

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Матушевой Елены Владиславовны на диссертационную работу Лепеховой Анфисы Александровны на тему: «Разработка диагностических биомаркеров для персонализированной терапии больных тяжелыми буллезными дерматозами», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность темы исследования

Тема диссертационной работы, выбранная Лепеховой Анфисой Александровной, является актуальной, так как буллезные дерматозы (БД) представляют собой одну из наиболее тяжёлых и жизнеугрожающих групп заболеваний в дерматовенерологии. К ним относятся акантолитическая пузырчатка, буллезный пемфигоид, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и другие нозологические формы, характеризующиеся высокой летальностью, частым развитием осложнений и значительным снижением качества жизни пациентов.

Актуальность исследования обусловлена несколькими ключевыми факторами. Во-первых, несмотря на применение высоких доз системных глюкокортикостероидов в качестве терапии первой линии, в последние годы

отмечается неуклонный рост случаев стероидной резистентности у больных акантолитической пузырчаткой и буллезным пемфигоидом, что существенно ухудшает прогноз заболевания. Во-вторых, существующие данные о генетических и иммунологических механизмах развития стероидной резистентности при БД остаются крайне ограниченными и фрагментарными. В частности, практически не изучена роль полиморфизмов гена NR3C1, а также ассоциация аллелей HLA класса II (DRB1 и DQB1) с тяжестью течения и недостаточным ответом на базисную терапию.

Особую научную и практическую значимость имеет изучение локального иммуновоспалительного процесса непосредственно в очаге поражения. Цитокиновый и хемокиновый профиль пузырной жидкости, а также уровень гранулизина могут служить перспективными биомаркерами тяжести заболевания, риска развития стероидной резистентности и эффективности проводимой терапии, включая комбинированные методы (внутривенный иммуноглобулин и плазмаферез). Однако данные по этим направлениям в настоящее время носят преимущественно описательный характер и требуют системного анализа.

В связи с вышеизложенным, разработка диагностических биомаркеров для персонифицированной терапии больных тяжёлыми буллезными дерматозами является высокоактуальной научной задачей, имеющей важное значение как для фундаментальной медицины, так и для клинической практики.

### **Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов**

Диссертантом впервые в рамках одного исследования на большой выборке больных редкими тяжёлыми буллезными дерматозами (n=150) проведено: сравнительное исследование «случай-контроль», позволившее

оценить ассоциацию аллелей HLA-DRB1, DQB1 и их гаплотипов с развитием стероидной резистентности и тяжёлым течением заболеваний.

Впервые была выявлена связь полиморфизма A3669G (rs6198) гена  $\beta$ -изоформы глюкокортикоидного рецептора (NR3C1) с тяжелым течением акантолитической пузырчатки, характеризующимся резистентностью к терапии системными глюкокортикостероидами.

Кроме того, была разработана и валидирована инновационная прогностическая модель машинного обучения, интегрирующая геномные (HLA-DRB1/DQB1, полиморфизм A3669G, экспрессия  $\alpha$ - и  $\beta$ -изоформ глюкокортикоидного рецептора) и негеномные (цитокины, хемокины, гранулизин) биомаркеры для прогнозирования риска развития стероидной резистентности у больных тяжелыми буллезными дерматозами.

Впервые в российской популяции получены данные, демонстрирующие различия цитокинового и хемокинового профилей, а также уровня гранулизина в сыворотке крови и пузырной жидкости у пациентов с буллезными дерматозами. Установлена их связь с тяжестью заболевания и резистентностью к терапии системными глюкокортикостероидами. Это открывает возможность ранней идентификации пациентов с высоким риском стероидной резистентности и обосновывает своевременное назначение адъювантной терапии, включая ритуксимаб, азатиоприн, метотрексат, внутривенный иммуноглобулин человека и т.д. Более того, внедрение анализа пузырной жидкости, а также генетического тестирования (HLA/A3669G) в качестве рутинного метода диагностики пузырных дерматозов в дополнение к гистологическому и иммуногистохимическому исследованию также позволит сократить затраты на диагностику и лечение таких пациентов. Таким образом, пузырная жидкость может быть использована для диагностики и дифференциальной диагностики буллезных дерматозов, а также для прогнозирования тяжести течения и рефрактерности больных к проводимой терапии.

Впервые проведена оценка влияния комбинированной терапии (СГК, плазмаферез в сочетании с внутривенным иммуноглобулином) на динамику провоспалительных медиаторов и уровень гранулизина у стероид-резистентных больных акантолитической пузырчаткой, на основании чего разработана эффективная схема лечения, предусматривающая применение данной комбинации на фоне снижения доз системных глюкокортикостероидов.

С помощью методов машинного обучения выполнена молекулярная стратификация буллезных дерматозов на стероид-чувствительные и стероид-резистентные формы на геномном и негеномном уровнях.

В диссертационной работе Лепеховой Анфисы Александровны содержится достаточное количество иллюстраций и таблиц, отображающих исходные данные, этапы работы, полученные результаты, выводы и практические рекомендации.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Положения и выводы диссертационной работы основаны на современных представлениях об иммуногенетических механизмах буллезных дерматозов и выполнены с применением комплексного клинико-лабораторного и молекулярно-генетического подхода. Работа характеризуется высоким научно-методологическим уровнем и использованием методов статистического анализа и машинного обучения.

Полученные результаты убедительно демонстрируют ассоциации HLA-аллелей с развитием различных форм буллезных дерматозов, а также роль полиморфизма A3669G гена глюкокортикоидного рецептора как генетического предиктора стероидной резистентности и тяжести течения заболевания. Установлено, что изменения экспрессии  $\alpha$ - и  $\beta$ -изоформ глюкокортикоидных рецепторов отражают компенсаторные механизмы

воспалительного ответа и могут использоваться для прогноза развития заболевания.

Показано, что применение методов машинного обучения (включая метод опорных векторов, «CatBoost» и «случайный лес») позволяет с высокой точностью прогнозировать стероидную резистентность на основании генетических, клинических и иммунологических параметров. Выявлена значимость цитокинового профиля и уровня гранулизина в пузырьной жидкости и сыворотке крови как диагностических и прогностических маркеров.

Доказана высокая эффективность комбинированной терапии с применением плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина у стероид-резистентных больных, что подтверждает обоснованность предложенных терапевтических подходов.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам, логично вытекают из полученных результатов и подтверждены фактическими данными, представленными в работе.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Научная значимость исследования заключается в том, что впервые в отечественной и мировой дерматологии проведён комплексный анализ геномных и негеномных биомаркеров у больных тяжёлыми буллезными дерматозами. Установленные ассоциации аллелей HLA-DRB1 и DQB1, а также полиморфизма A3669G (rs6198) гена NR3C1 с развитием стероидной резистентности расширяют существующие представления о патогенезе этих заболеваний и открывают новые направления в изучении механизмов лекарственной резистентности при аутоиммунных буллезных дерматозах.

Разработанная и валидированная модель машинного обучения, интегрирующая геномные и негеномные маркеры, представляет собой принципиально новый подход к прогнозированию стероидной

резистентности. Полученные данные о различиях цитокинового и хемокинового профилей в сыворотке и пузырьной жидкости, а также их корреляции с клинической тяжестью и ответом на терапию вносят существенный вклад в понимание локальных и системных иммунопатологических процессов при буллезных дерматозах.

Практическая значимость работы состоит в возможности внедрения предложенных биомаркеров и прогностической модели в клиническую практику для раннего выявления пациентов с высоким риском развития стероидной резистентности. Это позволит осуществлять персонифицированный подход к терапии: своевременно назначать комбинированную терапию (СГК, плазмаферез, внутривенный человеческий иммуноглобулин, ритуксимаб, азатиоприн и т.д.) у стероид-резистентных больных, оптимизировать тактику ведения пациентов, снижать частоту осложнений и улучшать долгосрочный прогноз заболевания.

Результаты исследования могут быть использованы при разработке клинических рекомендаций по диагностике и лечению тяжёлых буллезных дерматозов, а также в образовательном процессе при подготовке врачей-дерматовенерологов и клинических фармакологов.

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебную практику Клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и активно используются в учебном процессе кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), а также в учебном процессе кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.

Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (РНИМУ им. Н.И. Пирогова).

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научных специальностей 3.1.23. Дерматовенерология (пункты 2, 3, 4, 5, 6, 8: особенности эпидемиологии, этиология и патогенез, вариабельность клинических проявлений, диагностика с использованием лабораторных методов, совершенствование и разработка новых методов лечения дерматозов) и специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (пункты №1, 9, 12, 13, 17, 20; разделы, посвящённые оптимизации фармакотерапии, прогнозированию эффективности и резистентности к лекарственным средствам, персонализированному подходу к выбору терапевтической тактики).

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По результатам исследования автором опубликовано 35 работ, в том числе 5 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 7 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science Scopus, 11 иных публикаций по результатам исследования, 1 учебное пособие, 3 главы в книге «Clinical Cases in Exfoliative Dermatitis» (на английском языке), 1 свидетельство о государственной регистрации

программы для ЭВМ, 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 5 зарубежных конференций).

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация Лепеховой Анфисы Александровны представлена на 355 страницах печатного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, клинические случаи, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение.

Список литературы включает 403 источника, в том числе 35 отечественных и 368 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 3 клиническими примерами, 94 таблицами и 116 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, чётко сформулированы цели и задачи, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, определены положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит развёрнутый обзор литературы с анализом эпидемиологии, этиологии, патогенеза, ограничений существующих методов диагностики и проблемы стероидной резистентности у больных тяжёлыми буллезными дерматозами. Отдельные подразделы посвящены акантолитической пузырьчатке, буллезному пемфигоиду Левера и синдрому Стивенса-Джонсона / токсическому эпидермальному некролизу, ассоциациям с HLA-аллелями I и II классов, механизмам стероидной резистентности на уровне глюкокортикоидных рецепторов, цитокиновому и хемокиновому составу пузырьной жидкости и сыворотки как источникам биомаркеров, а также применению методов машинного обучения в дерматологии.

Во второй главе подробно изложены материалы и методы, включая дизайн исследования (случай-контроль и проспективные когортные),

характеристику групп больных по диагнозам, полу, возрасту, степени тяжести (индексы PDAI, BPDAI, BSA, SCORTEN), критерии стероидной резистентности, лабораторные методики (HLA-типирование, оценка экспрессии  $\alpha$ - и  $\beta$ -изоформ глюкокортикоидных рецепторов, полиморфизм A3669G гена NR3C1, ИФА цитокинов, хемокинов и гранулизина в сыворотке и пузырьной жидкости), статистическую обработку данных и алгоритмы машинного обучения.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований с анализом распределения HLA-DRB1 и HLA-DQB1 аллелей и гаплотипов, их влияния на стероидную резистентность и тяжесть течения, оценкой экспрессии  $\alpha$ - и  $\beta$ -изоформ глюкокортикоидных рецепторов и частоты полиморфизма A3669G, разработке прогностических моделей машинного обучения для классификации стероидной резистентности и риска развития буллезных дерматозов, а также подробному сравнению цитокинового и хемокинового профилей (TNF- $\alpha$ , IL10, IL15, IL4, CCL11, CXCL8, гранулизин) в сыворотке и пузырьной жидкости в зависимости от тяжести заболевания и стероидной чувствительности. Кроме того, была проведена оценка эффективности и переносимости комбинированной терапии плазмаферезом и внутривенным человеческим иммуноглобулином у 32 стероид-резистентных больных акантолитической пузырьчаткой, показавшая выраженное и прогрессирующее снижение индекса PDAI, уменьшение суточной дозы глюкокортикостероидов более чем в 3 раза и достижение длительной ремиссии у 94% пациентов.

В главе 4 приведены клинические случаи. В главе 5 (обсуждение) автор проводит анализ полученных результатов, на основе которых сформулированы выводы, полностью соответствующие цели и задачам исследования. В диссертационной работе приведены практические рекомендации по использованию HLA-аллелей, полиморфизма и экспрессии глюкокортикоидных рецепторов, цитокинового профиля и моделей

машинного обучения в алгоритме персонифицированной диагностики и терапии больных тяжелыми буллезными дерматозами.

Работа является законченным научным трудом. Автореферат и печатные работы полно и адекватно отражают основные положения диссертации. Содержание диссертационной работы соответствует заявленным специальностям 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

После ознакомления с диссертационной работой принципиальные замечания по работе отсутствуют.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Лепеховой Анфисы Александровны на тему: «Разработка диагностических биомаркеров для персонифицированной терапии больных тяжелыми буллезными дерматозами» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и практические решения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии дерматовенерологии и клинической фармакологии.

Диссертация 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 № 1179/Р от 29.08.2023 г. и приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям.

Автор диссертации Лепехова Анфиса Александровна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент**

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии  
Академия постдипломного образования  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России  
3.1.23. Дерматовенерология

Елена Владиславовна Матушевская



«17» апреля 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры Елены Владиславовны Матушевской «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь  
Академии постдипломного образования  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России  
к.м.н., доцент

Ольга Олеговна Курзанцева



Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Адрес: 125371, г. Москва, Волоколамское ш., д.91. Телефон: +7 (495) 491-90-20; e-mail: info@medprofedu.ru.