

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.34 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/139-2026

решение диссертационного совета от 30 июня 2026 года № 10

О присуждении Никитиной Екатерине Андреевне гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Генетические предикторы развития и факторы риска неблагоприятного исхода синдрома Стивенса-Джонсона и Токсического эпидермального некролиза» в виде рукописи по специальности 3.2.7. Иммунология принята к защите 19 мая 2026 года протокол № 7/3 диссертационным советом ДСУ 208.001.34 в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0194/Р от 21.02.2024 г.).

Никитина Екатерина Андреевна с отличием окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2021 году по специальности «31.05.01 Лечебное дело».

С 2024 года обучается в очной аспирантуре в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2023 года по настоящее время работает в должности врач-аллерголог-иммунолог Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города

Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы

Диссертация «Генетические предикторы развития и факторы риска неблагоприятного исхода синдрома Стивенса-Джонсона и Токсического эпидермального некролиза» по специальности 3.2.7. Иммунология выполнена на кафедре клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент Фомина Дарья Сергеевна, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

- Львов Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

- Елисютина Ольга Гурьевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, отделение аллергологии и иммунопатологии кожи, ведущий научный сотрудник - дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», г. Москва в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, доцентом Сорокиной Екатериной

Вячеславовны – заведующей лабораторией механизмов регуляции иммунитета, указала, что диссертационная работа Никитиной Екатерины Андреевны на тему: «Генетические предикторы развития и факторы риска неблагоприятного исхода синдрома Стивенса-Джонсона и Токсического эпидермального некролиза» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, связанной с выявлением клинико-лабораторных и генетических предикторов развития, тяжести течения и неблагоприятного исхода синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, а также разработкой алгоритма превентивного фармакогенетического скрининга имеющей существенное значение для специальности 3.2.7. Иммунология, что 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 06.06.2022года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Никитина Екатерина Андреевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.2.7. Иммунология

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, общим объемом 1,5 печатных листа, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed Springer, 4 иные публикации по результатам исследования, 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 публикация в сборнике материалов международной научной конференции.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Nikitina E. A.** Positive experience with TNF- α inhibitor in toxic epidermal necrolysis resistant to high-dose systemic corticosteroids/ Nikitina E. A., Fomina D. S., Markina U. A. // **Frontiers in Medicine** – 2023., – Vol. 10. – DOI: 10.3389/fmed.2023.1210026. – EDN HTUZPE. [**Scopus, WoS, PubMed**], **оригинальная, авторский вклад определяющий.**

2. **Никитина Е. А.** Клинико-анамнестический анализ данных пациентов с диагнозом синдрома Стивенса-Джонсона/токсического эпидермального некролиза, получавших стационарное лечение в медицинских учреждениях г. Москвы. Разработка прогностической модели развития неблагоприятного исхода/Е.А. Никитина, А.Д. Душкин, Ю.В. Стрельцов, С. С. Андреев, Т.С. Круглова, У. А. Маркина, М.С. Лебедкина, М.А. Лысенко, Д.С. Фомина// **Российский Аллергологический Журнал.** – 2025. – Т. 22. – №3. – С. 233–247. [**Scopus, WoS**], **оригинальная, авторский вклад определяющий.**

3. **Nikitina E. A.** Predictive Value of a Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis (SCORTEN) Factors for In-Hospital Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis / E. A. Nikitina, A. D. Dushkin, Y. V. Streltsov, S.S. Andreev, T.S.Kruglova, U.A. Markina, M.S. Lebedkina, A.P. Fedorovsky, A.V. Karaulov, M.A. Lysenko, D.S. Fomina // **Frontiers in Medicine.** – 2025. – DOI: 10.3389/fmed.2025.1735242. [**Scopus, WoS, PubMed**], **оригинальная, авторский вклад определяющий.**

На автореферат диссертации поступил отзыв от доктора медицинских наук, доцента, директора Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы – Проценко Дениса Николаевича.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области иммунологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно в исследовании реакций кожной гиперчувствительности.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Проведен комплексный анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с синдромом Стивенса–Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом (ССД/ТЭН), позволивший определить основные этиологические факторы заболевания и выявить предикторы летального исхода.

Доказана высокая прогностическая значимость комплекса клинико-лабораторных показателей, включающего уровень мочевины крови, частоту сердечных сокращений, наличие злокачественного новообразования и нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, для оценки риска неблагоприятного исхода заболевания.

Разработана оригинальная прогностическая модель для оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с ССС/ТЭН, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью и позволяющие осуществлять раннюю стратификацию пациентов по степени риска.

Проведено HLA-типирование высокого разрешения методом секвенирования нового поколения (NGS), позволившее выявить аллели HLA I класса, ассоциированные с развитием ССС/ТЭН при применении лекарственных препаратов группы высокого риска.

Предложен алгоритм превентивного генетического скрининга пациентов перед назначением лекарственных средств, ассоциированных с высоким риском развития тяжелых реакций лекарственной гиперчувствительности, основанный на результатах фармакогенетического тестирования.

Доказана высокая диагностическая и прогностическая ценность разработанных подходов, что создает предпосылки для их внедрения в клиническую практику с целью повышения эффективности профилактики, ранней диагностики и лечения ССД/ТЭН.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Изучены клинико-лабораторные, эпидемиологические и иммуногенетические характеристики пациентов с ССД/ТЭН, позволившие определить закономерности течения заболевания, структуру этиологических факторов и особенности неблагоприятных исходов.

Доказана взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с риском летального исхода при ССД/ТЭН на основании анализа данных крупной когорты пациентов, проходивших стационарное лечение в медицинских организациях города Москвы.

Выявлены независимые предикторы неблагоприятного исхода заболевания, включающие повышение уровня мочевины крови более 10 ммоль/л, частоту сердечных сокращений более 120 ударов в минуту, наличие злокачественных новообразований, повышение нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения, гипоальбуминемию, снижение уровня бикарбонатов сыворотки крови и признаки системного воспалительного ответа.

Расширены существующие представления о роли генетической предрасположенности в развитии тяжелых реакций лекарственной гиперчувствительности за счет выявления ассоциаций между отдельными аллелями HLA I класса и развитием ССД/ТЭН при применении лекарственных препаратов высокого риска.

Применительно к проблеме диссертации результативно использованы современные методы многофакторного статистического анализа,

логистической регрессии, ROC-анализа, PR-анализа и стратифицированной кросс-валидации, позволившие разработать и валидировать прогностические модели оценки риска летального исхода у пациентов с ССД/ТЭН.

Разработаны научно обоснованные подходы к персонализированной профилактике тяжелых лекарственно-индуцированных реакций гиперчувствительности, положенные в основу алгоритма превентивного фармакогенетического скрининга пациентов перед назначением лекарственных средств высокого риска.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработана прогностическая модель оценки риска летального исхода у пациентов с ССД/ТЭН, позволяющая осуществлять раннюю стратификацию пациентов по степени риска, своевременно выявлять лиц с высокой вероятностью неблагоприятного исхода и оптимизировать лечебно-диагностическую тактику в условиях специализированного стационара.

Разработан алгоритм превентивного генетического скрининга пациентов перед назначением лекарственных препаратов высокого риска развития ССД/ТЭН, основанный на результатах HLA-типирования и позволяющий реализовать персонализированный подход к фармакотерапии и профилактике тяжелых реакций лекарственной гиперчувствительности.

Полученные результаты внедрены в клиническую практику линейных отделений и отделений реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «МКНИЦ Больница № 52 ДЗМ», а также используются в образовательном процессе кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Созданные в рамках исследования базы данных пациентов с ССД/ТЭН и разработанная программа для ЭВМ PROTECT-TEN/SJS позволяют использовать результаты исследования для совершенствования диагностики,

прогнозирования и профилактики тяжелых лекарственно-индуцированных реакций гиперчувствительности.

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении для оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с ССД/ТЭН, при разработке клинических рекомендаций по ведению пациентов с тяжелыми реакциями лекарственной гиперчувствительности, а также в образовательном процессе медицинских вузов и системе последипломной подготовки врачей по специальностям «Аллергология и иммунология», «Дерматовенерология», «Клиническая фармакология» и «Анестезиология-реаниматология».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Идея исследования базируется на анализе современных отечественных и зарубежных научных данных, посвященных проблеме ССД/ТЭН, высокой летальности при данных состояниях, необходимости совершенствования методов прогнозирования неблагоприятных исходов и разработки персонализированных подходов к профилактике тяжелых лекарственно-индуцированных реакций гиперчувствительности.

Теория исследования основана на современных представлениях о патогенезе ССД/ТЭН, анализ которых предопределил направления поиска высокоинформативных клинико-лабораторных и генетических предикторов развития тяжелых реакций лекарственной гиперчувствительности, и согласуется с современными концепциями персонализированной медицины, фармакогенетики и риск-ориентированного подхода к ведению пациентов этого профиля.

Проведено сопоставление полученных результатов с данными отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению прогностической значимости шкалы SCORTEN, клинико-лабораторных предикторов летального исхода, а также роли HLA-аллелей в развитии ССД/ТЭН.

Использованы современные методы клинического, лабораторного и молекулярно-генетического исследования, включающие анализ медицинской документации, оценку клинико-лабораторных показателей, HLA-типирование высокого разрешения методом секвенирования нового поколения (NGS), а также современные методы статистической обработки данных, включая логистическую регрессию, ROC-анализ, PR-анализ и стратифицированную кросс-валидацию.

Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнений и обеспечивается рациональностью методологических подходов к достижению поставленной цели и решению сформулированных задач, достаточным объемом исследуемого материала (150 пациентов с верифицированным диагнозом ССД/ТЭН), корректным формированием исследуемых групп, применением современных методов диагностики и рациональных способов статистического анализа.

Установлено, что разработанная прогностическая модель обладает высокой диагностической эффективностью и позволяет надежно прогнозировать риск неблагоприятного исхода заболевания, а выявленные ассоциации между отдельными HLA-аллелями и развитием ССД/ТЭН могут быть использованы для разработки программ фармакогенетического скрининга и внедрения персонализированных подходов к лекарственной терапии.

Полученные результаты являются репрезентативными и позволяют экстраполировать основные выводы исследования на популяцию взрослых пациентов с ССД/ТЭН.

Личный вклад соискателя заключается в следующем:

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы по проблеме ССД/ТЭН, сформулирована цель и задачи диссертационной работы, а также разработан дизайн исследования.

Диссертантом самостоятельно осуществлялся отбор пациентов для включения в ретроспективную и проспективную части исследования,

проводились сбор и анализ клинических данных, изучение анамнеза, оценка результатов лабораторных и инструментальных методов обследования.

Автором разработана структура базы данных пациентов, выполнена систематизация клинико-лабораторных показателей, проведен анализ этиологических факторов заболевания, факторов риска неблагоприятного исхода и особенностей течения ССД/ТЭГ.

Соискателю принадлежит ведущая роль в проведении статистической обработки полученных результатов, выполнении однофакторного и многофакторного анализа, разработке и валидации прогностических моделей оценки риска летального исхода, а также в интерпретации полученных данных.

Автор принимал непосредственное участие в формировании групп сравнения пациентов для проведения генетического исследования и анализе результатов HLA-типирования высокого разрешения, выявлении ассоциаций между аллелями HLA I класса и развитием тяжелых реакций лекарственной гиперчувствительности.

На основании полученных результатов диссертантом самостоятельно разработан алгоритм превентивного генетического скрининга пациентов перед назначением лекарственных препаратов высокого риска развития ССД/ТЭН.

Автором проведены анализ и обобщение результатов исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Основные положения работы представлены в докладах на научных конференциях различного уровня и опубликованы в научных изданиях. Автору принадлежит ведущая роль в подготовке публикаций и написании текста диссертации.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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 от 06.06.2022 г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24 мая 2024 г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты членом совета профессором Ю.В. Несвижского был задан вопрос о значимости HLA в развитие реакций гиперчувствительности замедленного типа. На вопрос диссертант дал исчерпывающие пояснения, полностью удовлетворившие членов совета.

Ученый секретарь О.В. Калюжин ознакомил членов диссертационного совета с отзывом на диссертацию и автореферат, поступившими в совет, в том числе зачитал вопросы, содержащиеся в отзыве оппонента Львова Андрей Николаевича, на которые были даны исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие диссертационный совет.

Далее слово было предоставлено официальному оппоненту Елисютиной Ольге Гурьевне, которая отметила актуальность, большую теоретическую и практическую значимость диссертационной работы, были заданы дискуссионные вопросы, на которые диссертант дал развернутый ответ.

На заседании 30 июня 2026 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи выявления клинико-лабораторных и генетических предикторов развития и неблагоприятного исхода ССД/ТЭН, разработки прогностических моделей оценки риска летального исхода и создания алгоритма превентивного генетического скрининга, имеющее существенное значение для развития клинической иммунологии, фармакогенетики и персонализированной медицины, присвоить Никитиной Екатерины Андреевны ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 18 человек, входящих в

состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали за присуждение ученой степени – 15, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета

Караулов Александр Викторович

Ученый секретарь

диссертационного совета

Калюжин Олег Витальевич



«02» июля 2026 года