

ОТЗЫВ

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

Актуальность темы исследования

Актуальность изучения пузырных дерматозов — группы тяжелых заболеваний, потенциально опасных для жизни и в значительной степени ухудшающих ее качество, не вызывает сомнений на современном этапе. С учетом гетерогенности данной группы дерматозов диагностические критерии для каждого заболевания также отличаются многообразием и специфичностью. В настоящее время активно ведется изучение пузырных дерматозов в связи с многочисленными не решенными вопросами, касающимися патогенеза этой группы заболеваний и персонализированной терапии на основе принципов доказательной медицины. Перед исследователями стоят и другие важные задачи — минимизировать затраты на диагностику, сформировать методические подходы к ранней диагностике пузырных дерматозов, которые могут быть внедрены в практическую работу, повысить эффективность терапии, а также разработать систему оценки рисков возникновения этих процессов у родственников с наследственно отягощенным анамнезом. Раннее выявление пузырных дерматозов имеет решающее значение как для эффективности лечения, так и для прогноза заболевания и определения стратегии, направленной на улучшение качества жизни пациентов. Диагностика основывается на клинической симптоматике, гистопатологии, прямой и непрямой иммунофлюоресценции с целью выявления отложений антител или комплемента, а также определения

циркулирующих аутоантител. Однако многие из этих методов являются технически достаточно сложными и затратными в рутинной практике, в связи с чем поиск новых диагностических критериев является весьма актуальным. Кроме того, эра генно-инженерных биологических препаратов дает возможность поиска новых таргетных мишеней для применения этих препаратов при тяжелых, торпидных к ранее проводимой терапии заболеваний с целью принципиального изменения качества жизни пациентов. В этой связи представленная на работа описывает новые диагностические и терапевтические приемы, способные в значительной степени облегчить диагностический поиск, спрогнозировать риски формирования пузырных дерматозов у носителей тех или иных генов гистосовместимости HLA, предложить новые методы терапии с достаточно высокой эффективностью. Раннее выявление у пациентов с отягощенным по пузырным дерматозам наследственным анамнезом предикторов развития данной патологии посредством использования HLA-диагностики, а также определение ряда других клинико-лабораторных показателей (общий IgE, показатели коагуляции, уровень витамина D) позволят лечащему врачу разработать персонализированные рекомендации для пациентов, верифицировать правильный диагноз на ранних стадиях заболевания, уменьшить риски триггерного влияния экспосом-факторов и подобрать адекватную терапию. Все это подтверждает актуальность выбранной исследователем темы работы.

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

Изложенные в диссертации М.Б. Дрождиной данные, положения, выводы и рекомендации должным образом документированы, обоснованы, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, обработка материалов исследования проведена с использованием современных статистических методов. Дизайн исследования разработан грамотно, обеспечивает получение достоверных данных и соответствует поставленным задачам. Методология базируется на системном и комплексном подходе с

применением общенаучных и специфических методов, включающих клинические, лабораторные и инструментальные, использовании адекватных задачам и цели методам оценки, применении современной аппаратуры.

Задачи исследования соответствуют поставленной цели, четко сформулированы, в процессе исследования выполнены полностью. Выводы и рекомендации обоснованы и исходят из конкретных результатов исследования.

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

Правильно построенная методология научного исследования, направленная на решение поставленных задач, достаточный объем наблюдений, анализ полученных данных с применением современных методов исследования, подробный статистический анализ и правильная интерпретация этих данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и рекомендаций, представленных в диссертационной работе М.Б. Дрождиной.

Для обработки материала, полученного в результате проведенного исследования, использовались современные и адекватные методы статистического анализа. В работе применялись только апробированные научно-методические подходы, которые обеспечивали представительность и достоверность данных.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые проведено комплексное изучение особенностей распределения генов гистосовместимости HLA класса I (A, B) и класса II (аллели локусов DRB1, DQA1, DQB1), их фенотипических и гаплотипических сочетаний в российской популяции пациентов с вульгарной пузырчаткой, буллезным пемфигоидом и доброкачественной семейной пузырчаткой.

Впервые выявлена взаимосвязь показателей коагулограммы (D-димер, протромбин, фибриноген) с изменениями активности течения пузырных 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 D в периферической крови у пациентов с пузырьными дерматозами.

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 пузырчаткой, 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

научнометрических 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, гериатров, семейных врачей. Использование новых диагностических критериев с применением типирования HLA, показателей коагулограммы (D-димер, протромбин, фибриноген), уровня общего IgE позволяет расширить возможности рутинных исследований для определения степени тяжести патологического процесса, а также прогноза заболевания. Предложенные новые методы терапии пузырных дерматозов уменьшают вероятность рецидивов и открывают новые возможности для принципиального улучшения качества жизни пациентов.

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,

закключение, выводы и практические рекомендации. Следует отметить хорошую иллюстрацию результатов собственных исследований, которые нашли наглядное отражение в 36 таблицах, 67 рисунках. Список литературы содержит 303 источника, в том числе 264 на иностранных языках. Во введении автором убедительно обоснованы актуальность, четко сформулированы цель и задачи исследования, его научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Обзор литературы всесторонне освещает современное состояние изучаемой проблемы, хорошо структурирован и имеет подразделы.

Распределение пациентов по группам с учетом степени тяжести и соответствующим специфике применяемым методам восстановительного лечения, многосторонняя оценка клинической эффективности проводимого лечения не вызывает сомнений в полной обоснованности установленных автором научных закономерностей и практических заключений. Результаты работы описаны и проанализированы детально, системно и последовательно.

Следует подчеркнуть, что раздел собственных исследований, освещенный в двух главах, отражает большой материал. В ходе исследования было обнаружено, что у носителей аллелей HLA-DRB1*3, DRB1*4, DRB1*14, DRB1*16 вероятность развития пузырных дерматозов (вульгарная пузырчатка, доброкачественная семейная пузырчатка и буллезный пемфигоид) увеличена в 26,3 2,1 5,7 и 5,2 раз соответственно. У обладателей генов гистосовместимости DQB1*304, DQB1*502-4, DQB1*503 и DQB1*02 вероятность появления пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) возрастает в 11,9; 3,4; 8,8; и 26,6 раз соответственно. Превентивными свойствами при формировании пузырных дерматозов обладают гены DRB1*15, DRB1*17, DQB1*201, DQB1*303, DQB1*602-8. По локусу DQA1 в общей группе больных с пузырными дерматозами выявлено преобладание частоты встречаемости гена гистосовместимости DQA1*0301.вероятность развития пузырных дерматозов у мужчин-обладателей аллелей DRB1*3 и DRB1*14 повышается в 23,7 и 6,2 раза соответственно, а у мужчин-носителей гена

DQB1*02 – в 40 раз. В группе женщин риск возникновения пузырьного дерматоза (ВП, ДСП, БП) ассоциируется с наличием аллелей DRB1*3, DRB1*16, DQB1*502-4, DQB1*503 и DQB1*02. Риск формирования пузырных дерматозов повышен в этих случаях в 5,7, в 6,5, в 4, в 8,5 и 21,9 раз соответственно. Протективными свойствами у женщин обладают гены DRB1*7, DRB1*15, DQB1*201, DQB1*303, DQB1*602-8.

В 3 главе содержатся результаты исследования эффективности предложенных методов лечения при вульгарной пузырчатке и доброкачественной семейной пузырчатке с использованием генно-инженерных биологических препаратов: ритуксимаба и омализумаба, а также адьювантной терапии с использованием препарата витамина D. Применение разработанных методов лечения вышеуказанных пузырных дерматозов имеет высокий терапевтический эффект и способствует повышению качества жизни пациентов.

В целом, диссертационная работа М.Б. Дрождиной представляет собой тщательно спланированное завершённое научное исследование. Автор показала себя сложившимся учёным, способным к самостоятельному решению крупных и актуальных медико-социальных проблем.

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

Содержание и оформление диссертационной работы позволяет получить полное представление о ее сути, содержании и выводах. Принципиальных замечаний в целом к диссертационной работе не имеется. Следует отметить, что в разделе, описывающем методологию и методы исследования, М.Б. Дрождина, определяя дизайн своего исследования, не указала, что оно являлось в части своей описательным, а в другой части – наблюдательным. Это не является принципиальным упущением, но позволило бы точнее характеризовать современный уровень проведенного научного исследования. В тексте работы имеются немногочисленные стилистически неудачные обороты, что, конечно, не снижает ее научного

значения. В целом оформление диссертационной работы соответствует общепринятым стандартам и требованиям.

По сути проведенного автором исследования имеется три уточняющих вопроса:

1. С учетом продемонстрированной эффективности препарата омализумаб применительно к терапии доброкачественной семейной пузырчатки, были ли попытки оценить эффективность данного препарата в off-label терапии других пузырных дерматозов?

2. Наблюдали ли вы серьезные нежелательные явления при адъювантной терапии препаратом витамина D пузырных дерматозов?

3. По изменению каких лабораторных показателей и какими дополнительными методами диагностики вы контролировали возможные нежелательные явления во время терапии пузырных дерматозов препаратами омализумаб, ритуксимаб и препарат витамина D?

Эти вопросы не носят характера замечаний, не являются выражением несогласия рецензента с какими-либо положениями исследования, а отражают только интерес к опыту, полученному М.Б. Дрождиной в ходе выполнения диссертационного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная проблема по обоснованию и разработке новых диагностических критериев ряда пузырных дерматозов с использованием методов тканевого типирования НЛА, показателей коагулограммы (протромбин, фибриноген, D-димер) и общего IgE. Предложены новые методы лечения пациентов с вульгарной пузырчаткой, доброкачественной семейной пузырчаткой и буллезным

пемфигоидом с применением генно-инженерных биологических препаратов ритуксимаба и омализумаба, а также 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

Заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»
Минздрава России
Заслуженный работник высшей школы РФ,
д.м.н., профессор

Е.В. Соколовский

Подпись д.м.н. профессора Е.В.Соколовского заверяю

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»
Минздрава России
д.м.н., профессор

В.Ф. Беженарь

«07»  2025 года

