

ОТЗЫВ

официального оппонента Елисютиной Ольги Гурьевны, доктора медицинских наук, доцента, ведущего научного сотрудника отделения аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА на диссертационную работу Никитиной Екатерины Андреевны на тему «Генетические предикторы развития и факторы риска неблагоприятного исхода синдрома Стивенса-Джонсона и Токсического эпидермального некролиза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7 Иммунология.

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Никитиной Е. А. посвящена изучению клинико-лабораторных и генетических факторов, определяющих развитие и исход синдрома Стивенса-Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН) – одних из наиболее тяжелых форм лекарственной гиперчувствительности замедленного типа. Данные патологические состояния относятся к группе тяжелых кожных нежелательных лекарственных реакций (Severe Cutaneous Adverse Reactions – SCAR) и характеризуются массивным отслоением эпидермиса, выраженной системной воспалительной реакцией, высоким риском развития полиорганной недостаточности и значительной летальностью. Несмотря на относительную редкость ССД/ТЭН, их клиническое значение чрезвычайно велико в связи с тяжестью течения, необходимостью интенсивной терапии и высокой частотой отдалённых осложнений.

С точки зрения современной аллергологии и иммунологии, ССД/ТЭН рассматриваются как Т-клеточно-опосредованные реакции лекарственной гиперчувствительности, в патогенезе которых ключевую роль играет взаимодействие лекарственного антигена с молекулами комплекса HLA и последующая активация цитотоксических Т-лимфоцитов. Накопленные в мировой литературе данные свидетельствуют о значительной роли генетических факторов, прежде всего полиморфизма HLA-системы, в формировании индивидуальной предрасположенности к развитию данных реакций.

Вместе с тем большинство фармакогенетических исследований выполнено на не европеоидных популяциях, тогда как данные о генетических факторах риска развития ССД/ТЭН у пациентов европейского происхождения остаются ограниченными. В Российской Федерации систематические исследования, посвящённые изучению клинико-лабораторных и иммуногенетических особенностей данных заболеваний, практически отсутствуют.

Не менее важной задачей современной клинической иммунологии является разработка надежных прогностических инструментов, позволяющих на ранних этапах заболевания оценивать риск неблагоприятного исхода и оптимизировать лечебную тактику.

В этой связи исследование, направленное на выявление клинико-лабораторных и генетических предикторов развития и неблагоприятного исхода ССД/ТЭН, а также разработку алгоритма превентивного фармакогенетического скрининга, представляется своевременным, научно обоснованным и имеющим значительную практическую ценность.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения диссертационной работы сформулированы логично и последовательно вытекают из поставленных цели и задач исследования.

Целью работы являлось установление клинико-лабораторных и иммуногенетических характеристик развития и неблагоприятного исхода ССД/ТЭН с разработкой алгоритма превентивного генетического скрининга.

Для достижения поставленной цели автором проведено комплексное исследование, включающее ретроспективный анализ клинических данных пациентов с ССД/ТЭН, а также проспективное исследование генетических факторов предрасположенности к развитию данных реакций.

В работе использован достаточный клинический материал: 150 пациентов с верифицированным диагнозом ССД/ТЭН, что позволяет считать полученные результаты статистически обоснованными. Для оценки причинно-следственной связи лекарственных препаратов применён валидированный алгоритм ALDEN, а тяжесть состояния пациентов оценивалась с использованием международной шкалы SCORTEN.

Особого внимания заслуживает использование современных методов молекулярно-генетического анализа, включая высокоразрешающее HLA-типирование методом секвенирования следующего поколения (NGS), что позволяет обеспечить высокую точность определения генетических ассоциаций.

Статистическая обработка данных проведена с использованием современных методов биostatистики, включая многофакторный регрессионный анализ, ROC-анализ и методы кросс-валидации моделей.

Выводы диссертационной работы логически следуют из полученных результатов и являются научно обоснованными.

Достоверность и научная новизна исследования

Достоверность результатов исследования обеспечивается корректным дизайном исследования, достаточным объемом выборки, применением современных методов

лабораторной диагностики и молекулярной генетики, а также использованием адекватных статистических методов анализа данных.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые в Российской Федерации проведено комплексное клинико-иммунологическое и генетическое исследование крупной когорты пациентов с ССД/ТЭН.

Автором выполнен многофакторный анализ клинико-лабораторных показателей, ассоциированных с неблагоприятным исходом заболевания, на основании которого разработана прогностическая модель летальности у пациентов с ССД/ТЭН.

Существенной научной новизной является выявление ассоциаций между определёнными аллелями HLA I класса и риском развития тяжелых реакций лекарственной гиперчувствительности при применении противоэпилептических препаратов и аллопуринола.

Полученные данные подтверждают ключевую роль иммуногенетических механизмов в формировании индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам и открывают перспективы для внедрения фармакогенетического скрининга в клиническую практику.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты диссертационной работы имеют значительное научное и практическое значение. Научная значимость исследования заключается в расширении современных представлений о патогенетических механизмах тяжелых форм лекарственной гиперчувствительности и роли генетических факторов в их развитии. Полученные данные дополняют существующие представления о значении HLA-системы в формировании индивидуальной предрасположенности к тяжелым кожным лекарственным реакциям и создают основу для дальнейших исследований в области фармакогенетики и персонализированной медицины.

Практическая значимость работы заключается в разработке прогностической модели неблагоприятного исхода ССД/ТЭН, а также алгоритма превентивного генетического скрининга перед назначением лекарственных препаратов высокого риска.

Внедрение данных подходов в клиническую практику позволит повысить безопасность фармакотерапии и снизить частоту тяжелых лекарственных реакций.

Соответствие диссертации паспорту специальности

По своей тематике, цели, задачам и полученным результатам диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.2.7 – Иммунология, а именно пункту 5 паспорта специальности: «изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других

заболеваний», а также пункту 6: «разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов»

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, 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.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, построена по традиционной схеме и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главу результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, а также список сокращений и библиографический указатель. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками, обеспечивающими наглядное восприятие полученных данных. Список литературы включает 167 источников, отражающих современные отечественные и зарубежные публикации по теме лекарственной гиперчувствительности. Материал изложен последовательно и логично, иллюстрирован таблицами и рисунками.

В разделе «Обзор литературы» проведен глубокий анализ современных представлений о классификации, клинических проявлениях и иммунопатогенезе тяжелых форм лекарственной гиперчувствительности, детально освещены молекулярные модели взаимодействия антигена и Т-клеток. Особое внимание уделено этиологическим факторам, генетической предрасположенности, а также существующим инструментам прогнозирования летального исхода у данной категории пациентов.

Раздел «Материалы и методы» включает критерии включения и исключения, клиническую характеристику групп пациентов, подробную методологию диагностики и определения причинно-значимого триггера. Описан примененный инструментарий, включая валидированные международные алгоритмы и шкалы (ALDEN, SCORTEN), а также адекватные методы статистической обработки данных.

Раздел «Результаты исследования» содержит общую характеристику изученной когорты пациентов, результаты анализа динамики лабораторных показателей и схем применяемой терапии, а также подробный анализ структуры причинно-значимых лекарственных триггеров и оценку прогностической роли факторов SCORTEN в

отношении госпитальной летальности. В данном разделе также представлена разработка математической модели оценки вероятности неблагоприятного исхода на основе выявленных клиничко-лабораторных ассоциаций, а также анализ генетических предикторов развития ССД/ТЭН.

В разделе «Заключение» проведено обсуждение полученных данных, сопоставление их с имеющимися литературными сведениями, что позволило сформулировать итоговую концепцию исследования.

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 несомненным достоинствам работы следует отнести актуальность темы исследования, комплексный подход, использование современных методов генетического анализа, достаточный объем клинического материала и практическую направленность исследования.

Вместе с тем работа вызывает ряд вопросов дискуссионного характера.

Вопросы соискателю:

1. Рассматривалась ли возможность включения дополнительных иммунологических маркеров системного воспаления в разработанную прогностическую модель?

2. Проводилась ли оценка возможного влияния сопутствующих иммунопатологических состояний на развитие ССД/ТЭН?

3. Планируется ли дальнейшая валидация предложенного алгоритма генетического скрининга на более широкой популяции пациентов?

Высказанные замечания носят дискуссионный характер и не снижают научной ценности выполненной работы.

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» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, заключающейся в выявлении клиничко-лабораторных и генетических предикторов развития, тяжести течения и исходов ССД/ТЭН, а также в разработке и валидации прогностической шкалы оценки риска неблагоприятного исхода, имеющей существенное значение для специальностей «Иммунология»,

«Дерматовенерология» и «Фармакология, клиническая фармакология», 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 06.06.2022 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, доцент (3.2.7.)

Ведущий научный сотрудник

отделения аллергологии и иммунопатологии кожи

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»

ФМБА России

О.Г. Елисютина

«18» мая 2026 года



Полное наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

Сокращенное название: ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Адрес электронной почты: regii@nrcii.ru

Телефон: 8 (499) 311-67-78