

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко» Шегай Марины Михайловны на диссертационную работу Лепеховой Анфисы Александровны на тему: «Разработка диагностических биомаркеров для персонифицированной терапии больных тяжелыми буллезными дерматозами», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Тема диссертационной работы Лепеховой Анфисы Александровны посвящена одной из наиболее сложных и жизненно важных проблем современной дерматовенерологии – тяжелым буллезным дерматозам. К этой группе относятся акантолитическая пузырчатка, буллезный пемфигоид, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и другие нозологические формы, отличающиеся высоким риском летальных исходов, частыми осложнениями и значительным снижением качества жизни пациентов.

Актуальность исследования определяется нарастающей проблемой стероидной резистентности при буллезных дерматозах, которая сохраняется даже при применении высоких доз системных глюкокортикостероидов. Существующие данные о генетических и иммунологических механизмах этой резистентности остаются фрагментарными. В частности, недостаточно изучена роль полиморфизмов гена NR3C1, а также ассоциации аллелей HLA

класса II (DRB1 и DQB1) с тяжестью течения заболевания и эффективностью базисной терапии.

Особую ценность представляет анализ локального иммуновоспалительного процесса в очаге поражения, включая цитокиновый и хемокиновый профиль пузырной жидкости и уровень гранулизина как перспективных биомаркеров тяжести заболевания, риска стероидной резистентности и эффективности терапии. Разработка надежных диагностических биомаркеров для персонализированного лечения тяжелых буллезных дерматозов является актуальной научной и практической задачей.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне и отличается тщательностью планирования и проведения исследований.

Автором впервые на репрезентативной выборке из 150 пациентов с редкими тяжёлыми буллезными дерматозами проведено сравнительное исследование «случай-контроль», которое позволило достоверно установить ассоциации отдельных аллелей HLA-DRB1, HLA-DQB1 и их гаплотипов со стероидной резистентностью и тяжёлым течением заболеваний.

Впервые продемонстрирована значимая связь полиморфизма A3669G (rs6198) гена β -изоформы глюкокортикоидного рецептора (NR3C1) с тяжёлым течением акантолитической пузырчатки и развитием резистентности к терапии системными глюкокортикостероидами.

Важным научным результатом работы стала разработка и успешная валидация инновационной прогностической модели машинного обучения, которая интегрирует геномные маркеры (HLA-DRB1/DQB1, полиморфизм A3669G, экспрессия α - и β -изоформ глюкокортикоидного рецептора) и негеномные биомаркеры (цитокины, хемокины и гранулизин) для прогнозирования риска развития стероидной резистентности.

В российской популяции впервые проведён детальный сравнительный анализ цитокинового и хемокинового профилей, а также уровня гранулизина в сыворотке крови и пузырьной жидкости у больных буллезными дерматозами. Установлена их тесная взаимосвязь с клинической тяжестью заболевания и ответом на проводимую терапию. Полученные данные убедительно обосновывают целесообразность использования анализа пузырьной жидкости в качестве дополнительного информативного диагностического и прогностического инструмента.

Впервые оценено влияние комбинированной терапии (СГК, плазмаферез в сочетании с внутривенным человеческим иммуноглобулином) на динамику провоспалительных медиаторов у стероид-резистентных пациентов. На основании этих результатов предложена эффективная терапевтическая схема, позволяющая существенно снизить дозу системных глюкокортикостероидов при сохранении высокого клинического эффекта.

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

Диссертация хорошо иллюстрирована: работа содержит достаточное количество таблиц и рисунков, наглядно отражающих исходные данные, этапы исследования, полученные результаты, выводы и практические рекомендации.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы логически вытекают из поставленных цели и задач, основаны на современном комплексном клинико-лабораторном и

молекулярно-генетическом подходе и убедительно подтверждены результатами статистического анализа и методов машинного обучения.

Полученные данные достоверно подтверждают значимую роль аллелей HLA-DRB1 и HLA-DQB1, а также полиморфизма A3669G (rs6198) гена NR3C1 в качестве генетических предикторов стероидной резистентности и неблагоприятного течения заболевания. Автор убедительно показала диагностическую и прогностическую ценность изменений экспрессии α - и β -изоформ глюкокортикоидных рецепторов.

Особого внимания заслуживает высокая прогностическая ценность цитокинового и хемокинового профиля, а также уровня гранулизина в пузырьной жидкости и сыворотке крови. Установленные закономерности позволяют на ранних этапах проводить дифференциальную диагностику буллезных дерматозов, идентифицировать пациентов с высоким риском развития стероидной резистентности, прогнозировать тяжесть течения заболевания и вероятность достижения клинической ремиссии на фоне проводимой терапии. Это создаёт реальную возможность отказа от эмпирического назначения высоких доз системных глюкокортикостероидов в пользу персонализированной, основанной на биомаркерах стратегии лечения больных тяжёлыми буллезными дерматозами.

Применение современных алгоритмов машинного обучения (метод опорных векторов, «CatBoost» и «случайный лес») позволило создать высокоэффективную прогностическую модель, демонстрирующую высокую точность предсказания риска стероидной резистентности на основании комплексного интегрального анализа геномных и негеномных биомаркеров.

Предложенная комбинированная терапия (СГК, плазмаферез в сочетании с внутривенным человеческим иммуноглобулином) показала высокую клиническую эффективность у стероид-резистентных больных акантолитической пузырчаткой, что дополнительно подтверждает обоснованность и практическую применимость разработанных диагностических и терапевтических подходов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

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

Разработанная и успешно валидированная прогностическая модель машинного обучения, интегрирующая геномные (HLA-типирование, полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора и экспрессия его изоформ) и негеномные маркеры (цитокиновый и хемокиновый профиль, уровень гранулизына), представляет собой принципиально новый подход к прогнозированию риска развития стероидной резистентности, а также дифференциальной диагностики пузырных дерматозов. Полученные данные о выраженных различиях цитокинового и хемокинового профилей в сыворотке крови и пузырной жидкости, а также их тесной корреляции с клинической тяжестью заболевания и ответом на проводимую терапию, вносят существенный вклад в понимание как локальных, так и системных иммунопатологических процессов при буллезных дерматозах. Эти результаты закладывают прочную основу для дальнейшего развития персонализированной медицины в дерматовенерологии и клинической фармакологии.

Практическая значимость работы состоит в реальной возможности внедрения предложенных биомаркеров и прогностической модели в повседневную клиническую практику для раннего выявления пациентов с

высоким риском стероидной резистентности. Это позволит перейти от стандартного назначения высоких доз глюкокортикостероидов к индивидуализированной терапевтической тактике: своевременно назначать комбинированное лечение (плазмаферез в сочетании с внутривенным иммуноглобулином, а также другие адъювантные препараты – ритуксимаб, азатиоприн, метотрексат и др.) у стероид-резистентных больных, оптимизировать тактику ведения пациентов, существенно снижать частоту тяжёлых осложнений и улучшать долгосрочный прогноз заболевания. Кроме того, использование пузырной жидкости в качестве дополнительного диагностического материала открывает перспективы для снижения материальных затрат на обследование и лечение данной сложной категории пациентов без потери качества диагностики.

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

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 соответствующих кафедр Сеченовского Университета, а также в учебном процессе кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени 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

Диссертационная работа Лепеховой Анфисы Александровны представлена на 355 страницах печатного текста и отличается чёткой, логически выверенной структурой, соответствующей требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Она включает все необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, клинические случаи, обсуждение,

заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и приложение.

Во введении убедительно обоснована актуальность темы, чётко сформулированы цель и задачи исследования, представлены элементы научной новизны, теоретическая и практическая значимость работы, а также определены основные научные положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит обстоятельный и всесторонний обзор литературы. В ней проведён глубокий анализ современных данных по эпидемиологии, этиологии и патогенезу тяжёлых буллезных дерматозов, освещены ограничения существующих методов диагностики и подробно рассмотрена проблема стероидной резистентности. Отдельные подразделы посвящены основным нозологическим формам: акантолитической пузырчатке, буллезному пемфигоиду Левера, синдрому Стивенса-Джонсона и токсическому эпидермальному некролизу. Особое внимание уделено генетическим аспектам – ассоциациям с аллелями HLA I и II классов, механизмам развития стероидной резистентности на уровне глюкокортикоидных рецепторов, анализу цитокинового и хемокинового состава пузырной жидкости и сыворотки крови как перспективных источников биомаркеров, а также возможностям и перспективам применения методов машинного обучения в дерматологии.

Во второй главе подробно изложены материалы и методы исследования. Представлен дизайн работы, включающий исследование «случай-контроль» и проспективные когортные наблюдения. Дана обстоятельная характеристика клинических групп пациентов по диагнозам, полу, возрасту и степени тяжести заболевания с использованием валидированных индексов (PDAI, BPDAI, BSA, SCORTEN). Чётко определены критерии стероидной резистентности. Подробно описаны лабораторные методики: HLA-типирование, оценка экспрессии α - и β -изоформ глюкокортикоидного рецептора, анализ полиморфизма A3669G гена NR3C1, иммуноферментный анализ уровней цитокинов, хемокинов и гранулизина в сыворотке крови и пузырной

жидкости, а также применённые статистические методы и алгоритмы машинного обучения.

Третья глава посвящена изложению и анализу результатов собственных исследований. В ней представлен детальный анализ распределения аллелей HLA-DRB1 и HLA-DQB1 и их гаплотипов, оценено их влияние на развитие стероидной резистентности и тяжесть течения заболевания. Приведены данные об экспрессии α - и β -изоформ глюкокортикоидных рецепторов и частоте встречаемости полиморфизма A3669G. Подробно описана разработка и внешняя валидация прогностических моделей машинного обучения для классификации стероидной резистентности и прогнозирования риска развития буллезных дерматозов. Значительное внимание уделено сравнительному анализу цитокинового и хемокинового профилей (TNF- α , IL10, IL15, IL4, CCL11, CXCL8, гранулизин) в сыворотке крови и пузырной жидкости в зависимости от тяжести заболевания и чувствительности к стероидной терапии. Кроме того, автор провела оценку эффективности и переносимости комбинированной терапии плазмаферезом и внутривенным человеческим иммуноглобулином у 32 стероид-резистентных больных акантолитической пузырчаткой. Показано выраженное и прогрессирующее снижение индекса PDAI, уменьшение суточной дозы системных глюкокортикостероидов более чем в три раза и достижение длительной клинической ремиссии у 94% пациентов.

В главе 4 представлены клинические случаи, наглядно иллюстрирующие наиболее характерные и показательные наблюдения. В главе 5 (обсуждение результатов) автор проводит глубокий сравнительный анализ полученных данных с результатами отечественных и зарубежных исследований, на основании чего формулирует выводы, полностью соответствующие поставленным цели и задачам. В диссертации также содержатся чёткие и практически значимые рекомендации по внедрению в клиническую практику HLA-типирования, оценки полиморфизма и экспрессии глюкокортикоидных рецепторов, анализа цитокинового профиля

пузырной жидкости и моделей машинного обучения в алгоритм персонализированной диагностики и терапии больных тяжёлыми буллезными дерматозами.

Диссертационная работа представляет собой законченный научный труд высокого методологического уровня. Автореферат и опубликованные работы автора в полной мере отражают основные положения и результаты исследования. Содержание диссертации полностью соответствует заявленным специальностям 3.1.23. Дерматовенерология и 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 персонализированной терапии больных тяжёлыми 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

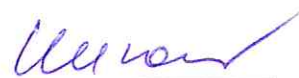
№ 1179/Р от 29.08.2023 г. и приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям.

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

ведущий научный сотрудник
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Национальный научно-исследовательский
институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко»,
доктор медицинских наук

Шегай Марина Михайловна



«10» 04 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника Шегай М.М.
ЗАВЕРЯЮ

Директор
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Национальный научно-исследовательский
институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко»,
кандидат экономических наук, доцент

Зудин Александр Борисович

«10» 04 2026 г.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»). Адрес: 105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, строение 1. Телефон: +7 (495) 917-90-41; e-mail: info@nriph.ru, <https://nriph.ru/>