

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Валиевой Сании Ириковны, заместителя главного врача по медицинской части и научно-образовательной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница 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

Ювенильная склеродермия — это редкое аутоиммунное заболевание у детей, характеризующееся двумя основными формами болезни системной (ЮССД) и ограниченной (ЮОССД), хроническим течением, развитием фиброзно-склеротических изменений кожи, мышц, суставов, внутренних органов, синдромом Рейно.

Распространённость ЮССД среди детей относительно невелика и достигает примерно 0,05 случаев на каждые 100 тыс. человек, однако за последние несколько лет по данным Московского регистра она существенно возросла: показатель увеличился почти вдвое и составил около 3,1 случая на 100 тыс. детских жителей, при этом показатель первичной заболеваемости увеличился в 2 раза — составил 0,6 на 100 тыс. детского населения. Каждый третий пациент на приеме детского ревматолога - пациент со склеродермией. ЮССД характеризуется повреждением сразу нескольких органов и систем, с развитием необратимых изменений сердца, легких, почек, может заканчиваться летально в детском возрасте. Тем не менее, низкая распространенность ЮССД существенно затрудняет организацию проспективных клинических исследований методов лечения, что приводит экстраполированию подходов, используемых в лечении взрослых пациентов с аналогичными заболеваниями, разработке диагностических и терапевтических протоколов на основе консенсусных мнений экспертов детских ревматологов.

Ограниченный вариант склеродермии у детей диагностируется значительно чаще, нежели системный тип заболевания, однако, присущие детскому возрасту деформации мышц, суставов, костных структур реализуются в виде грубых нарушений опорно-двигательного аппарата, челюстно-лицевых структур, что приводит к ранней инвалидизации маленьких пациентов. В настоящее время исследователи признают необходимость ранней системной терапии ювенильной ограниченной склеродермии кортикостероидами, цитостатиками и иногда генно-инженерными биологическими препаратами. Вместе с тем, чёткие алгоритмы лечения различных клинических форм ЮОСД пока отсутствуют, показания к применению и схемы назначения нуждаются в дальнейшем уточнении.

Следовательно, углубленное исследование клинико-иммунологических особенностей патологического процесса у большой когорты больных с ювенильным склеродермией является приоритетной научно-исследовательской проблемой, разрешение которой обладает существенным прикладным значением для формирования доказательной базы и оптимизации терапевтических подходов применительно к каждому конкретному варианту данной нозологической единицы. Это способствует повышению уровня медицинской помощи пациентам, снижению экономических затрат на лечебно-реабилитационные мероприятия и профилактике инвалидизации указанной категории населения.

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

В диссертационной работе Осминой М.К. четко поставлены цель и задачи исследования, детально описаны методология и методы исследования, которые в полной мере отвечают поставленным задачам работы. Дизайн исследования тщательно проработан, имеется валидная группа контроля для иммуногенетического исследования, использованы данные архива Клиники детских болезней за 1960-1980гг., и грамотно выбранные современные методы статистической обработки данных подтверждают достоверность полученных результатов, научных положений, выводов и практических рекомендаций. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленной цели и

задачам, логично вытекают из основных положений, сформулированных автором, могут быть использованы при проведении дальнейших научных исследований в данном направлении. Практические рекомендации основываются на полученных в ходе исследования результатах и могут служить руководством в практической клинической работе специалистов, оказывающих помощь больным ювенильной склеродермией.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных в работе результатов подтверждается большой выборкой пациентов (865 больных ЮС, в том числе 786 детей с ЮОСД 78 детей с ЮССД, включая основную и архивную группы), использованием современных методов обследования в том числе иммунологического (у 213 больных) и молекулярного генетического (у 289 больных), сравнением клинических характеристик патологического процесса в основной и архивной (пациенты ювенильной склеродермией госпитализированные в клинику в период с 1960-1980 гг.) группах больных, использованием многочисленных параметров оценки кожного поражения, сравнением результатов иммуногенетического исследования с репрезентативной контрольной группой, а также актуальными методами статистической обработки результатов. Впервые в педиатрической практике на большом контингенте больных ЮС детально описана структура клинических форм, демографические показатели, дана целостная характеристика клинических и иммунологических проявлений ювенильной склеродермии. Установлено, что внекожные проявления встречаются у 55% больных ЮОСД; в виде поражения суставов у 45 % пациентов, а нервной системы у 47 % и сосудистой оболочки глаза у 8,2% больных с линейной склеродермией лица по гемитипу. На основании выявления значительных клинико-демографических и лабораторных отличий 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, предлагается четкий алгоритм назначения средств базисной иммуноподавляющей терапии, включая генно-инженерные биологические

препараты. Установлено, что аутоантитела и маркеры фиброза обнаруживаются при обоих вариантах ювенильной склеродермии (у 81,5% пациентов с системной формой заболевания и у 45% страдающих очаговым вариантом), что подтверждает общность основных патогенетических механизмов развития болезни и диктует необходимость назначения базисной иммуносупрессивной терапии при ЮОСД. Установлено, что доминирующим (у 80% больных) висцеральным поражением при ЮССД явилось поражение желудочно-кишечного тракта, преимущественно пищевода в виде гипотонии у 70%, эрозий и язв у 50%, стриктуры у 20% больных. Поражение легких, в виде интерстициального пульмонита выявлено, у 37,5%, сердца у 15%, почек у 2,5% больных. В основной группе ЮССД 5 летняя выживаемость больных составила 100%.

Заслуживает отдельного внимания проведенное автором иммуногенетическое исследование, которое выявило статистически значимую ассоциацию SNP гена *MMP 9 (rs3918242)* – аллеля СТ с ограниченной склеродермией, по сравнению с группой контроля и группой ЮССД. Этот же аллель СТ гена *MMP 9(rs3918242)* показал тенденцию к различию в ассоциации у больных ЮОСДЛЛ по сравнению с другими формами болезни. Выявлено также, что среди пациентов с ЮССД генотип GG гена *NOS3 (rs1799983)* GG встречался гораздо чаще (73,9%) по сравнению с контрольной группой (52,1%, $p=0,065$). Учитывая популяционные данные, можно предположить, что с генетической точки зрения, люди обладающие генотипом GG генотипом GG полиморфизма (*rs1799983*) гена *NOS3* предрасположены к развитию ЮССД. Полученные сведения помогут в дальнейших исследованиях по изучению генетической предрасположенности к ЮС.

Разработан и внедрен в практику ревматологического отделения алгоритм выбора режима стартовой базисной иммуноподавляющей терапии и режима иммуноподавляющей терапии второй линии при различных клинических вариантах ювенильной ограниченной склеродермии, включая показания к применению ГИБП.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа является оригинальным научным исследованием, имеет существенное значение для медицинской науки и клинической практики. Полученные результаты позволяют повысить эффективность иммуноподавляющей терапии ювенильной склеродермии, что реализуется в повышении уровня жизни больных, снижению затрат на медицинскую помощь и реабилитационные мероприятия, предупреждению инвалидизации детей.

Разработанные алгоритмы назначения базисной иммуноподавляющей терапии ювенильной склеродермии внедрены в практику детского ревматологического отделения №1 и № 2 клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Сформулированные научные положения и практические рекомендации диссертационной работы используются при чтении лекций и проведения практических занятий по дисциплине «Педиатрия», обучающимся по на базе кафедры детских болезней КИДЗ им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), студентам, ординаторам и аспирантам.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, группа научных специальностей - клиническая медицина. Научные положения диссертации соответствуют пунктам направлений исследований 3 и 6: 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 автором опубликовано 51 работа, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых 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 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.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация выполнена в строгом академическом стиле изложения, объемом 419 страниц, структурированного следующим образом: введение, литературный обзор, детальное описание используемых материалов и исследовательских методик, подробное представление эмпирических данных собственного научного поиска, развернутое обсуждение полученных результатов и их сопоставление с данными литературы, обобщающее заключение, научно обоснованные выводы, перечень практически значимых рекомендаций, алфавитный список аббревиатур и принятых условных обозначений, библиографический указатель использованных публикаций и дополнительные приложения. Научная работа снабжена наглядными иллюстрациями в виде 74 таблиц и 141 графиков (среди которых 42 таблицы и 6 рисунков представлены в приложении). Библиография включает суммарно

517 ссылок, среди которых значительное количество — 437 источников на иностранных языках.

В главе «Введение» дано обоснованное доказательство научной важности выбранной темы, чётко обозначена основная цель исследовательской работы и определены конкретные задачи, соответствующие изучаемому предмету.

Глава «Обзор литературы» демонстрирует глубокое понимание и тщательное изучение всей доступной актуальной информации относительно этиологии и патогенеза исследуемого заболевания, особенностей проявления клинических симптомов, диагностики и постановки диагноза, а также современного подхода к лечению ювенильной склеродермии.

В главе «Материалы и методы» представлены этапы исследования. Представлена схема дизайна исследования, в которой обозначены группы больных и их численность. Подробно изложены использованные в работе методы оценки эффективности проводимой терапии, методики иммунологического и молекулярно-генетического обследования пациентов. Следует особо подчеркнуть обстоятельное раскрытие концептуальных основ и детальное описание методологических подходов статистического анализа, что свидетельствует о реализации научного изыскания на профессиональном уровне, соответствующем высоким академическим стандартам.

Глава «Результаты собственных исследований» разделена на подглавы, каждая из которых содержит характеристику основных когорт пациентов и архивных групп сравнения, результаты иммунологического и иммуногенетического исследования. Приводится подробный статистически-обоснованный анализ эффективности использованного режима иммуноподавляющей терапии при каждом клиническом варианте ЮОСД. Помимо этого, автором оценена эффективность базисной терапии у пациентов с ЮССД, установлено положительное влияние подключения ритуксимаба в лечении интерстициального поражения легких. Оценена 5 летняя выживаемость больных ЮССД основной группы. Приведена частота и характер нежелательных лекарственных реакций при различных режимах иммуноподавляющей терапии. Изучена частота развития рецидивов и длительность безлекарственной ремиссии у пациентов ЮОСД. В конце каждой подглавы имеется раздел «Заключение», в котором суммированы

основные положения, что помогает восприятию изложенного материала. Наряду с этим, в главе «Результаты» раскрываются практические возможности применения внедренных в клиническую практику режимов базисной терапии ЮОСД, определены показания для выбора режима терапии, их преимущества, указаны оптимальные сроки оценки эффективности лечения и переключения на вторую линию терапии. Автором на основании статистического анализа установлены опорные клинические характеристики ЮОСД, по которым рекомендуется оценивать эффективность базисной терапии при каждом конкретном варианте ЮОСД.

Глава «Обсуждение» представляет аналитическую часть работы, в которой автор подробно сопоставляет результаты собственных исследований с информацией, представленной в научной литературе, многие данные сведены в таблицы, проведен статистический анализ, что упрощает понимание полученных данных. Автор осуществляет детальное сравнение результатов собственного исследования с существующими научными публикациями, выявляя сходства и различия, обосновывая причины расхождений и подчеркивая значимые моменты.

Глава «Заключение» содержит подведение итогов проведенной работы, обобщение полученных результатов, автор освещает наиболее значимые итоги работы, что подтверждает научно-практическую ценность исследования.

Сформулированные в диссертационной работе выводы вытекают из результатов и полностью соответствуют цели и задачам исследования. Представленные рекомендации представляются клинически значимыми для использования в клинической практике.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертационной работы Осминой М.К. полностью соответствует требованиям ГОСТ, отражает актуальность исследования, его цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, основное

содержание глав, выводы, практические рекомендации и в полном объеме отражает содержание диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация подготовлена согласно всем требованиям стандарта ГОСТ. Она изложена четким научным стилем, ясным литературным языком и снабжена необходимым числом наглядных иллюстраций, схем и таблиц, что значительно улучшает восприятие представленного материала. Имеющиеся единичные опечатки и незначительные стилистические ошибки не умаляют основных преимуществ работы и не влияют отрицательно на общую оценку исследования. По существу содержания серьезных критических замечаний не имеется.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Осминой Марии Кирилловны на тему: «Ювенильная склеродермия: клинко-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 клинко-иммунологического, иммуно-генетического исследований, обоснована необходимость использования средств базисной иммуноподавляющей терапии при ювенильной ограниченной склеродермии, успешно решена важная научная проблема оптимизации лечения разных клинических вариантов ювенильной склеродермии, определены оптимальные режимы стартовой базисной терапии, показания к переходу на препараты второй линии терапии; сформулированы сроки и параметры оценки эффективности лечения, длительность режимов базисной терапии, охарактеризованы

возможные нежелательные лекарственные реакции, что имеет большое значение для практической 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.

Официальный оппонент

Заместитель главного врача по медицинской части и научно-образовательной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»
доктор медицинских наук
(14.01.08 – Педиатрия)



Валиева Саня Ириковна

Подпись доктора медицинских наук, Валиевой Сании Ириковны заверяю:

Заместитель главного врача по кадрам Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

Савицкая Ирина Анатольевна

«06» 02 2026г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9,
Официальный сайт: МОРОЗДГКБ.РФ, Email: mdgkb@zdrav.mos.ru