

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова  
член-корр. РАН, д.м.н., проф. РАН



  
\_\_\_\_\_ О.А. Свитич

«22» апреля 2025 года

### **ОТЗЫВ**

ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о значимости диссертационной работы Фоминой Дарьи Сергеевны на тему: «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней у взрослых», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология

#### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертационная работа Фоминой Дарьи Сергеевны посвящена разработке нового научно-обоснованного направления персонализированной диагностики и генно-инженерной биотерапии тяжелых форм аллергических заболеваний, основанного методе фенотипической кластеризации пациентов с помощью разработанной автором цифровой платформы, агрегирующей большие массивы клинических и лабораторных данных.

На современном этапе рост количества хронических заболеваний с аллергическим механизмом воспаления является серьезной медико-социальной проблемой. Тяжёлые формы аллергических заболеваний снижают качество жизни пациентов и нередко угрожают их жизни. Особого внимания заслуживают пациенты с сопутствующими заболеваниями, патогенетически связанными или не связанными с основным заболеванием. В

таких случаях методы диагностики и лечения должны быть основаны на индивидуальных особенностях пациента. Внедрение в практику лечения пациентов генно-инженерных биологических препаратов на основе моноклональных антител, оказывающих избирательное действие на соответствующие звенья патогенеза аллергических заболеваний, требует обоснованного подхода к выбору ГИБП. Регистровые исследования, предназначенные для сбора и анализа больших объемов данных о состоянии здоровья пациентов, требуют совершенствования на базе разработки автоматизированных цифровых платформ для улучшения и координации индивидуального ведения пациентов, получающих инновационное лечение с применением ГИБТ. Внедрение цифровой платформы, агрегирующей мультипараметрические данные о пациентах, включающие прогностические модели, позволит проводить терапию пациентов с тяжелыми аллергическими заболеваниями с применением ГИБП с учетом их индивидуального ответа на иммунотерапию. Разработка цифровой платформы, объединяющая информацию о пациентах, получающих терапию ГИБТ, позволит вплотную подойти к решению этой проблемы. До настоящего времени не определены предикторы ответа на ГИБП при разных аллергических нозологиях и сопутствующих заболеваниях, отсутствуют цели терапии, не установлены оптимальные сроки лечения. Есть фрагментарные исследования по применению кластерного анализа в аллергологии и иммунологии, направленные на определение эндотипов заболеваний. До настоящего времени методы кластеризации, предназначенные для клинического фенотипирования пациентов с тяжелыми аллергическими заболеваниями при проведении ГИБТ не применяли. В диссертационной работе Фоминой Д.С. использован кластерный анализ для научно-обоснованного фенотип-ориентированного подхода к иммунотерапии пациентов с тяжелыми формами бронхиальной астмы, атопического дерматита и хронической спонтанной крапивницы.

## **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Д.С. Фоминой выполнена в соответствии с планом НИР Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, номер государственной регистрации – 121040500254. Область диссертации соответствует пп. 5,6,7 паспорта научной специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки). п. 5. – Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний; п. 6 – Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических других иммунопатологических процессов; п. 7 – Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммуобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий».

## **Новизна исследования, достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе**

Автором впервые сформулирована и экспериментально доказана концепция персонализированной диагностики и показаний к проведению терапии ГИБП пациентов с тяжелыми формами аллергических заболеваний с помощью разработанной автором цифровой платформы, агрегирующей большие объемы клинических и лабораторных данных. Впервые проведена поэтапная кластеризация пациентов по доминирующим клиническим фенотипам тяжелых форм бронхиальной астмы, атопического дерматита и хронической спонтанной крапивницы, с учетом качества жизни до начала применения ГИБП; определены признаки неблагоприятного прогноза в ответ на иммунотерапию ГИБП. Впервые на основании многофакторной оценки клинических и иммунологических показателей разработаны прогностические

модели эффективности применения зарегистрированных в РФ ГИБП при исследуемых нозологиях. Впервые в РФ определена эффективность и безопасность применения омализумаба при хронической спонтанной крапивнице у пациентов с сопутствующими онкологическими заболеваниями. Показана эффективность и безопасность двух аналогов омализумаба при лечении хронической спонтанной крапивницы, что облегчает выбор препарата в клинической практике. Впервые в РФ показан хороший терапевтический эффект комбинированного применения дупилумаба и омализумаба при лечении пациентов с тяжелой аллергопатологией.

Степень достоверности результатов исследования не вызывает сомнений и подтверждена достаточным объемом клинического материала, углубленным статистическим анализом данных, проведенном в соответствии с современными отечественными и международными рекомендациями.

Выводы соответствуют поставленным задачам.

Новизна работы подтверждена патентом на изобретение «Устройство для диагностики температурной крапивницы» (в соавт. с Данилычевым М.В., Мансуровым Г.К., Кершнером В.А. и др.), RU 2828774 С1, 18.10.2024. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Система персонализированного динамического наблюдения пациентов, получающих ГИБТ по профилю аллергология-иммунология» (в соавт. с Лысенко М.А., Белевский А.С. и др.), RU 2022664431, 29.07.2022. Зарегистрирована база данных «Датасет для исследования молекулярных профилей IgE-реактивности и связи сенсibilизации к отдельным аллергенам с клиническими симптомами у пациентов с аллергией на кошку» (в соавт. с Рябова К.А. и др.), RU 2024625164, 14.11.2024.

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

Применение автором цифрового многофакторного анализа большого объема клинических и лабораторных данных пациентов с аллергопатологией позволило определить наиболее часто встречающиеся фенотипы тяжелых форм аллергических заболеваний с учетом мультиморбидности и коморбидности. Это позволило обосновать выбор оптимального ГИБП при тяжелых формах аллергических заболеваний. На основании проспективного анализа проведено динамическое наблюдение за пациентами при проведении терапевтических мероприятий. Разработана и внедрена в практику оригинальная компьютерная программа, позволяющая агрегировать весь комплекс данных пациентов с аллергическими болезнями и сопутствующими заболеваниями и осуществлять многофакторный анализ для индивидуализированного выбора терапии. На основе полученных данных сформирована персонализированная последовательность врачебных решений для планирования и проведения ГИБТ у пациентов с тяжелыми неконтролируемыми аллергическими заболеваниями. Разработанные модели позволили прогнозировать сроки достижения ремиссии и сохранения стабильного ответа на ГИБТ у пациентов с тяжелыми формами аллергических заболеваний. Сформулированы принципы применения ГИБП группам пациентов с сопутствующими онкологическими заболеваниями, разработаны комбинированные схемы лечения с применением ГИБП.

Теоретическая и практическая значимость работы не вызывает сомнений. Впервые на основе большого объема клинического материала, определены клинические фенотипы тяжёлых форм бронхиальной астмы, атопического дерматита, хронической спонтанной крапивницы, отягощенных сопутствующими заболеваниями, проведена оценка качества жизни пациентов и сравнительный анализ эффективности, безопасности и переносимости ГИБТ. На основе кластерного фенотипирования получена важная информация по прогнозируемым критериям эффективности ГИБТ в сложных клинических случаях. Определены редкие фенотипы и их

сочетания, при которых возникает необходимость смены одного ГИБП на другой. Разработана цифровая платформа, позволяющая осуществлять динамическое наблюдение за пациентами на фоне терапии ГИБТ по всем доступным показателям и их сочетаниям. Разработаны прогностические модели эффекта действия ГИБТ у пациентов с тяжелыми формами аллергопатологии и сопутствующими заболеваниями.

Практическая значимость диссертационной работы Фоминой Д.С. очевидна, так как с помощью разработанной автором цифровой платформы определены и охарактеризованы ключевые фенотипы тяжелых аллергических заболеваний. Предложенные пошаговые алгоритмы позволяют осуществлять индивидуализированный подход к ведению пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой, тяжелой хронической спонтанной крапивницей и тяжелым атопическим дерматитом при назначении ГИБП.

Даны практические рекомендации по оптимальным срокам проведения терапии ГИБП, учитывающие клинические особенности заболевания и факторы, определяющие эффективность терапии или резистентность к ней, снижающие риск нерационального назначения ГИБП. При построении системы прогностических моделей учтены независимые предикторы ответа, что позволяет ускорить выбор правильной тактики лечения пациентов.

### **Личный вклад автора**

Автором проведен поиск источников литературы по теме диссертации; сформулирована концепция работы, подтвержденная автором опытным путем на основании большого объема фактического материала; определены цель и задачи исследования; разработан план исследования; выбраны оптимальные методы для решения поставленных задач. Автором лично осуществлен сбор анамнеза пациентов, проведено их объективное обследование и принятие решения о включении/невключении в исследование; контроль проведения исследовательских процедур;

составление технического задания для цифровой регистрационной платформы и разработка интерфейса компьютерной базы; статистическая обработка данных и обобщение результатов исследования, включая кластерное фенотипирование; подготовка публикаций по теме диссертации и написание самой диссертации.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты должны быть учтены при разработке методических рекомендаций по диагностике и лечению бронхиальной астмы, крапивницы и атипического дерматита. Результаты проведенного исследования целесообразно внедрять в работу аллергологических научно-практических центров регионального и федерального уровней; включать в программы обучения студентов, ординаторов и аспирантов высших учебных заведений на кафедрах аллергологии и иммунологии; использовать в циклах лекций курсов повышения квалификации врачей аллергологов-иммунологов клинической практики. Полученные результаты могут стать основой для разработки системы поддержки принятия врачебных решений в стационарах аллергологического профиля. Целесообразно внедрить разработанную цифровую мультипараметрическую платформу, агрегирующие большие объемы данных, в современную практику врачей аллергологов-иммунологов. Использование фенотипической кластеризации на базе цифровой платформы может быть использовано при других нозологиях.

### **Количество печатных работ**

По результатам исследования автором опубликовано 37 научных работ, в том числе – 23 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского

Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России; 6 публикаций в других изданиях; по результатам исследования получен 1 патент, 2 свидетельства о регистрации базы данных, опубликовано 2 монографии.

### **Структура и содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертационная работа изложена на 346 страницах машинописного текста и состоит из введения, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, 4 приложений и списков сокращений и условных обозначений. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 96 рисунками. Список литературы состоит из 720 источников, в том числе 51 российский и 669 зарубежных.

Раздел «Введение» содержит всю необходимую информацию, обосновывающую актуальность темы исследования, ее значимость для науки и практики, концептуальную идею работы, заключающуюся в том, что гетерогенность процессов, сопровождающих течение различных клинических фенотипов тяжелых форм аллергических заболеваний, отягощенных сопутствующей хронической патологией, затрудняет осуществление единого подхода к терапии пациентов. Для решения этой проблемы по мнению автора необходимо выявить доминирующие фенотипические кластеры в когортах пациентов и разработать прогностические модели для успешного достижения цели терапии. Это позволит персонализировать диагностические и лечебные мероприятия с обоснованным использованием ГИБП. Данные, обосновывающие актуальность темы диссертационной работы соответствуют современному уровню исследований.

Глава 1 диссертации посвящена обзору данных литературы по проблеме терапии тяжелых форм аллергических заболеваний, включая иммунотерапию с применением ГИБП. Детально охарактеризован механизм действия разрешенных к применению ГИБП для лечения пациентов тяжелой аллергопатологией, направленных на разные звенья патогенеза аллергического заболевания: снижение уровня IgE (омализумаб); IL-5

(меполизумаб и реслизумаб) и рецептора IL-5R (бенрализумаб), рецептора IL-4R $\alpha$  (дупилумаб). Рассмотрены иммунологические подходы к коррекции T2 воспаления при тяжелых формах бронхиальной астмы, атопического дерматита и хронической крапивницы, а также результаты лечения и иммунологические показатели на фоне включения ГИБП в базисную терапию пациентов с этими нозологиями. На основании проведенного анализа современной мировой литературы автор делает заключение о целесообразности определения клинических фенотипов заболевания у каждого конкретного пациента с учетом сопутствующих заболеваний и иммунологических маркеров воспаления для прогнозирования ответа на иммунотерапию ГИБП. Поднята проблема сложности принятия врачебных решений при проведении ГИБТ, обосновывающая необходимость создания больших регистровых платформ, содержащих весь комплекс клинических и лабораторных показателей каждого конкретного пациента с целью определения предикторов эффективности терапии тяжелых аллергических патологий, что будет способствовать достижению ремиссии заболевания и повышению качества жизни пациентов.

В главе 2 описаны «Методология и методы исследования». Дана характеристика контингента пациентов, включенных в исследование, представлен дизайн исследования, дано описание использованных в работе ГИБП и подробное описание методов диагностики и фенотипирования аллергических заболеваний, методы лабораторной и инструментальной диагностики. Представлена методология разработки цифровой платформы, агрегирующей мультипараметрические данные о каждом пациенте, включая клинические симптомы заболевания и результаты инструментальных и лабораторных тестов. В этом разделе описаны функциональные методы диагностики (оценка функции внешнего дыхания, определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе, провокационные тесты, использованные опросники, критерии оценки эффекта лечения, методы статистической обработки данных). Особое внимание уделено инновационным

статистическим методам обработки данных, машинному обучению, технологиям разработки прогностических моделей эффективности терапии.

Глава 3 «Результаты исследования» состоит из 3-х разделов, построенных по единому плану, каждый из которых посвящен отдельной исследуемой нозологии и характеризует эффект применения ГИБП в зависимости от разработанной автором прогностической модели. Каждый раздел содержит описание фенотипических кластеров с представлением прогностических моделей, показателей инструментальных тестов в зависимости от уровня ответа на лечение ГИБТ.

В главе «Заключение» обсуждены результаты, полученные автором путем комплексного мультипараметрического ретроспективного анализа данных в когортах пациентов с тяжелыми неконтролируемыми аллергическими хроническими заболеваниями. Доказано, что лучший эффект применения ГИБТ достигают при проведении индивидуального анализа целевых показателей лечения и комплекса предикторов ответа с регламентированными сроками оценки. На основании сделанных выводов автором даны практические рекомендации по формированию индивидуального динамического мониторинга пациентов в условиях рутинной клинической практики, включающие фенотипические особенности течения заболевания и выбор оптимального ГИБП.

Диссертационная работа заканчивается практическими рекомендациями и определением перспектив дальнейшей разработки темы.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

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

Несомненным достоинством диссертационной работы Д.С. Фоминой является успешная реализация выдвинутой автором концепции персонализированной диагностики и терапии тяжелых форм аллергических заболеваний на основе фенотипической кластеризации пациентов с использованием разработанной автором цифровой платформы. Это позволило систематизировать информацию внутри отдельно взятой

нозологрии с учетом гетерогенности аллергического фенотипа, ассоциированного с коморбидностью и мультиморбидностью и получить данные ожидаемого варианта ответа пациента на проводимую терапию, включая ГИБП. Предложенная автором концепция обоснована и экспериментально подтвержденной автором на основе использования большого объема фактического материала.

В работе есть стилистические неточности и неудачные формулировки, сложные обороты речи, единичные опечатки, что является допустимым и не снижает положительную оценку работы. В изложении методов статистики и описания генно-инженерных биологических препаратов есть повтор. В библиографическом указателе нет ссылок на работы отечественных специалистов по оценке эффективности и безопасности ГИБП в комплексной терапии больных с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой. Все вышеизложенное не снижает научно-практической ценности диссертационной работы Д.С Фоминой.


### **Заключение**

Диссертационная работа Фоминой Дарьи Сергеевны «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней у взрослых» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение фундаментальной проблемы, значимой для специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки), а именно, разработаны, апробированы и внедрены в практическое здравоохранение принципы персонализированной диагностики и терапии генно-инженерными биологическими препаратами пациентов с тяжелыми формами бронхиальной астмы, атопического дерматита и хронической спонтанной крапивницы. Основные положения и выводы диссертации можно квалифицировать решение крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа 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 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Фомина Дарья Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности – 3.2.7. Иммунология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета института, протокол № 4 от 22 апреля 2025 года.

Заведующий лабораторией  
терапевтических вакцин, доктор  
медицинских наук, профессор

 Курбатова Е.А.

Подпись Курбатовой Екатерины Алексеевны заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ НИИВС  
им. И.И. Мечникова  
22.04.2025





Васильева А.В.

105064, Российская Федерация, г. Москва, Малый Казенный переулок, д.5а, тел. +7 (495) 917-57-74, E-mail: [kurbatova6162@yandex.ru](mailto:kurbatova6162@yandex.ru)

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (ФГБНУ НИИВС им. Мечникова). 105064, Российская Федерация, г. Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а, тел. +7(495) 917-49-00, e-mail: [mec.inst@mail.ru](mailto:mec.inst@mail.ru), сайт: <https://instmech.ru>