

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Волнухина Владимира Анатольевича, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» на диссертационную работу Осминой Марии Кирилловны на тему «Ювенильная склеродермия: клинико-иммунологические особенности вариантов болезни, оптимизация базисной иммуноподавляющей терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21 - Педиатрия

Актуальность избранной темы

Понятие «ювенильная склеродермия» включает в себя ограниченную (локализованную) и системную склеродермию, развившуюся у пациентов в детском возрасте (обычно в возрасте до 16 лет).

Ювенильная склеродермия считается относительно редким заболеванием, характеризующимся появлением при ограниченной склеродермии воспалительно-склеротических изменений кожи и подкожной клетчатки, а в случаях системной склеродермии вовлечением в патологический процесс не только кожи и подлежащих тканей, но и внутренних органов. Болезнь имеет хронический, прогрессирующий характер течения и при отсутствии лечения может приводить к развитию калечащих, инвалидизирующих осложнений, особенно в период активного роста опорно-двигательного аппарата и других органов и систем ребенка.

Из-за небольшой частоты встречаемости склеродермии у детей проведение масштабных рандомизированных контролируемых исследований по изучению патогенеза и разработке адекватных методов лечения затруднено, вследствие чего практикующие врачи при ведении таких пациентов обычно ориентируются на мнение экспертов.

В настоящее время многими специалистами признается необходимость своевременного (как можно более раннего) назначения активной терапии ювенильной склеродермии с использованием иммуносупрессивных средств с целью предупреждения развития тяжелых калечащих форм заболевания. В то же время качественно обоснованные подходы к лечению различных клинических форм ювенильной склеродермии до сих пор недостаточно разработаны.

Углубленное изучение генетических, иммунологических и клинических особенностей заболевания у пациентов с ювенильной склеродермией представляет собой важную медицинскую проблему. Решение данной проблемы имеет существенное значение для разработки обоснованных рекомендаций и совершенствования терапевтических подходов, что позволит улучшить качество оказания медицинской помощи больным, сократить расходы на лечение и реабилитацию, а также предотвратить развитие инвалидизирующих форм у детей.

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

Название диссертации отражает суть проведенного исследования. Автореферат и диссертация четко структурированы, текст имеет последовательный характер изложения. Работа содержит достаточный иллюстративный материал и полноценные приложения.

Диссертантом при выполнении исследований был использован системный подход, основанный на методах доказательной медицины. Основные положения диссертации базируются на результатах собственных исследований.

Обоснованность результатов диссертационной работы определяется большим количеством пациентов, включенных в исследование, наличием контрольной группы здоровых детей, использованием комплекса современных методов исследования: клинических, молекулярно-генетических, иммунологических, лабораторных, инструментальных, а также адекватных мето-

дов статистического анализа, что позволило автору качественно обосновать теоретические утверждения и рекомендации для практического применения.

Выводы достаточно аргументированы, логично вытекают из содержания работы. Полученные результаты послужили основой для разработки практических рекомендаций, которые могут использоваться врачами в клинической практике в качестве руководства при лечении пациентов с ювенильной склеродермией.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность и новизна полученных в ходе работы результатов определяется хорошо сформированным дизайном работы, большим объёмом клинических наблюдений (865 пациентов с ювенильной склеродермией, среди которых 786 детей с ювенильной ограниченной склеродермией и 79 детей с системной формой заболевания) и проведенных исследований, использованием корректных методов статистической обработки фактического материала.

В представленной диссертационной работе автором получены новые научные данные, расширяющие современные представления о патогенезе, клинических особенностях и лечении ювенильной склеродермии.

В частности, впервые в педиатрической практике на большой выборке пациентов с ювенильной склеродермией проанализированы демографические показатели, особенности клинических проявлений и течения заболевания. Показано, что а ювенильная ограниченная склеродермия встречается в 10 раз чаще, чем системная склеродермия. В 62% случаев она представлена линейными формами заболевания.

Особый интерес представляют, данные о наличии у пациентов с ювенильной ограниченной склеродермией внекожных проявлений заболевания, которые наблюдаются у 55% детей, среди них поражение суставов встречается у 45%. У больных с линейной склеродермией лица поражение нервной системы выявляется у 47%, сосудистой оболочки глаз - у 8,2% пациентов, в

связи с чем автором предлагается включать пациентов с данной формой в группу системной склеродермии.

Установлено, что у пациентов с ювенильной системной склеродермией индуративно-фиброзное поражение кожи и контрактуры суставов встречаются у 100% пациентов, синдром Рейно у 87%, дигитальные некрозы у 47,5%, кальциноз мягких тканей у 37,5%. Доминирующим (у 80% больных) висцеральным поражением являлось поражение желудочно-кишечного тракта, преимущественно пищевода - в виде гипотонии (у 70% больных), эрозий и язв (у 50% больных), стриктур (у 20% больных). Интерстициальный пульмонит диагностирован у 37,5%, поражение сердца - у 15%, почек - у 2,5% больных. Пятилетняя выживаемость больных ювенильной системной склеродермией составила 100%.

При сравнительном анализе демографических и клинических показателей у пациентов ювенильной склеродермией, госпитализированных в клинику в период 1960 - 1980 гг. (архивная группа) и в период 2010 - 2024 гг. установлено отсутствие патоморфоза заболевания в указанный временной период.

В результате проведения иммунологических исследований наличие сывороточных аутоантител и маркеров фиброза обнаружено при обеих формах ювенильной склеродермии (у 81,5% пациентов с системной формой и у 45% с ограниченной формой), что подтверждает общность основных патогенетических механизмов развития болезни и диктует необходимость назначения иммуносупрессивной терапии.

Несомненную научную ценность представляют результаты молекулярно-генетических исследований, выявившие статистически значимую ассоциацию SNP гена *MMP 9* (*rs3918242*) – аллеля СТ с ограниченной формой ювенильной склеродермии, а также более частую встречаемость (в 73,9% случаев) генотипа GG гена *NOS3* (*rs1799983*) у пациентов с системной формой заболевания по сравнению с контрольной группой (в 52,1% случаев).

Впервые предложено использовать в практике разработанный автором индекс распространенности поражения конечности с целью выбора режима стартовой базисной терапии.

Разработан алгоритм выбора стартовой базисной иммуносупрессивной терапии и схемы лечения второй линии при различных клинических формах ювенильной ограниченной склеродермии, включающие показания к назначению генно-инженерных биологических препаратов.

Показано, что большинству пациентов с системной ювенильной склеродермией и интерстициальным поражением легких необходимо переключение на вторую линию базисной терапии с применением генно-инженерного биологического препарата Ритуксимаба, что предупреждает прогрессирование болезни.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Осминой М.К. имеет как теоретическое, так и прикладное значение. Результаты молекулярно-генетических исследований вносят существенный вклад в понимание особенностей генетической предрасположенности к развитию ювенильной склеродермии. Полученные в ходе проведенной работы научные данные по оценке содержания аутоантител и маркеров фиброза у больных являются обоснованием патогенетической направленности применения иммуноподавляющих средств в лечении ювенильной склеродермии.

Благодаря разработке алгоритма выбора базисной иммуноподавляющей терапии автору удалось значительно повысить эффективность лечения пациентов и предотвратить развитие возможных осложнений болезни и инвалидизации детей. Предложенные автором методы оценки активности и тяжести кожного процесса, могут использоваться практическими врачами в реальной клинической практике для оценки состояния патологического процесса и эффективности проводимого лечения. Разработанные диссертантом схемы

базисной иммуноподавляющей терапии позволяют врачам подбирать адекватную программу лечения больных.

Алгоритм выбора и схемы лечения пациентов с ювенильной склеродермией внедрены в практическую работу детского ревматологического отделения №1 и детского ревматологического отделения № 2 клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства и в учебный процесс кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, группа научных специальностей – 3.1. Клиническая медицина. Научные положения диссертации соответствуют пунктам 3 и 6 направлений исследований: пункт 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности»; пункт 6 «Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению особых потребностей детей-инвалидов».

Полнота освещения результатов диссертации в печати.

Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По результатам исследования диссертантом опубликована 51 научная работа, в том числе 6 работ в журналах, включенных в Перечень рецензируе-

мых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 9 работ в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 25 других публикаций (в том числе 2 учебно-методических пособия, глава в Национальном руководстве по педиатрии, глава в Руководстве по детской ревматологии), 1 патент на изобретение, 10 публикаций в сборниках материалов зарубежных конференций.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа написана в академическом стиле, общим объёмом 419 страниц, и включает следующую структуру: введение, обзор опубликованной научной литературы, описание материалов и методов исследования, режимов терапии, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложения.

Диссертация содержит иллюстрации в виде 74 таблиц и 141 рисунка (42 таблицы и 6 рисунков представлены в приложениях). Список литературы включает 517 источников, в том числе 437 источников на иностранных языках.

В главе «Введение» представлено обоснование актуальности исследуемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, соответствие диссертации паспорту специальности, степень достоверности и апробация результатов работы.

Глава «Обзор литературы» отражает детальное изучение автором всей доступной опубликованной научной информации, посвященной этиологии и патогенезу исследуемого заболевания, особенностям клинических проявлений и актуальным тенденциям в лечении ювенильной склеродермии.

Глава «Материалы и методы» характеризует этапы проведенной работы, включает схему дизайна исследования, в которой обозначены группы больных и их численность. Детально изложены использованные в работе методы диагностики и оценки эффективности проводимой терапии, методы иммунологического и молекулярно-генетического обследования пациентов. Подробно описаны методы статистического анализа, примененные для оценки результатов каждого конкретного этапа исследования, что свидетельствует о высоком уровне данной научной работы.

Глава «Результаты собственных исследований» включает несколько подразделов, в которых приводятся данные по распределению групп и подгрупп больных по формам заболевания, описание выявленных клинических особенностей заболевания, результаты проведенных иммунологических и иммуногенетических исследований, а также сравнительной оценки эффективности режимов базисной терапии. Приведены данные по оценке 5-летней выживаемости больных ювенильной системной склеродермией основной группы, частоте и характеру нежелательных лекарственных реакций при различных режимах иммуноподавляющей терапии, частоте развития рецидивов и длительности безлекарственной ремиссии у пациентов. В завершении каждого подраздела приводится «Заключение», содержащее краткое обобщение ключевых моментов, что способствует лучшему усвоению представленной информации.

Глава «Обсуждение» является аналитическим разделом данной работы, в которой автор обстоятельно сравнивает результаты своего исследования с материалами имеющихся научных публикаций, фиксируя совпадения и отличия и поясняя причины возможных несоответствий, а также выделяя наиболее важные положения. Для наглядности большая часть сведений представлена в табличной форме.

Глава «Заключение» представляет собой общий анализ решения поставленных задач и результатов, полученных в ходе проведенного научного исследования. Автор акцентирует внимание на важнейших аспектах работы,

что позволяет оценить степень достижения поставленной цели и задач и подтвердить значимость выполненного исследования как с научной, так и с практической точки зрения.

Выводы в диссертационной работе основаны на полученных фактических результатах исследования. Сформулированные практические рекомендации представляются значимыми для использования в клинической практике.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертационной работы Осминой М.К. полностью соответствует требованиям национального стандарта РФ (ГОСТ Р 7.0.11-2011) к оформлению кандидатских и докторских диссертаций и авторефератов диссертаций, отражает актуальность исследования, его цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, основное содержание глав диссертационной работы, выводы, практические рекомендации, список работ, опубликованных автором по теме диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация отвечает всем требованиям национального стандарта РФ (ГОСТ Р 7.0.11-2011) к оформлению кандидатских и докторских диссертаций и авторефератов диссертаций. Работа изложена грамотным научным языком, содержит наглядные иллюстрации, схемы и таблицы, которые существенно повышают качество восприятия предоставляемого материала. Имеющиеся опечатки и стилистические погрешности не снижают достоинств диссертационной работы и не оказывают негативного влияния на итоговую оценку исследования. По сути изложенного материала принципиальных замечаний нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Осминой Марии Кирилловны на тему: «Ювенильная склеродермия: клинико-иммунологические особенности вариантов болезни, оптимизация базисной иммуноподавляющей терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21- Педиатрия, выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Подчерняевой Надежды Степановны, является оригинальной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенного комплексного клинико-иммунологического и молекулярно-генетического исследования решена важная научная проблема, заключающаяся в обосновании необходимости использования средств базисной иммуноподавляющей терапии в лечении разных клинических вариантов ювенильной склеродермии, определении оптимальных режимов стартовой базисной терапии и показаний к переходу на применение препаратов второй линии терапии, что имеет большое научно-практическое значение.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными приказом Сеченовского Университета № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Осмина Мария Кирилловна заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21 - Педиатрия.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор
(14.00.11 - кожные и венерические болезни)

Волнухин Владимир Анатольевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Волнухина Владимира Анатольевича заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», доктор медицинских наук, профессор

Жукова Ольга Валентиновна

« 19 » февраль 2026 г.



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» 119071, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 17.
medik@zdrav.mos.ru, 7 (499) 558-58-28