

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 № 74.02-18/047-2025

решение диссертационного совета от 19 мая 2025 года № 27

О присуждении Дрождиной Марианне Борисовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Подходы к диагностике и терапии пузырных дерматозов на примере вульгарной пузырчатки, доброкачественной семейной пузырчатки и буллезного пемфигоида» в виде рукописи по специальности 3.1.23. Дерматовенерология, принята к защите 17 марта 2025 года, протокол № 12/2, 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.).

Дрождина Марианна Борисовна, 1974 года рождения, в 1997 году окончила Кировский государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.11 – Кожные и венерические болезни на тему «Клинико-иммунологическая характеристика больных с замедленной серонегативацией после лечения сифилитической инфекции» защитила в 2009

году в диссертационном совете при Государственном научном центре дерматовенерологии.

В 2018 году Дрождиной Марианне Борисовне присвоено ученое звание доцента Приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 283/нк-2.

В период подготовки диссертации Дрождина Марианна Борисовна работала в должности доцента кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дрождина Марианна Борисовна работает в должности доцента кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2016 по настоящее время.

Диссертация на тему: «Подходы к диагностике и терапии пузырных дерматозов на примере вульгарной пузырчатки, доброкачественной семейной пузырчатки и буллезного пемфигоида» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология выполнена на кафедре дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

– доктор медицинских наук, профессор Кошкин Сергей Владимирович, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, заведующий кафедрой

Официальные оппоненты:

Круглова Лариса Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, заведующий кафедрой

Соколовский Евгений Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии с клиникой, заведующий кафедрой

Матушевская Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук Знаменской Людмилой Федоровной, ведущим научным сотрудником отдела дерматологии указала, что диссертационная работа Дрождиной Марианны Борисовны на тему «Подходы к диагностике и терапии пузырных дерматозов на примере вульгарной пузырчатки, доброкачественной семейной пузырчатки и буллезного пемфигоида», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и выполненная при научном консультировании

доктора медицинских наук, профессора Кошкина Сергея Владимировича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема совершенствования диагностики и персонализированного подхода к патогенетической и адъювантной терапии наиболее распространенных пузырьных дерматозов с использованием разработанных автором подходов, что имеет важное практическое значение для дерматовенерологии.

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 ректора №1179 от 29.08.2023 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Дрождина Марианна Борисовна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Соискатель имеет 73 опубликованных работ из них 22 по теме диссертации, общим объемом 11,5 печатных листа (авторский вклад определяющий); в том числе: 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России; 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 7 иных публикаций по теме диссертационного исследования; 1 патент; 1 учебное пособие; 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. M. Eskin-Schwartz. Epidermolytic Ichthyosis Sine Epidermolysis / M. Eskin-Schwartz, **M. Drozhkina**, O. Sarig, A. Gat, T. Jackman, O. Isakov, N. Shomron, L. Samuelov, N. Malchin, A. Peled, D. Vodo, A. Hovnanian, T. Ruzicka, S. Koshkin, R.M. Harmon, J.L. Koetsier, K.J. Green, A.S. Paller, E. Sprecher // **Am J Dermatopathol.** – 2017. – Vol. 39. – № 6. – P. 440–444. (Scopus Q2)

2. **Патент на изобретение № 2829252**, Российская Федерация, С2, МПК А61К 39/395; А61К 9/08; А61Р 17/00. Способ лечения доброкачественной семейной пузырчатки с применением омализумаба / **М.Б. Дрожжина**, С.В. Кошкин, П.В. Городничев. Патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2023120697, заявл. 07.08.2023; **опубл. 13.05.2024**, Бюл. № 14.

3. **Дрожжина М.Б.** Взаимосвязь уровня витамина D с аутоиммунными и неаутоиммунными пузырчатыми дерматозами. Подходы к адьювантной терапии / **М.Б. Дрожжина**, С.В. Кошкин // Клиническая дерматология и венерология. – 2024. – Т. 23. – № 5. – С. 565–573. (Scopus Q4)

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Хисматуллиной Заремы Римовны; доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой кожных и венерических болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Шлишко Ирины Леонидовны; доктора медицинских наук, доцента, профессором кафедры фундаментальной

медицины ФМПЗ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» – Сергеевой Ирины Геннадьевны.

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 учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области дерматовенерологии 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:

Установлен характер распределения антигенов HLA класса I (A, B) и генов HLA класса II (аллели локусов DRB1, DQA1, DQB1) у больных с пузырьными дерматозами.

Выявлены иммуногенетические предрасполагающие факторы дебюта ряда буллезных дерматозов (вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки).

Определена частота встречаемости генов HLA класса II (аллелей HLA-DRB1, DQB1) и их протективные свойства у пациентов с пузырьными дерматозами (вульгарной пузырчаткой, буллезным пемфигоидом и доброкачественной семейной пузырчаткой).

Оценено значение общего IgE в патогенезе ряда пузырных дерматозов (вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки), выявлена взаимосвязь уровня общего IgE со степенью тяжести патологического процесса при данных заболеваниях.

Оценено значение показателей коагулограммы (D-димер, протромбин, фибриноген) в патогенезе ряда пузырных дерматозов (вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки), выявлена взаимосвязь данных показателей со степенью тяжести патологического процесса при данных заболеваниях.

Исследована взаимосвязь недостаточности и дефицита витамина D с патогенезом, частотой возникновения рецидивов и степенью тяжести ряда пузырных дерматозов (вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки), качеством жизни пациентов с вышеперечисленными заболеваниями и разработан подход к адъювантной терапии на основе применения Витамина Д3.

Разработан подход к патогенетической терапии больных доброкачественной семейной пузырчаткой на основе применения генно-инженерного биологического препарата омализумаб, направленного на FcεRI IgE и оценена его эффективность.

Исследована эффективность генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб у больных вульгарной пузырчаткой.

Теоретическая значимость проведенного исследования
Установленные маркеры групповой принадлежности по системе HLA у больных с пузырными дерматозами, с суб- и интраэпидермальным расположением пузырей при АПД и НПД, при различных нозологиях (ВП, БП, ДСП) расширяют понимание формирования иммуногенетических путей развития патологического процесса при ряде пузырных дерматозов и позволяют прогнозировать вероятность возникновения данных заболеваний у конкретного пациента с возможностью последующей разработки индивидуального плана рекомендаций по вторичной профилактике

обострений процесса, а также провести дифференциальную диагностику на ранних этапах дебюта заболевания.

Установленная взаимосвязь ряда клинико-лабораторных показателей (D-димер, протромбин, фибриноген, общий IgE, уровень витамина D в периферической крови) позволяет прогнозировать клиническое течение ряда пузырных дерматозов, оптимизировать протоколы терапии и своевременной коррекции стратегии лечения пациентов с ВП, БП, ДСП с применением генно-инженерных биологических препаратов омализумаб и ритуксимаб, антикоагулянтов непрямого действия и препаратов Витамина Д3, что повлияет на оптимизацию результатов терапии.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования.

Проведен анализ и определена структура заболеваемости пузырными дерматозами в Кировской области за период 1985–2024 гг. в нозологическом, возрастном и гендерном аспектах. Изучены сопутствующие заболевания, возникающие осложнения, критерии постановки диагноза, особенности основной, поддерживающей и дополнительной терапии.

Проведено комплексное изучение особенностей распределения антигенов гистосовместимости HLA класса I (A, B) и генов HLA класса II (аллели локусов DRB1, DQA1, DQB1), их фенотипических и гаплотипических сочетаний у пациентов Российской Федерации с рядом пузырных дерматозов: вульгарной аузырчаткой, буллезным пемфигоидом, доброкачественной семейной аузырчаткой.

Определены предрасполагающие и протективные аллели гистосовместимости HLA-I, II в развитии данных пузырных дерматозов. У носителей аллели HLA-DRB1*3 вероятность развития вышеуказанных пузырных дерматозов повышается в 26,3 раз. У обладателей гена гистосовместимости DQB1*02 риск появления пузырных дерматозов повышен в 26,6 раз. Превентивными свойствами в плане формирования данных заболеваний обладают гены DRB1*15, DRB1*17, DQB1*303.

Вероятность развития пузырных дерматозов у женщин-обладателей генов DRB1*3 повышается в 29 раз, DQB1*02 – в 21,9 раз. У мужчин – носителей гена DRB1*3 – вероятность повышается в 23,7 раз, DQB1*02 – в 40 раз. Превентивными свойствами у женщин обладают гены гистосовместимости DRB1*15 и DQB1*17. Для носителей гена DRB1*3 вероятность развития ВП возрастает в 20,5 раз, БП – в 38 раз, ДСП – в 33,7 раз. У носителей гена DRB1*14 вероятность развития ВП повышается в 12,1 раз. У обладателей гена DQB1*02 риск развития ДСП увеличивается в 58,4 раза. Дополнительными протективными свойствами у пациентов с ВП обладают гены HLA DQB1*201 и DQB1*303, а для БП – DQB1*602-8 и DQA1*0103.

Выявлена взаимосвязь показателей коагулограммы (D-димер, протромбин, фибриноген) с пузырными дерматозами. Обострение патологического процесса взаимосвязано с повышенным уровнем D-димера. Важное диагностическое значение имеют повышенные уровни фибриногена и D-димера у пациентов с БП.

Установлено повышение уровня общего IgE в сыворотке крови пациентов с БП и ДСП во время обострения и зависимость степени тяжести патологических проявлений от данного показателя.

Показана эффективность и целесообразность применения генно-инженерного биологического препарата омализумаб, нацеленного на высокоаффинный рецептор FcεRI, взаимодействующий со свободным IgE у пациентов с ДСП и вызывающий активацию каскада аллергических реакций и антиген-независимые эффекты.

Показана эффективность и целесообразность применения генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб – синтетического (генно-инженерного) химерного моноклонального антитела мыши/человека, обладающего специфичностью к CD20 антигену на поверхности В-лимфоцитов, у пациентов с ВП.

Проведено изучение уровня витамина D в периферической крови у пациентов с ВП, БП и ДСП до и спустя 12 месяцев терапии препаратом

Витамин Д3 8000 ЕД/сутки, которое позволяет определить новые патогенетические механизмы развития данных пузырных дерматозов, прогноз течения заболеваний и изменение качества жизни пациентов.

Оценка достоверности результатов исследования

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате обследования и ведения достаточного количества пациентов с пузырными дерматозами. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Результаты работы научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее в исследованиях отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению пузырными дерматозами.

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 на всех этапах ее выполнения: самостоятельно провела анализ отечественной и международной литературы по теме диссертационного исследования, разработала дизайн исследования, осуществила набор пациентов, проанализировала клинические и анамнестические данные, результаты оценки степени тяжести патологического процесса и качества жизни, лабораторных данных до начала исследования, в процессе и по результатам терапии. Автор лично проводила фотодокументирование изменений клинической картины в процессе лечения пациентов, самостоятельно анализировала и обобщала полученные данные клинических и лабораторных исследований.

Автором установлено, что у пациентов с наследственным анамнезом, отягощенном по пузырным дерматозам, целесообразно определять генетически детерминированные предрасполагающие факторы данной патологии. Носителей аллелей гистосовместимости HLA-A10, DRB1*3,

DQB1*02 следует определить в группу риска по развитию вульгарной пузырчатки, доброкачественной семейной пузырчатки, буллезного пемфигоида. Наибольшее внимание следует обратить на пациентов-обладателей генов DRB1*3, DQB1*02, риск возникновения пузырных дерматозов в данном случае повышается более чем в 26 раз. У женщин дополнительное значение имеет носительство гена DQB1*503, риск развития пузырных дерматозов возрастает в данном случае в 8,5 раз. Повышенной устойчивостью к вышеуказанным пузырным дерматозам обладают пациенты-носители генов гистосовместимости HLA-DRB1*15, DRB1*17.

Автором установлено, что наиболее подвержены риску формирования вульгарной пузырчатки пациенты-носители HLA-DRB1*3 и DRB1*14, риск у них повышается в 20,5 и 12 раз соответственно. У пациентов с семейным анамнезом доброкачественной семейной пузырчатки стоит обратить внимание на представительство генов DRB1*3 и DQB1*02. Риск формирования доброкачественной семейной пузырчатки у них повышается в 33 и 17 раз соответственно. Риск возникновения буллезного пемфигоида у носителей генов HLA-DQB1*304 или DQB1*402 повышается в 20 раз.

Автором выявлено коррелирующее со степенью тяжести процесса повышение уровня общего IgE у пациентов с доброкачественной семейной пузырчаткой и буллезным пемфигоидом, что можно использовать при принятии решения о выборе альтернативной терапии генно-инженерным биологическим препаратом омализумаб при отсутствии эффекта от базисной терапии доброкачественной семейной пузырчатки с использованием топических комбинированных лекарственных средств, системных антибактериальных и глюкокортикостероидных препаратов.

Автором установлено, что у пациентов с вульгарной пузырчаткой, доброкачественной семейной пузырчаткой и буллезным пемфигоидом находятся в группе риска по повышению ряда показателей коагуляции, особенно в период обострения. Рекомендовано определять уровень D-димера, а у пациентов с буллезным пемфигоидом дополнительно фибриноген в период

обострения. В случае выявления повышенных значений необходимо рассматривать вопрос о назначении сопутствующей терапии антикоагулянтами непрямого действия.

Автором выявлен дефицит витамина D в сыворотке крови пациентов с пузырьными дерматозами. С целью оптимизации прогноза дальнейшего течения данных пузырьных дерматозов и улучшения показателей качества жизни пациентам рекомендована адъювантная терапия препаратами витамина D на постоянной основе с контрольными показателями 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови на уровне не менее 60 нг/мл.

Автором показана эффективность лечения генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением вульгарной пузырчатки, торпидным к проводимой терапии системными глюкокортикостероидами и иммуносупрессантами.

Результаты исследования доложены автором на научно-практических конференциях, в том числе международных; разработанные рекомендации внедрены в практику, 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/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Дрождина Марианна Борисовна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 19 мая 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной проблемы – по разработке новых методов патогенетической и адьювантной терапии, основанной на закономерности распределения генов HLA у пациентов с пузырьными дерматозами, изменений общего IgE, показателей коагулограммы (D-димер, фибриноген, протромбин), уровня витамина D, что имеет важное научно-практическое значение для дерматовенерологии.

Присудить Дрождиной Марианне Борисовне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет, в количестве 14 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 20 человек, входящих в состав совета, утвержденного ректором, проголосовали: за присуждение ученой степени – 13, против присуждения ученой степени – 1, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., доцент

«21» мая 2025 года



Геппе Наталья Анатольевна

Чебышева Светлана Николаевна