

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

аттестационное дело № 74.02-18/425-2025

решение диссертационного совета от 16 марта 2026 года № 7

О присуждении Осминой Марии Кирилловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Ювенильная склеродермия: клинико-иммунологические особенности вариантов болезни, оптимизация базисной иммуноподавляющей терапии» в виде рукописи по специальности 3.1.21. Педиатрия, принята к защите 22 декабря 2025 года, протокол № 66/1, диссертационным советом ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0871/Р от 18.07.2022г.).

Осмина Мария Кирилловна, 1963 года рождения, в 1986 году с отличием окончила 1<sup>ый</sup> Московский медицинский институт имени И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело».

В 1988 году окончила полный курс в клинической ординатуре 1<sup>го</sup> Московского медицинского института имени И.М. Сеченова по специальности «Детские болезни»

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.09. – Педиатрия на тему «Синхронизация

плазмофереза и пульс-терапии циклофосфамидом при первичном хроническом и волчаночном нефрите у детей» защитила в 1993 году в диссертационном совете при Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова.

В 2010 году Осминой Марии Кирилловне присвоено ученое звание доцента Приказом Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки № 561/202-д.

В период подготовки диссертации Осмина Мария Кирилловна работала в должности доцента кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2008 по настоящее время.

Диссертация на тему: «Ювенильная склеродермия: клинико-иммунологические особенности вариантов болезни, оптимизация базисной иммуноподавляющей терапии» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия выполнена на кафедре детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Научный консультант:**

– доктор медицинских наук, профессор Подчерняева Надежда Степановна, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, кафедра детских болезней, профессор кафедры

**Официальные оппоненты:**

**Валиева Сания Ириковна** – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель главного врача по медицинской части и научно-образовательной работе

**Волнухин Владимир Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы», главный научный сотрудник

**Костик Михаил Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, профессор кафедры

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Ананьевой Лидией Петровной, научным консультантом лаборатории системного склероза указала, что диссертационная работа 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, и выполненной при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Подчерняевой Надежды Степановны, является научно-квалификационной работой, в

которой на основании проведенного клинико-иммунологического исследования, подтверждена необходимость использования средств базисной иммуноподавляющей терапии при ювенильной ограниченной склеродермии, решена актуальная научная проблема совершенствования лечения различных клинических форм склеродермии у детей, разработаны режимы стартовой терапии, а также сроки переключения на режимы второй линии; предложены критерии эффективности лечения, описаны нежелательные лекарственные реакции, что имеет важное значение для педиатрии.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа 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 (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 ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Соискатель имеет 126 опубликованных работ из них 51 по теме диссертации, общим объемом 11,7 печатных листа (авторский вклад определяющий); 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России; 9 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 25 иных публикаций по результатам исследования (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).

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Характер и частота поражения суставов у детей с различными формами ограниченной склеродермии. / **М. К. Осминина**, Н. С. Подчерняева, Н. В. Алексакова, Е. Ю. Афонина // **Вестник Смоленской государственной медицинской академии**. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 178-184. DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.24
2. Клинико-иммунологические проявления системной склеродермии у детей по данным одного ревматологического центра / **М. К. Осминина**, Н. С. Подчерняева, Л. С. Хачатрян, О. В. Батырева // **Вопросы практической педиатрии**. – 2025. – Т. 20. – № 3. – С. 89-97. [Scopus]
3. Ишемические инсульты в структуре неврологических нарушений у детей с линейной склеродермией головы / **М. К. Осминина**, М. С. Павлова, Л. Г. Хачатрян, Н. С. Подчерняева // **Лечащий врач**. – 2024. – Т. 27. – № 6. – С. 29-36.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)» – Севостьянова Владислава Константиновича; член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)» – Олисовой Ольги Юрьевны; доктора медицинских наук, доцента, профессора 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 – Зоновой Елены Владимировны; доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Вашакмадзе Нато Джумберовны; доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры кожных болезней и косметологии Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Хамагановой Ирины Владимировны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области педиатрии, и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами одного из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, которое соответствует профилю представленной диссертации.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**Изучена** структура клинических форм, демографические показатели, дана целостная характеристика клинических проявлений ювенильной склеродермии на большом контингенте больных.

**Установлено**, что ювенильная ограниченная склеродермия встречается в 10 раз чаще, чем ювенильная системная склеродермия; в 62 % случаев она представлена линейными формами заболевания (линейная склеродермия туловища и конечностей и линейная склеродермия лица по гемитипу); типичное для детского возраста поражение туловища и конечностей по гемитипу встречается у 16,5 % больных.

**Обнаружено**, что внекожные проявления встречаются у 54 % больных ювенильной ограниченной склеродермией; в виде поражения суставов у 45 % пациентов, нервной системы у 47 % и сосудистой оболочки глаза у 8,2 % больных со склеродермией лица.

**Установлено**, что аутоантитела и маркеры фиброза выявляются при обеих формах ювенильной склеродермии, что отражает общность патогенетических механизмов их развития и обуславливает применение базисной иммуноподавляющей терапии.

**Выявлена** достоверная ассоциация SNP *MMP 9* (rs3918242) – аллеля *CT* с ювенильной ограниченной склеродермией, и линейной склеродермией лица по гемитипу по сравнению с группой контроля), а также что среди пациентов с ювенильной системной склеродермией генотип *GG* гена *NOS3* (rs1799983) встречался гораздо чаще по сравнению с группой здоровых детей.

**Не установлено** статистически значимых отличий по полу, возрасту дебюта, структуре форм и клинических проявлений болезни сравнительный анализ демографических характеристик и проявлений болезни у пациентов ювенильной склеродермией госпитализированных в клинику в период с 1960-1980 гг. (архивная группа) и с 2010 - 2024гг., что отражает отсутствие патоморфоза заболевания в указанный временной период.

**Предложено** рассматривать больных с ювенильной линейной склеродермией лица по гемитипу с поражением нервной системы и сосудистой оболочки глаза, в рамках склеродермии, как пациентов с системной формой заболевания, на основании выявления значительных клинико-демографических и лабораторных отличий.

**Установлено**, что при ювенильной системной склеродермии доминирующим висцеральным поражением является поражение желудочно-кишечного тракта, преимущественно пищевода в виде гипотонии, эрозий и язв, стриктуры.

**Предложено** использовать разработанный автором индекс распространенности поражения конечности, с целью выбора режима стартовой базисной терапии.

**Разработан** алгоритм выбора режима стартовой базисной иммуноподавляющей терапии и режима иммуноподавляющей терапии второй линии при различных клинических вариантах ювенильной ограниченной склеродермии.

**Теоретическая значимость проведенного исследования** обусловлена тем, что **установлены** структура клинических форм, демографические показатели, дана целостная характеристика клинических проявлений ювенильной склеродермии в практике детского ревматолога. **Доказано**, что аутоантитела и маркеры фиброза выявляются при обеих формах ювенильной склеродермии, что выявляет общность патогенетических механизмов их развития и обуславливает применение базисной иммуноподавляющей терапии. **Определена** достоверная ассоциация SNP *MMP 9* (rs3918242) – аллеля *CT* с ювенильной ограниченной склеродермией, и линейной склеродермией лица по гемитипу по сравнению с группой контроля. **Установлено**, что среди пациентов с ювенильной системной склеродермией генотип *GG* гена *NOS3* (rs1799983) встречался гораздо чаще по сравнению с группой здоровых детей.

**Применительно к проблематике диссертации результативно использована** оценка иммунологических параметров активности заболевания, молекулярно-генетическое исследование.

**Изложены** демографические, клинические, лабораторные и инструментальные характеристики пациентов с ювенильной склеродермией.

В работе **раскрыто** значение выявления аутоантител и маркеров фиброза при ювенильной ограниченной склеродермии, что делает обоснованным применение базисной иммуноподавляющей терапии в лечении названной формы болезни.

**Изучена** сравнительная эффективность различных режимов иммуноподавляющей базисной терапии при ювенильной ограниченной и ювенильной системной склеродермии, выявлены показания для применения генно-инженерных биологических препаратов.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что **разработан и внедрен** в практическое здравоохранение алгоритм выбора режима стартовой базисной иммуноподавляющей терапии и режима иммуноподавляющей терапии второй линии при различных клинических вариантах ювенильной склеродермии.

**Установлены** сроки и показания к переключению на вторую линию иммуноподавляющей терапии, в том числе с применением генно-инженерных биологических препаратов при различных клинических вариантах ювенильной склеродермии.

Основные положения диссертационного исследования **внедрены** в лечебный процесс детского ревматологического отделения №1 и №2 Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

#### **Оценка достоверности результатов исследования**

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результатах обследования 865 детей с ювенильной склеродермией, проведении оценки эффективности проводимой терапии в динамике,

средний срок наблюдения за больным на фоне лечения составил 36 месяцев. Используемые в работе методы клинического, иммунологического, молекулярно-генетического, инструментального обследования пациентов соответствуют цели и задачам исследования. Результаты работы научно обоснованы.

**Использовано** сравнение авторских данных и данных, полученных ранее в исследованиях отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению клинико-демографических характеристик, результатов иммунологического, молекулярно генетического исследований и данных об эффективности базисной иммуноподавляющей терапии.

**Использованы современные методики** сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения и методов исследования.

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии автора в выборе направления исследования, осуществлении анализа, обобщении и научном обосновании полученных результатов. Автор самостоятельно провел анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, спланировал методы исследования и основные этапы работы. В процессе сбора клинического материала Осминина М.К. принимала личное участие в диагностике заболевания, выборе и проведении лечения детей с ювенильной склеродермией с применением различных режимов базисной иммуноподавляющей терапии, затем на протяжении многих лет наблюдала пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях. Автором сформирована исследовательская база данных объемом 865 наблюдений. Автор принимала участие в наборе материала для молекулярно-генетических исследований, в том числе лично проводила выделение образцов ДНК для исследования. Автору принадлежит разработка патента «Патент на изобретение № 2331361 «Способ определения эффективности терапии ограниченной склеродермии». 06.04.2007, предложение по использованию Индекса распространенности поражения конечности для выбора режима стартовой базисной терапии.

Автором изучена структура клинических форм, демографические показатели, дана целостная характеристика клинических проявлений ювенильной склеродермии на большой группе больных (865 пациентов). При сравнительном анализе демографических характеристик и проявлений болезни у пациентов ювенильной склеродермией, госпитализированных в клинику в период 1960 по 1980 г. (архивная группа) и с 2010 по 2024 г., автором не установлено статистически значимых отличий по полу, возрасту дебюта, структуре форм и клиническим проявлениям болезни, что отражает отсутствие патоморфоза заболевания в указанный временной период. Выявлен лекарственный патоморфоз ювенильной склеродермии в периоды 1958–1980 гг. и 2010–2024 гг., в виде большей тяжести течения болезни у пациентов архивной группы, как результат низкой частоты использования у них иммунодепрессивной терапии (у 38 % больных).

По результатам иммунологического исследования, автором выявлено, что аутоантитела и маркеры фиброза выявляются при обеих формах ювенильной склеродермии, что подтверждает общность патогенетических механизмов их развития и обуславливает применение базисной иммуноподавляющей терапии. Выявлена достоверная ассоциация SNP *MMP 9* (rs3918242) – аллеля *CT* с ювенильной ограниченной склеродермией, и линейной склеродермией лица по гемитипу по сравнению с группой контроля. Среди пациентов с ювенильной системной склеродермией генотип *GG* гена *NOS3* (rs1799983) встречался гораздо чаще (73,9 %) по сравнению с группой здоровых детей (52,1 %,  $p=0,065$ ), что позволяет предположить, что люди обладающие генотипом *GG* (rs1799983) с генетической точки зрения предрасположены к развитию ювенильной системной склеродермии. Автором установлено, что при ювенильной системной склеродермии доминирующим висцеральным поражением является поражение желудочно кишечного тракта, преимущественно пищевода в виде гипотонии, эрозий и язв, стриктуры. Одним из ключевых результатов работы является выявленные автором частота и характер внекожных проявлений у больных ювенильной

ограниченной склеродермией, которые встречаются у 54 %; в виде поражения суставов у 45 % пациентов, нервной системы у 47 % и сосудистой оболочки глаза у 8,2 % больных со склеродермией лица.

Автором впервые в отечественной практике успешно применены генно-инженерные биологические препараты в лечении пациентов с линейной склеродермией лица по гемитипу, впервые описаны и проанализированы случаи развития ишемического инсульта у данных пациентов. Автором впервые предложено рассматривать больных с ювенильной линейной склеродермией лица по гемитипу с поражением нервной системы и сосудистой оболочки глаза, в рамках склеродермии, как пациентов с системной формой заболевания, на основании выявления значительных клинико-демографических и лабораторных отличий. Также установлено, что данная форма болезни отличается торпидностью терапии, и усиление терапевтического режима с использованием генно-инженерных биологических препаратов, следует проводить через 3-6 месяца от начала лечения, ориентируясь на уменьшение активности в каждом очаге, степень поражения подлежащих тканей, наличия поражения нервной системы, сосудистой оболочки глаз, иммунологической активности болезни.

Автором впервые создан способ оценки тяжести поражения конечности при линейной склеродермии, который помогает выбрать режим стартовой базисной иммуноподавляющей терапии алгоритм базисной иммуноподавляющей терапии для лечения различных форм ювенильной ограниченной склеродермии.

Автор определил подходы к выбору оптимально режима стартовой иммуноподавляющей терапии, критерии и сроки оценки эффективности лечения, показания для усиления терапии препаратами второй линии, в том числе генно-инженерных биологических препаратов.

Автором лично проведены аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, представление результатов исследования на

конференциях, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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 (с изменениями, утвержденными приказом №1179 от 29.08.2023г.), предъявляемым к докторским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Осминина Мария Кирилловна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 16 марта 2026 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной проблемы – по определению клинических, иммунологических, молекулярно-генетических особенностей ювенильной склеродермии, разработке эффективных режимов базисной иммуноподавляющей терапии заболевания.

Присудить Осмининой Марии Кирилловне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет, в количестве 17 человек, присутствовавших на заседании, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали:

