

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации **Львова Андрея Николаевича** на диссертационную работу **Никитиной Екатерины Андреевны** на тему «Генетические предикторы развития и факторы риска неблагоприятного исхода синдрома Стивенса-Джонсона и Токсического эпидермального некролиза», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.34, созданный при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. – Иммунология.

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Никитиной Е. А. посвящена исследованию клинико-лабораторных, генетических факторов, определяющих развитие и тяжесть течения синдрома Стивенса–Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН), относящихся к наиболее тяжелым формам реакция лекарственной гиперчувствительности замедленного типа. Данные патологические состояния входят в группу тяжелых кожных нежелательных лекарственных реакций и характеризуются крайне тяжелым течением, сопровождающимся массивным поражением кожи и слизистых оболочек, выраженной системной воспалительной реакцией, высоким риском развитием полиорганной недостаточности и значительной летальностью.

Несмотря на сравнительно редкую встречаемость ССД/ТЭН в клинической практике, значение данных заболеваний трудно переоценить. Пациенты с подобными реакциями нуждаются в проведении интенсивной терапии, длительном стационарном лечении и мультидисциплинарном наблюдении. Кроме того, даже при благоприятном исходе заболевания нередко формируются стойкие осложнения, значительно ухудшающие качество жизни пациентов.

Современные достижения клинической иммунологии и аллергологии позволяют рассматривать ССД/ТЭН как Т-клеточно-опосредованные реакции гиперчувствительности замедленного типа, возникающие вследствие сложного взаимодействия лекарственного препарата с иммунной системой организма. Центральное место в патогенезе заболевания занимает взаимодействие лекарственного антигена с молекулами HLA-комплекса, приводящее к активации цитотоксических Т-лимфоцитов и запуску каскада иммунного воспаления. В последние годы в мировой литературе накоплено значительное количество данных,

подтверждающих важную роль генетических факторов, прежде всего HLA-полиморфизма, в развитии тяжелых лекарственных реакций.

Следует отметить, что большинство фармакогенетических исследований выполнено в азиатских популяциях, тогда как сведения о генетической предрасположенности к ССД/ТЭН у пациентов европейского происхождения остаются недостаточными. Для российской популяции подобные исследования являются единичными, что подчеркивает научную и практическую значимость выполненной работы.

Особую актуальность представляет проблема раннего прогнозирования тяжелого течения и неблагоприятного исхода ССД/ТЭН. Разработка достоверных прогностических моделей и алгоритмов персонализированного фармакогенетического скрининга позволяет повысить безопасность лекарственной терапии, снизить риск тяжелых осложнений и оптимизировать тактику ведения пациентов.

Таким образом, диссертационное исследование, направленное на изучение клинико-лабораторных и генетических факторов развития и неблагоприятных исходов ССД/ТЭН, а также создание алгоритма превентивного генетического тестирования, является своевременным, научно обоснованным и обладает высокой практической значимостью.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, представленные в диссертационной работе, сформулированы последовательно, отличаются внутренней логической взаимосвязью и в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Основной целью исследования являлось выявление клинико-лабораторных и иммуногенетических факторов, связанных с развитием синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза, а также определение предикторов неблагоприятного исхода данных состояний с последующей разработкой алгоритма профилактического фармакогенетического тестирования.

Для достижения поставленной цели автором выполнено комплексное исследование, включавшее анализ клинических характеристик 150 пациентов с ССД/ТЭН, изучение факторов, влияющих на тяжесть течения заболевания, а также исследование генетических особенностей обследованных пациентов.

Следует отметить достаточный объем выборки: в исследование включено 150 пациентов с верифицированным диагнозом ССД/ТЭН, что обеспечивает достоверность полученных результатов и позволяет проводить корректный статистический анализ.

Для установления причинно-следственной связи между приемом лекарственных препаратов и развитием тяжелых кожных реакций использован валидированный международный алгоритм ALDEN. Оценка тяжести состояния пациентов осуществлялась с применением шкалы

SCORTEN, широко используемой в мировой клинической практике для прогнозирования исходов ССД/ТЭН.

Положительной стороной работы является применение современных методов молекулярно-генетического исследования, высокоразрешающего HLA-типирования методом секвенирования нового поколения (NGS), что позволило повысить точность выявления генетических маркеров развития ССД/ТЭН

Статистическая обработка результатов выполнена на современном научно-методическом уровне с использованием методов многофакторного анализа, ROC-анализа, а также процедур внутренней валидации прогностических моделей.

Сформулированные выводы являются аргументированными, основаны на полученных результатах исследования и полностью соответствуют поставленным задачам работы.

Достоверность и научная новизна исследования

Достоверность полученных в диссертационной работе результатов не вызывает сомнений и обеспечивается корректно выбранной методологией исследования, достаточным объемом обследованного клинического материала, использованием современных лабораторных и молекулярно-генетических методов, а также применением современных подходов к статистической обработке данных.

Следует подчеркнуть, что исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне. В работе проанализированы результаты обследования значительного числа пациентов с синдромом Стивенса–Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом, что позволило автору получить достоверные данные и провести объективную оценку выявленных клинических и генетических закономерностей.

Научная новизна диссертационной работы определяется тем, что впервые в отечественной практике проведено комплексное изучение клинических, иммунологических и генетических характеристик пациентов с ССД/ТЭН на крупной выборке больных.

Автором проведен углубленный анализ клинико-лабораторных показателей, влияющих на тяжесть течения и риск неблагоприятного исхода заболевания. На основании полученных результатов разработана прогностическая модель, позволяющая оценивать вероятность летального исхода у пациентов с тяжелыми лекарственными кожными реакциями.

Особый научный интерес представляют результаты исследования, посвященные изучению ассоциаций между определенными аллелями HLA I класса и риском развития тяжелых реакций гиперчувствительности при применении противосудорожных препаратов и аллопуринола у пациентов российской популяции.

Полученные автором данные подтверждают важную роль генетических факторов в формировании индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам и подчеркивают

перспективность персонализированного подхода к назначению медикаментозной терапии.

К числу значимых результатов исследования следует также отнести разработку алгоритма превентивного фармакогенетического скрининга, направленного на предупреждение развития тяжелых лекарственных реакций у пациентов группы риска, что существенно повышает практическую значимость выполненной работы.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты диссертационной работы имеют существенное значение как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения. Научная значимость исследования определяется расширением современных представлений о механизмах развития тяжелых форм лекарственной гиперчувствительности, роли клеточного иммунитета и HLA-ассоциированных генетических факторов в патогенезе ССД/ТЭН. Полученные результаты дополняют существующие данные о фармакогенетических особенностях тяжелых кожных нежелательных реакций и создают основу для дальнейших исследований в области персонализированной медицины, клинической иммунологии и аллергологии.

Практическая значимость работы заключается в возможности применения разработанной прогностической модели для ранней оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с ССД/ТЭН, что позволяет своевременно определить оптимальную тактику лечения и интенсивность терапии.

Особую практическую ценность представляет предложенный автором алгоритм превентивного фармакогенетического скрининга перед назначением лекарственных препаратов высокого риска. Внедрение данных подходов в клиническую практику позволит повысить безопасность фармакотерапии, снизить частоту тяжелых лекарственных осложнений и улучшить результаты лечения пациентов.

Материалы исследования могут быть использованы в практической деятельности врачей аллергологов-иммунологов, дерматовенерологов, клинических фармакологов, а также в образовательном процессе медицинских вузов и системе последипломного образования специалистов.

Соответствие диссертации паспорту специальности

По своей тематике, цели, задачам и полученным результатам диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности **3.2.7 – Иммунология**. Работа соответствует пункту 5 паспорта специальности — изучение патогенеза иммуноопосредованных заболеваний, а также пункту 6 — разработка методов диагностики, лечения и профилактики иммунопатологических процессов.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Основные результаты исследования опубликованы в 11 научных работах, включая 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed и Springer, 4 публикации по теме исследования, 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ и 1 публикацию в материалах международной научной конференции.

Структура и содержание диссертации

Диссертация имеет традиционную структуру и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных данных, выводы и практические рекомендации. Материал изложен последовательно, логично и сопровождается достаточным количеством таблиц и иллюстративного материала.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы и включает основные положения исследования, результаты и выводы.

Достоинства и недостатки диссертации.

К достоинствам работы следует отнести:

- высокий уровень научной проработки исследуемой проблемы;
- актуальность темы в контексте развития персонализированной медицины и клинической фармакогенетики;
- удачное сочетание клинического и молекулярно-генетического подходов к решению поставленных задач;
- применение высокотехнологичных методов HLA-типирования;
- комплексный анализ факторов риска неблагоприятного исхода заболевания;
- корректно сформированную и статистически обоснованную выборку пациентов;
- использование международных диагностических и прогностических шкал;
- тщательную статистическую обработку полученных результатов;
- наличие практико-ориентированных рекомендаций для клинического применения;
- разработку алгоритма профилактического генетического тестирования;
- междисциплинарный характер исследования, объединяющий иммунологию, клиническую фармакологию и дерматологию;

- хорошую структуру и последовательность изложения материала;
- убедительную аргументацию выводов и их соответствие поставленным задачам;
- высокий уровень иллюстративного материала и наглядность представленных данных;
- перспективность полученных результатов для дальнейших научных исследований и внедрения в практическое здравоохранение.

Вопросы соискателю:

1. Рассматривалась ли возможность оценки влияния сроков отмены причинно-значимого лекарственного препарата на тяжесть течения и прогноз ССД/ТЭН?
2. Проводился ли сравнительный анализ клинических особенностей ССД и ТЭН в зависимости от этиологического фактора заболевания?
3. Планируется ли дальнейшее расширение исследуемой выборки для формирования национального регистра пациентов с тяжелыми лекарственными кожными реакциями?
4. Рассматривалась ли возможность использования разработанной прогностической модели в качестве клинического инструмента для практического здравоохранения?
5. Проводился ли анализ частоты развития отдаленных осложнений у пациентов, перенесших ССД/ТЭН?
6. Какие перспективы автор видит для внедрения персонализированной фармакотерапии в рутинную клиническую практику на основании полученных результатов?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Никитиной Екатерины Андреевны на тему: «Генетические предикторы развития и факторы риска неблагоприятного исхода синдрома Стивенса-Джонсона и Токсического эпидермального некролиза» представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, посвященное решению актуальной научной задачи, связанной с изучением клинико-лабораторных и генетических факторов, влияющих на развитие, особенности течения и прогноз ССД/ТЭН, а также разработкой подходов к персонализированному прогнозированию и профилактике данных состояний.

Полученные автором результаты обладают существенной научной новизной, теоретической и практической значимостью для специалистов в области «Иммунология» и «Дерматовенерология», расширяют современные представления о механизмах тяжелых лекарственных реакций и могут быть использованы в клинической практике для повышения безопасности фармакотерапии.

По объему выполненных исследований, уровню методологического

подхода, степени научной обоснованности выводов и практической значимости работа соответствует требованиям п. 16 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 приказами №1179/Р от 29.08.2023 г., №0787/Р от 24.05.2024 г., №1085/Р от 10.07.2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор **Никитина Екатерина Андреевна** заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности — 3.2.7. – Иммунология.

Официальный оппонент,

доктор медицинских наук по специальности 3.1.23. – дерматовенерология, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО "ЦГМА" Управления делами Президента Российской Федерации

Львов Андрей Николаевич



«25» мая 2026 г.

Адрес места работы:

121359, город Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19 стр. 1а

Тел.: +7 (499) 140-18-76

e-mail: alvov@mail.ru

Подпись д.м.н., профессора А.Н. Львова заверяю:

Ученый секретарь

Ученого Совета ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации,

кандидат медицинских наук





А.В. Сычев

«25» мая 2026 г.