

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России", Матушевой Елены Владиславовны, на диссертационную работу Дрождиной Марианны Борисовны на тему «Подходы к диагностике и терапии пузырных дерматозов на примере вульгарной пузырчатки, доброкачественной семейной пузырчатки и буллезного пемфигоида» по специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки) на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Актуальность диссертационной темы

Пузырные дерматозы — группа тяжело протекающих гетерогенных заболеваний, различающихся по патогенетическим механизмам и подразделяющихся на аутоиммунные и не аутоиммунные. Аутоиммунные буллезные дерматозы вызваны циркулирующими аутоантителами против структурных белков эпидермиса или базальной мембраны кожи. Основную роль в патогенезе не аутоиммунных пузырных дерматозов играют генетические факторы. Основной объединяющей клинической особенностью пузырных дерматозов является появление пузырей и эрозий на коже и/или слизистых оболочках из-за потери внутриэпидермальной или дермоэпидермальной адгезии в результате воспаления. Однако, далеко не все патогенетические механизмы пузырных дерматозов достаточно изучены и объяснены на сегодняшний день. Гены гистосовместимости HLA демонстрируют значительную связь с аутоиммунными заболеваниями, представляя наиболее сильные предрасполагающие генетические факторы, что активно обсуждается в научном сообществе многих стран мира. Однако, в последнее время появляется все больше данных о связи HLA-комплекса и с не аутоиммунными заболеваниями (сифилитической инфекцией, COVID-19, туберкулезом, акне, красным плоским лишаем, мигренью, неаллергической бронхиальной астмой и пр.), а также о влиянии антигенов гистосовместимости HLA на степень тяжести и прогноза этих патологий. Кроме того, перед практическим здравоохранением стоит задача облегчить диагностику заболеваний на ранних этапах, сделать ее более

доступной в рутинной практике, а в ряде случаев дать пациентам вероятный прогноз развития заболевания. Учитывая тот факт, что наиболее часто встречающимися аутоиммунными пузырьными дерматозами являются вульгарная пузырчатка (ВП) и буллезный пемфигоид (БП), не аутоиммунным буллезным дерматозом - доброкачественная семейная пузырчатка (ДСП), представленная диссертационная работа, связанная с поиском новых диагностических критериев и терапевтической тактики для вышеперечисленных пузырьных дерматозов, является более чем актуальной и логично обоснованной.

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

Обоснованность научных положений диссертации Дрождиной М.Б. определяется достаточным объемом материала, адекватными методами исследования, поставленными целью и задачами. Исследование базировалось на принципах доказательной медицины и было направлено на реализацию поставленных задач, осуществлялось на основе комплекса современных общенаучных и специфических методов и подходов. В ходе проведения исследования были соблюдены основные методологические принципы (комплексность, целостность, объективность, достоверность), использовались клинические, иммунологические, иммуногенетические, иммуногистохимические, морфологические, статистические методы. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертационной работы сформулированы четко, структурно и имеют обоснованное научное и практическое значение.

Достоверность и новизна исследований и полученных результатов

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным объемом материала, обеспечена обоснованностью теоретических позиций, подтверждается представленными в работе материалами: репрезентативной выборкой пациентов, достаточным объемом наблюдений и использованием современных методов диагностики.

Автором выявлено, что у больных с пузырьными дерматозами (вульгарная пузырчатка, доброкачественная семейная пузырчатка, буллезный пемфигоид) статистически значимо повышена частота выявляемости антигена гистосовместимости HLA-A10. Вероятность развития пузырьных дерматозов у носителей данного гена повышается в 5 раз, а в группе мужчин – в 10 раз. Риск возникновения пузырьных дерматозов у носителей межлокусных сочетаний A2-B35, A9-B35 и A9-B40 увеличивается в 5,3, 7,1 и в 7,2 раз соответственно.

Автором установлено, что у носителей аллелей HLA-DRB1*3 и DQB1*02 вероятность развития пузырьных дерматозов (вульгарная пузырчатка, доброкачественная семейная пузырчатка, буллезный пемфигоид) повышается в 26,3 и 26,6 раз соответственно. Протективными свойствами обладают гены DRB1*15, DRB1*17. Достоверно определена предрасположенность к формированию вульгарной пузырчатки у носителей DRB1*4 и DRB1*14. Вероятность появления данного дерматоза у них повышена в 4,0 и в 12,1 раз соответственно. Протективная роль в формировании вульгарной пузырчатки принадлежит гену DQB1*201. Выявлена ассоциативная связь доброкачественной семейной пузырчатки с генами гистосовместимости DRB1*3, DRB1*13 и DQB1*02. Вероятность формирования доброкачественной семейной пузырчатки у носителей данных генов повышена в 33,7; 4,5 и 58,4 раз соответственно. Предрасположенность к развитию буллезного пемфигоида выявлена у носителей гена DRB1*3, при этом риск увеличивается в 38 раз. Гены DQB1*602-8 и DQA1*0103 имеют при этом роль протекторов.

В ходе выполнения диссертационной работы Дрождиной М.Б. были выявлены изменения ряда клинико-лабораторных показателей: общий IgE, коагуляционные показатели (D-димер, фибриноген), уровень витамина D, ряд из которых ассоциирован со степенью тяжести патологического процесса. Возможность повлиять на данные показатели является важным инструментом, необходимым для улучшения качества медицинской помощи и принятия врачебного решения применительно к пациентам с пузырьными дерматозами, включая возможность предложить новые методы патогенетической и

адьювантной терапии, что и было сделано в представленной работе с использованием генно-инженерных биологических препаратов ритуксимаб и омализумаб.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Дрождиной М.Б. является оригинальным исследованием, имеющим существенное значение для науки и практики. Практическая значимость обусловлена реализацией новых подходов к диагностике и терапии пузырных дерматозов на примере наиболее часто встречающихся из них.

Результаты работы внедрены в практику работы врачей Кировского областного кожно-венерологического диспансера и врачей-дерматовенерологов Кировской области; используются в учебном процессе кафедр дерматовенерологии и косметологии, госпитальной терапии, семейной медицины и поликлинической терапии, стоматологии 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.

Соответствие диссертации паспорту специальностей

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.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования Дрождиной М.Б. опубликовано 22 печатных 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 структуры и содержания диссертации

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.

По объему, изложению и построению материала диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, представлены положения, выносимые на защиту, научная новизна, практическая значимость исследования и личный вклад автора.

В обзоре литературы проанализированы имеющиеся в современных публикациях данные об эпидемиологии, классификации, патогенетических механизмах, подходах к диагностике и терапии пузырных дерматозов. Автором рассмотрены диагностические возможности оценки степени тяжести патологического процесса. Обзор литературы дает возможность оценить современное состояние проблемы, поставленной во введении диссертационной работы. Из обзора литературы видна целесообразность исследования автора.

Глава «Материалы и методы» включает характеристику клинических групп, описание материалов и методов исследования. В исследовании были использованы современные статистические методы анализа, представлено описание клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Диссертация основана на анализе клинико-эпидемиологических, данных пациентов. Дизайн исследования отличается грамотным планированием, 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 с ВП в возрастном и гендерном аспектах). Изучены сопутствующие заболевания, возникающие осложнения, критерии постановки диагноза, особенности основной, поддерживающей и дополнительной терапии.

2 этап. Вид исследования: проспективное, открытое, простое, сравнительное научное исследование (включен 101 больной с пузырными дерматозами: ВП – 49, БП – 28, ДСП – 24). Диагноз у каждого больного верифицировался на основании клинических признаков заболевания, анамнестических сведений, а также в соответствии с клиническими

рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов по диагностике и лечению дерматологических заболеваний от 2016 г.: проведение цитологического исследования (нахождение клеток Тцанка), данные гистологического исследования, реакции непрямой иммунофлюоресценции (аутоантитела к десмоглеину 1 и десмоглеину 3), иммуноферментного анализа (антитела к антигену буллезного пемфигоида BP180 и гликопротеину внутренней пластинки полудесмосомы BP230). Исследование проводилось с 2017 по 2023 гг.

В ходе данного этапа исследования была оценена длительность заболевания, предшествующая и сопутствующая терапия, степень тяжести каждого пузырьного дерматоза, имеющиеся фоновые заболевания, дерматологический индекс качества жизни (DLQI).

Были выделены следующие группы:

- I группа – общая – все обследованные (n=101): IA группа – больные с субэпидермальным расположением пузырей (n=28), IB группа – с интраэпидермальным расположением пузырей (n=73);
- II группа – больные с ВП (n=49);
- III группа – больные с ДСП (n=24);
- IV группа – больные с БП (n=28);
- V группа – пациенты в стадию обострения (n=64);
- VI группа – пациенты в стадию ремиссии (n=37).

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

Произведено 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 адьювантной терапии пузырьных дерматозов.

Были выделены следующие группы:

- 1 группа – получавшие генно-инженерный биологический препарат ритуксимаб (n=8);
- 2 группа – получавшие генно-инженерный биологический препарат омализумаб (n=5);
- 3 группа – получавшие/не получавшие витамин D: 3А группа – получавшие витамин D (n=46), 3В группа – не получавшие витамин D (n=55).

Произведена оценка эффективности применения генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб (химерное моноклональное антитело IgG человека и мыши, связывающееся с трансмембранным антигеном CD20) у больных вульгарной пузырчаткой.

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

Разработан подход к адьювантной терапии пузырных дерматозов на основе применения препарата Витамина D3.

Произведена оценка и анализ результатов терапии.

В заключительной главе автором предложены новые методики патогенетической терапии, которые наглядно иллюстрированы клиническими примерами в процессе лечения.

В обсуждении и заключении автор приводит сравнение полученных результатов с имеющимися данными отечественной и зарубежной литературы, дает научное краткое обобщение результатов диссертационной работы.

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

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат раскрывает основные положения диссертационного исследования. Содержание автореферата полностью соответствует выводам, изложенным в диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Оценивая диссертационную работу Дрождиной М.Б., следует отметить ее новизну и научно-практическую значимость. Работа написана грамотным научным языком, логически структурирована. В диссертационной работе использованы современные методы статистической обработки данных.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы нет.

Заключение о соответствии диссертационной работы критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней»

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», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Кошкина Сергея Владимировича, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема совершенствования алгоритма диагностики и терапии пузырных дерматозов на примере вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки на основании выявления генов гистосовместимости HLA и клинико-лабораторных показателей (уровней общего IgE, D-димера, фибриногена и витамина D) и применения новых методик лечения с использованием генно-инженерных биологических препаратов ритуксимаб и омализумаб, что имеет огромное значение для дерматовенерологии и гериатрии.

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 г. (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Дрождина Марианна Борисовна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки).

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ :

Доктор медицинских наук
по специальности 3.1.23. Дерматовенерология,
профессор, профессор кафедры
дерматовенерологии и косметологии
Академии постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Матушевская Е.В.

Адрес: 125371, г. Москва, Волоколамское ш.,91

Телефон: +7(495) 617-10-50, Email: info@medprofedu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Матушевской Е.В. заверяю:

Учёный секретарь Академии
постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,

к.м.н., доцент

23 сентября



Курзанцева О.О.