

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения

«Государственный научный центр
дерматовенерологии и косметологии»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

академик РАН, доктор медицинских
наук, профессор

А.А. Кубанов

« 23 » Апрель 2025г.



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о значимости диссертационной работы Дрождиной Марианны Борисовны на тему «Подходы к диагностике и терапии пузырных дерматозов на примере вульгарной пузырчатки, доброкачественной семейной пузырчатки и буллезного пемфигоида», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Актуальность темы выполненной работы

Буллезные дерматозы, несмотря на невысокую распространенность, но имеющие ярко-выраженную клиническую симптоматику, полиорганное поражение, тяжелое течение, вплоть до летального исхода, определяют свою значимость для изучения патогенетических механизмов, диагностических критериев и новых подходов к терапии. Гетерогенность этой группы дерматозов, подразделение на аутоиммунные и не аутоиммунные заболевания, многочисленность нозологий, дают безграничные возможности для научного поиска. Аутоиммунные пузырные дерматозы связаны с аутоантителами против компонентов кожи или слизистой оболочки. Не аутоиммунные пузырные дерматозы, напротив, в значительной степени связаны с генетическими факторами. Среди аутоиммунных пузырных

дерматозов вульгарная пузырчатка и буллезный пемфигоид являются наиболее распространенными в клинической практике, в то время как наиболее часто встречающимся неаутоиммунным пузырьным дерматозом является доброкачественная семейная пузырчатка. Большинство пузырных дерматозов дебютируют в зрелом возрасте, сопровождаются коморбидным фоном и в значительной степени ухудшают качество жизни пациентов. Трудности ранней диагностики, поздняя верификация диагноза, низкая профилактическая направленность, отсутствие терапевтических методик, позволяющих полностью контролировать эти заболевания без риска реализации нежелательных явлений, определяют актуальность данной работы.

Связь работы с планом, соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Дрождиной М.Б. имеет тесную связь с одним из главных направлений отечественной дерматовенерологии, а именно ранней диагностики и персонифицированной терапии дерматологических заболеваний, что позволяет повысить качество жизни пациентов и их близких, а также снизить социально-экономическое бремя. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, пункту 4 «Диагностика дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи и ИППП с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Разработка диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов и ИППП» и пункту 5 «Совершенствование и разработка новых методов лечения дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи, ИППП с применением современных лекарственных средств, медицинских изделий, физиотерапии, санаторно-курортного

лечения, реабилитации. Совершенствование критериев излеченности» направлений исследований.

Новизна исследований и полученных результатов

Впервые проведен анализ и определена структура заболеваемости пузырьными 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.

Впервые 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 пузырьных дерматозов: вульгарной пузырчаткой, буллезным пемфигоидом и доброкачественной семейной пузырчаткой. Впервые определены предрасполагающие и протективные аллели гистосовместимости HLA-I, II в развитии данных пузырьных дерматозов. У носителей аллели HLA-DRB1*3 вероятность развития вышеуказанных пузырьных дерматозов повышается в 26,3 раз. У обладателей гена гистосовместимости DQB1*02 риск появления пузырьных дерматозов повышен в 26,6 раз. Превентивными свойствами в плане формирования данных заболеваний обладают гены DRB1*15, DRB1*17, DQB1*303. Вероятность развития пузырьных 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 вульгарной пузырчатки возрастает в 20,5 раз, буллезного пемфигоида – в 38 раз, доброкачественной семейной пузырчатки – в 33,7 раз. У носителей гена DRB1*14 вероятность

развития вульгарной пузырчатки повышается в 12,1 раз. У обладателей гена DQB1*02 риск развития доброкачественной семейной пузырчатки увеличивается в 58,4 раза. Дополнительными протективными свойствами у пациентов с вульгарной пузырчатки обладают гены HLA DQB1*201 и DQB1*303, а для буллезного пемфигоида – DQB1*602-8 и DQA1*0103.

Впервые выявлена взаимосвязь показателей коагулограммы (D-димер, протромбин, фибриноген) с пузырьными дерматозами. Обострение патологического процесса взаимосвязано с повышенным уровнем D-димера. Важное диагностическое значение имеют повышенные уровни фибриногена и D-димера у пациентов с буллезным пемфигоидом.

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.

Обоснована целесообразность применения генно-инженерного биологического препарата омализумаб, нацеленного на высокоаффинный рецептор FcεRI, взаимодействующий со свободным IgE у пациентов с повышенными значениями общего IgE при доброкачественной семейной пузырчатке.

Обоснована целесообразность применения генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб 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 вульгарной пузырчаткой, буллезным пемфигоидом и доброкачественной семейной пузырчаткой до и спустя 12 месяцев терапии препаратом Витамин Д3 8000 ЕД/сутки, которое позволяет определить новые патогенетические механизмы развития данных пузырьных дерматозов, прогноз течения заболеваний и изменение качества жизни пациентов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Установленные маркеры групповой принадлежности по системе HLA у больных с пузырьными дерматозами, с суб- и интраэпидермальным расположением пузырей при аутоиммунных и неаутоиммунных пузырьных дерматозах, при различных нозологиях (вульгарной пузырчатке, буллезном пемфигоиде и доброкачественной семейной пузырчатке) расширяют понимание формирования иммуногенетических путей развития патологического процесса при ряде пузырьных дерматозов и позволяют прогнозировать вероятность возникновения данных заболеваний у конкретного пациента с возможностью последующей разработки индивидуальных 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 пузырьных дерматозов, оптимизировать протоколы терапии и своевременной коррекции стратегии лечения пациентов с вульгарной пузырчаткой, буллезным пемфигоидом и доброкачественной семейной пузырчаткой с применением генно-инженерных биологических препаратов омализумаб и ритуксимаб, антикоагулянтов непрямого действия и препаратов Витамина Д3, что повлияет на оптимизацию результатов терапии.

Личный вклад автора

Автором лично проведен анализ отечественных и зарубежных источников по теме диссертационной работы, разработан дизайн исследования, определены задачи и цель, проведен ретроспективный и проспективный анализ первичной документации, наблюдение и лечение

всех пациентов, сбор первичных данных, организованы и регламентированы все этапы исследования. Совместно с руководством коллективов лабораторий получены все представленные в диссертационной работе научные результаты. Определение тематики работы, формулировка цели и задач, выбор и отработка методов, статистическая обработка и оценка полученных результатов исследования, формулировка положений, выносимых на защиту, выводы и практические рекомендации, написание диссертации и автореферата выполнены автором самостоятельно.

В работе автором лично проведены аналитический и статистический анализ, подготовка основных публикаций по теме диссертации, представление результатов исследования на конференциях.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты проведенного исследования применяются в практической деятельности КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер»; образовательном процессе на кафедрах дерматовенерологии и косметологии, госпитальной терапии, семейной медицины и поликлинической терапии, стоматологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Полученные результаты и основные положения диссертации могут быть включены в учебные программы высшего профессионального и дополнительного профессионального образования по специальностям «Лечебное дело», «Стоматология».

Основные положения диссертации применяются в практической деятельности КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер».

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати

По результатам исследования автором опубликовано 22 работы, в том числе 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 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.

Оценка содержания, оформления и завершенности диссертации в целом

Диссертационная работа изложена на 247 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований (включая результаты и подходы к терапии пузырных дерматозов, клинических примеров), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 67 рисунками. Список литературы состоит из 303 источников, в том числе 264 на иностранных языках.

Введение содержит обоснование актуальности исследования, цель и задачи сформулированы четки, отражают тему работы. Автором приведены основные характеристики работы и результаты ее апробации.

Обзор литературы содержит современные данные о клинических проявлениях, особенностях течения, диагностических подходах к верификации пузырных дерматозов; приведены актуальные молекулярно-

генетические аспекты и возможности персонализированного подхода к диагностике и терапии наиболее распространенных пузырных дерматозов.

Диссертационная работа основана на достаточном объеме исследований. Представлена общая характеристика клинических групп, критерии включения больных в исследование, эпидемиологические, клинические и лабораторные методы обследования, иммуногенетические исследования. Исследование включало 3 этапа:

1 этап. Вид исследования: ретроспективное, открытое, простое, сравнительное научное исследование (проанализированы истории болезней из архива КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер» за период с 1985 по 2017 годы у 52 больных вульгарной пузырчаткой в возрастном и гендерном аспектах).

2 этап. Вид исследования: проспективное, открытое, простое, сравнительное научное исследование (включен 101 больной с пузырными дерматозами: вульгарная пузырчатка – 49, буллезный пемфигоид – 28, доброкачественная семейная пузырчатка – 24). Исследование проводилось с 2017 по 2023 гг. В ходе этого этапа исследования была оценена длительность заболевания, предшествующая и сопутствующая терапия, степень тяжести каждого пузырного дерматоза, имеющиеся фоновые заболевания, дерматологический индекс качества жизни (DLQI).

Проведена оценка клинико-лабораторных показателей у всех пациентов: общий IgE, коагуляционные показатели (протромбин, фибриноген, D-димер), 25-гидроксивитамин D (25OH-Vit D).

Проведено типирование генов гистосовместимости HLA-I (A, B), II (DQA1*, DQB1*, DRB1*) у всех пациентов, выделены ассоциированные и протективные гены.

3 этап. Изучение эффективности и безопасности применения патогенетической и адъювантной терапии пузырных дерматозов.

Проведена оценка эффективности применения генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб у больных вульгарной пузырчаткой.

Проводилась оценка эффективности применения генно-инженерного биологического препарата омализумаб, направленного на FcεRI IgE больных доброкачественной семейной пузырчаткой.

Разработан подход к адьювантной терапии на основе применения препарата Витамина Д3.

Применялись стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Описательные характеристики количественных показателей рассчитывались по всему традиционному набору: среднее значение (M), разброс данных или стандартное отклонение (SD), минимум (Min), максимум (Max), медиана (Me). Качественные переменные представлялись в виде числа наблюдений и доли от общего числа пациентов (в процентах). Анализировалась заболеваемость, распространенность, атрибутивные и относительные риски. Категориальные данные сравнивались с использованием критерия ассоциации Хи-квадрат (χ^2). При числе наблюдений в группе ≤ 5 для критерия хи-квадрат применяли точный критерий Фишера. Для определения степени ассоциации отдельных групп и нозологий пузырных дерматозов с иммуногенетическими параметрами, был рассчитан критерий относительного риска (RR). В случае, когда одно из значений было 0, использовалась формула Дж. Холдейна (1956). При RR, равном 2,0 или более, имеется положительная связь симптома с заболеванием, то есть существует предрасположенность к манифестации заболевания. Если значение RR $< 1,0$, отмечается устойчивость индивидуума к этой патологии. Этиологическая фракция (EF) описывает силу положительной связи и рассчитывается при RR $> 2,0$, т. е. подтверждает предрасположенность к развитию заболевания. Профилактическая (PF) фракция характеризует силу отрицательной ассоциации и вычисляется при RR $< 1,0$.

Вычисление популяционно-генетических характеристик осуществляли с использованием программы «Antigen».

Главы, посвященные собственным исследованиям, содержат объемный проанализированный материал.

Современным является анализ иммуно-генетических исследований пациентов. 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. 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 (вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки) 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. В работе так же рассматривались клинико-лабораторные показатели (общий IgE, показатели коагуляции, уровень витамина D). Выявленные изменения позволили разработать персонифицированные рекомендации для пациентов и подобрать адекватную терапию с использованием генно-инженерных биологических препаратов ритуксимаб и омализумаб, а также антикоагулянтов непрямого действия и препаратов Витамина Д3, что повлияло на оптимизацию результатов терапии пузырных дерматозов. Сделанные выводы позволят оптимизировать протоколы терапии и своевременной коррекции стратегии лечения пациентов с наиболее распространенными пузырными дерматозами.

В главе «Заключение» проводится сравнение полученных результатов с данными ряда отечественных и зарубежных исследований.

Выводы и практические рекомендации соответствуют целям, и задачам, научно обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов ГОСТ Р 7.0.112011. Работа написана стилистически грамотно на достаточном объеме материала. В диссертационной работе использованы современные методы статистической обработки и анализа информации. Выводы в целом отражают цель и задачи исследования, практические рекомендации четко сформулированы.

Заключение

Таким образом, 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 пузырных 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.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Дрождиной Марианны Борисовны обсужден и одобрен на заседании ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 3 от «22» апреля 2024 г.

Ведущий научный сотрудник
отдела дерматологии
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России,
доктор медицинских наук



Знаменская Людмила Федоровна

Ученый секретарь
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент



Плахова Ксения Ильинична

Федеральное государственное бюджетное учреждение
"Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

107076, г. Москва, ул. Короленко, д.3, стр. 6

Телефон: +7 (499) 785-20-15; e-mail: info@cnikvi.ru