

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Осминой Марии Кирилловны на тему: «Ювенильная склеродермия: клинико-иммунологические особенности вариантов болезни, оптимизация базисной иммуноподавляющей терапии», представленной в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21- Педиатрия

В педиатрии существует ряд заболеваний, научное и практическое осмысление которых остается сложной и актуальной задачей, требующей масштабных многолетних исследований. Ювенильная склеродермия, объединяющая системную и ограниченную формы с дебютом в детском возрасте, является именно таким заболеванием. Его хроническое прогрессирующее течение, потенциальная мультисистемность поражения, риск формирования тяжелых функциональных дефектов и инвалидизации определяют высокую медико-социальную значимость проблемы. В этом контексте диссертационная работа М.К. Осминой, посвященная глубокому комплексному изучению клинико-иммунологических особенностей ювенильной склеродермии и, что особенно важно, разработке и оптимизации стратегий ее патогенетического лечения, представляется исключительно своевременной и научно востребованной.

Основной сильной стороной данного исследования является беспрецедентная по объему и репрезентативности клиническая база. Анализ данных 865 пациентов с ювенильной склеродермией, наблюдение за которыми осуществлялось в одном крупном специализированном центре, превращает эту работу в уникальный научный труд, масштабы которого трудно переоценить для столь редкой патологии. Такой подход обеспечивает высокую степень достоверности и статистической значимости полученных

результатов. Особую методологическую ценность имеет структура исследования, включающая сравнение «основной» группы пациентов (2004-2024 гг.) с исторической «архивной» когортой (1960-1980 гг.). Такой ретроспективный анализ, охватывающий несколько десятилетий, позволил автору не только выявить клинико-эпидемиологические константы заболевания, доказав отсутствие естественного патоморфоза, но и наглядно продемонстрировать драматические различия в исходах, напрямую связанные с эволюцией терапевтических подходов. Сравнительная оценка убедительно доказала, что широкое применение современных иммуносупрессивных препаратов в основной группе привело к значительному снижению тяжести течения болезни, уменьшению частоты осложнений и улучшению долгосрочного прогноза по сравнению с архивной группой, где такая терапия применялась эпизодически. Это является краеугольным камнем доказательной базы работы, обосновывающим необходимость активной ранней иммуносупрессии.

Проведенное исследование отличается высокой многоплановостью. Автор не ограничилась детальным клиническим анализом, а провела углубленное изучение иммунологического профиля больных, исследовав спектр аутоантител и маркеров фиброза. Полученные данные, свидетельствующие об общности иммунопатологических механизмов при системной и ограниченной формах (повышение показателей у 81,5% и 45% пациентов соответственно), служат мощным патогенетическим обоснованием для применения базисной терапии даже при локальных вариантах болезни. Отдельного внимания заслуживает блок молекулярно-генетических исследований, в котором впервые выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма гена *MMP9* (аллель СТ) с ювенильной ограниченной склеродермией, а также обнаружена тенденция к ассоциации определенного генотипа гена *NOS3* с системной формой. Эти находки вносят существенный вклад в понимание генетической предрасположенности к

заболеванию и открывают перспективы для дальнейших исследований в области персонализированной медицины.

Научная новизна работы также ярко проявляется в ряде важных клинических наблюдений. Автором впервые на столь большом материале детально описана структура и частота внекожных проявлений при ограниченной склеродермии, которые выявлены у 55% пациентов. Особенно значимым является детальная характеристика ювенильной линейной склеродермии лица (склеродермии «en coup de sabre»). Установлено, что почти у половины таких пациентов (47%) имеется поражение нервной системы (включая структурную эпилепсию и очаговые изменения на МРТ), а у 8,2% — поражение сосудистой оболочки глаза. Эти данные, вместе с выявленными иммунологическими и генетическими особенностями, позволили автору выдвинуть и аргументировать принципиально важное положение: пациентов с линейной склеродермией лица, осложненной неврологической и офтальмологической симптоматикой, правомерно рассматривать как страдающих системной формой заболевания, требующей соответствующей агрессивной терапии. Этот вывод имеет первостепенное значение для изменения лечебной тактики и улучшения прогноза у данной категории больных.

Однако, безусловно, главной практической ценностью диссертации является разработка и внедрение четких, детализированных алгоритмов терапии. Автором не просто проведен сравнительный анализ эффективности различных режимов (комбинации глюкокортикостероидов с метотрексатом, пеницилламином, монотерапии и др.), но и созданы практические инструменты для индивидуализации лечения. Предложенный оригинальный «Индекс распространенности поражения конечности» является блестящим примером простого, но научно обоснованного клинического инструмента, который позволяет объективно стратифицировать пациентов с линейными формами и выбирать стартовую терапию (монотерапию метотрексатом или

его комбинацию с гормонами). Для каждой клинической формы ювенильной ограниченной склеродермии (линейная туловища и конечностей, гемитип, бляшечные, смешанная) определен оптимальный стартовый режим, установлены четкие сроки для оценки его эффективности (6-12 месяцев) и конкретные критерии для переключения на терапию второй линии, включая генно-инженерные биологические препараты (тоцилизумаб, ритуксимаб). Для системной склеродермии также сформулированы четкие рекомендации по лечению в зависимости от наличия интерстициального поражения легких. Весь этот комплекс рекомендаций, основанный на анализе отдаленных результатов, представляет собой готовое руководство к действию для детских ревматологов и способен кардинально улучшить стандарты оказания помощи.

Диссертация выполнена на высоком методологическом уровне с применением современных статистических методов. Результаты исследования широко апробированы на российских и международных конференциях и опубликованы в рецензируемых журналах (51 работа), в том числе индексируемых в международных базах данных. Автореферат точно и полно отражает содержание диссертационной работы, оформлен в соответствии с установленными требованиями.

Диссертационная работа является оригинальным научно-квалификационным трудом, в которой успешно решена важная научная проблема улучшения методов лечения ювенильной склеродермии. Диссертационная работа Осминой Марии Кирилловны соответствует полностью 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 искомой ученой степени по специальности 3.1.21- Педиатрия.

Профессор 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

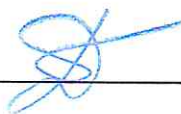
Доктор медицинских наук, профессор  И.В. Хамаганова

«25» февраля 2026г.

Подпись профессора, доктора медицинских наук Ирины Владимировны Хамагановой заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет)

к.м.н., доцент



О.М. Демина

Дата «25» февраля 2026г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6, rsmu@rsmu.ru, 7 (495) 434-14-22