, например буллезного пемфигоида?

Заключение о соответствии диссертационной работы критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней»

Диссертация Дрождиной Марианны Борисовны на тему «Подходы к диагностике и терапии пузырных дерматозов на примере вульгарной пузырчатки, доброкачественной семейной пузырчатки и буллезного пемфигоида» является научно-квалификационной работой, решающей актуальную научную проблему по научному обоснованию и разработке новых диагностических критериев ряда пузырных дерматозов с использованием методов тканевого типирования HLA, показателей коагулограммы (протромбин, фибриноген, D-димер) и общего IgE. Предложены новые терапевтические методики для пациентов с вульгарной

пузырчаткой, доброкачественной семейной пузырчаткой и буллезным пемфигоидом с применением генно-инженерных биологических препаратов омализумаб и ритуксимаб и адъювантной терапии препаратом витамина Д3, что имеет важное научное и практическое значение для научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки).

Диссертационная работа Дрождиной М.Б. по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов соответствует 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, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Официальный оппонент

Ректор ФГБУ ДПО «ЦГМА»

доктор медицинских наук, профессор

Л.С. Круглова

Подпись доктора медицинских наук Кругловой Ларисы Сергеевны заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГБУ ДПО «ЦГМА»,

кандидат медицинских наук



А.В. Сычёв

« 04 » 09 2025