

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, старшего научного сотрудника отдела дерматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Чикина Вадима Викторовича 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 и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность темы исследования

Тема диссертации Лепеховой Анфисы Александровны посвящена одной из наиболее сложных и клинически значимых проблем современной дерматовенерологии – тяжелым буллезным дерматозам. Эти заболевания (акантолитическая пузырчатка, буллезный пемфигоид, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона и др.) характеризуются высоким риском летальных исходов, частым развитием осложнений и существенным снижением качества жизни пациентов.

Актуальность работы обусловлена растущей проблемой стероидной резистентности при буллезных дерматозах, наблюдаемой несмотря на использование высоких доз системных глюкокортикостероидов. Существующие представления о генетических и иммунологических механизмах развития резистентности остаются недостаточными. В частности, малоизученной остается роль полиморфизмов гена NR3C1, а также ассоциаций аллелей HLA класса II (DRB1 и DQB1) с тяжестью течения заболевания и ответом на терапию.

Особый интерес представляет анализ локального иммуновоспалительного процесса в очаге поражения, включая цитокиновый и хемокиновый профиль пузырной жидкости и уровень гранулизина как потенциальных биомаркеров тяжести, риска стероидной резистентности и эффективности терапии. Разработка надежных диагностических биомаркеров для персонализированного подхода к лечению тяжелых буллезных дерматозов представляет собой важную научную и практическую задачу.

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

Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне. Автором впервые на значительной выборке пациентов (n=150) с редкими тяжелыми буллезными дерматозами проведено сравнительное исследование «случай–контроль», позволившее установить ассоциации аллелей HLA-DRB1, HLA-DQB1 и их гаплотипов со стероидной резистентностью и тяжелым течением заболеваний.

Впервые показана связь полиморфизма A3669G (rs6198) гена  $\beta$ -изоформы глюкокортикоидного рецептора (NR3C1) с тяжелым течением акантолитической пузырчатки и развитием резистентности к системным глюкокортикостероидам.

Новизной работы является разработка и валидация прогностической модели машинного обучения, объединяющей геномные (HLA-DRB1/DQB1, полиморфизм A3669G, экспрессия  $\alpha$ - и  $\beta$ -изоформ глюкокортикоидного рецептора) и негеномные (цитокины, хемокины, гранулизин) биомаркеры для прогнозирования риска стероидной резистентности.

В российской популяции впервые детально изучены различия цитокинового и хемокинового профилей, а также уровня гранулизина в сыворотке крови и пузырной жидкости у больных буллезными дерматозами и установлена их связь с клинической тяжестью и ответом на терапию. Полученные данные обосновывают возможность использования анализа

пузырной жидкости в качестве дополнительного диагностического и прогностического инструмента.

Впервые оценено влияние комбинированной терапии (плазмаферез в сочетании с внутривенным иммуноглобулином) на динамику провоспалительных медиаторов у стероид-резистентных пациентов, что позволило разработать эффективную терапевтическую схему, позволяющую значительно снизить дозу глюкокортикостероидов.

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

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**

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации логически вытекают из поставленных целей и задач, основаны на современном клинико-лабораторном и молекулярно-генетическом подходе и подтверждены результатами статистического анализа и машинного обучения.

Полученные данные убедительно подтверждают роль HLA-аллелей и полиморфизма A3669G гена NR3C1 как предикторов стероидной резистентности, значимость изменений экспрессии глюкокортикоидных рецепторов, а также диагностическую и прогностическую ценность цитокинового профиля и уровня гранулизина в пузырной жидкости.

Применение алгоритмов машинного обучения (метод опорных векторов, «CatBoost», «случайный лес») продемонстрировало высокую точность прогнозирования стероидной резистентности на основе комплексного анализа биомаркеров. Предложенная комбинированная терапия системными

глюкокортикостероидами, плазмаферезом и человеческим внутривенным иммуноглобулином показала высокую эффективность у стероид-резистентных больных акантолитической пузырчаткой.

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

Научная значимость исследования заключается в том, что впервые в отечественной и мировой дерматологии проведён комплексный, многоуровневый анализ геномных и негеномных биомаркеров у больных тяжёлыми буллезными дерматозами. Установленные ассоциации аллелей HLA-DRB1 и HLA-DQB1, а также полиморфизма A3669G (rs6198) гена NR3C1 с развитием стероидной резистентности существенно расширяют существующие представления о патогенезе этих заболеваний и открывают новые перспективные 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, экспрессия его изоформ) и негеномные (цитокиновый и хемокиновый профиль, уровень гранулизина) маркеры, представляет собой принципиально новый подход к прогнозированию риска развития стероидной резистентности. 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 и закладывают основу для дальнейших исследований в области прецизионной медицины.

Практическая значимость работы состоит в возможности внедрения предложенных биомаркеров и прогностической модели в повседневную клиническую практику для раннего выявления пациентов с высоким риском развития стероидной резистентности. Это позволит осуществлять по-

настоящему персонифицированный подход к терапии: своевременно назначать комбинированное лечение (плазмаферез в сочетании с внутривенным иммуноглобулином, назначение других адьювантных препаратов — азатиоприна, метотрексата, ритуксимаба и т.д.) у стероид-резистентных больных, оптимизировать тактику ведения пациентов, существенно снижать частоту осложнений и улучшать долгосрочный прогноз заболевания. Кроме того, использование пузырьной жидкости в качестве дополнительного диагностического материала открывает возможности для снижения материальных затрат на обследование и лечение данной категории пациентов.

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

Диссертационная работа Лешеховой Анфисы Александровны представлена на 355 страницах печатного текста и имеет чёткую, логически выверенную структуру. Она включает традиционные 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, а также приложение.

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

Первая глава содержит обстоятельный и всесторонний обзор литературы, в котором 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 ключевым нозологическим формам – акантолитической пузырьчатке, буллезному пемфигоиду Левера, синдрому Стивенса–Джонсона и токсическому эпидермальному некролизу. Особое внимание уделено ассоциациям с аллелями HLA I и II классов, механизмам развития стероидной резистентности на уровне глюкокортикоидных рецепторов, анализу цитокинового и хемокинового состава пузырьной жидкости и сыворотки крови как потенциальных источников биомаркеров, а также возможностям применения методов машинного обучения в дерматологии.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования. Представлен дизайн работы (исследование «случай-контроль» и проспективные когортные наблюдения), дана подробная характеристика клинических групп по диагнозам, полу, возрасту и степени тяжести заболевания с использованием общепринятых индексов (PDAI, BPDAI, BSA, SCORTEN). Чётко определены

критерии стероидной резистентности. Описаны все лабораторные методики: HLA-типирование, оценка экспрессии  $\alpha$ - и  $\beta$ -изоформ глюкокортикоидного рецептора, определение полиморфизма A3669G гена NR3C1, иммуноферментный анализ цитокинов, хемокинов и гранулизина в сыворотке крови и пузырьной жидкости, а также применённые методы статистической обработки данных 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  $\alpha$ - и  $\beta$ -изоформ глюкокортикоидных рецепторов и частоте полиморфизма A3669G. Подробно описана разработка и валидация прогностических моделей машинного обучения для классификации стероидной резистентности и прогнозирования риска развития буллезных дерматозов. Особое внимание уделено сравнительному анализу цитокинового и хемокинового профилей (TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-15, IL-4, CCL11, CXCL8, гранулизин) в сыворотке крови и пузырьной жидкости в зависимости от тяжести заболевания и чувствительности к стероидной терапии. Кроме того, автор оценил эффективность и переносимость комбинированной терапии плазмаферезом и внутривенным человеческим иммуноглобулином у 32 стероид-резистентных больных акантолитической пузырьчаткой. Показано выраженное и прогрессирующее снижение индекса PDAI, уменьшение суточной дозы системных глюкокортикостероидов более чем в 3 раза и достижение длительной клинической ремиссии у 94 % пациентов.

В главе 4 представлены клинические случаи, иллюстрирующие наиболее яркие и типичные наблюдения. В главе 5 (обсуждение результатов) автор проводит глубокий сравнительный анализ полученных данных с результатами других исследователей, на основании чего формулирует выводы, полностью соответствующие поставленным цели и задачам. В работе также приведены чёткие практические 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 персонифицированной диагностики и терапии больных тяжёлыми буллезными дерматозами.

Диссертация представляет собой законченный научный труд высокого методологического уровня. Автореферат и опубликованные работы автора полно и адекватно 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 персонифицированной 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**

доктор медицинских наук  
старший научный сотрудник  
отдела дерматологии  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения  
«Государственный научный центр  
дерматовенерологии и косметологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
3.1.23. Дерматовенерология

Чикин Вадим Викторович

«14» 04 2026 г.



Подпись доктора медицинских наук, старшего научного сотрудника Чикина Вадима Викторовича «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук, доцент

Плахова Ксения Ильинична



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России). Адрес: 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6. Телефон: +7 (499) 785-20-16; e-mail: office@cnikvi.ru