

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.34 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело № 74.02-18/090-2025

решение диссертационного совета от 17 июня 2025 года № 16

О присуждении Фоминой Дарье Сергеевне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней у взрослых» в виде рукописи по специальности 3.2.7. Иммунология принята к защите 15 апреля 2025 года, протокол № 11, диссертационным советом ДСУ 208.001.34 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0194/Р от 21.02.2024г.).

Фомина Дарья Сергеевна, 1980 года рождения, в 2005 году окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Казань, по специальности «Педиатрия».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Эффективность различных терапевтических подходов при атопической бронхиальной астме среднетяжелого и тяжелого течения» защитила в 2010 году в диссертационном совете, созданном на базе Российской медицинской академии последипломного образования.

С 2019 года работает доцентом кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней у взрослых» специальности 3.2.7. Иммунология выполнена на кафедре клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины Н.В.Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный консультант: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Караулов Александр Викторович, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины Н.В. Склифосовского, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Тамразова Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских инфекционных болезней, профессор кафедры;

- Кароли Нина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский

университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, профессор кафедры;

- Рычкова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии, заведующая кафедрой, – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Курбатовой Екатериной Алексеевной, заведующим лабораторией терапевтических вакцин, указала, что 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 результатам исследования автором опубликовано 37 научных работ, общим объемом 12,7 печатных листа, отражающих содержание диссертации, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых

научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России; 23 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 6 иных публикаций по результатам исследования, 1 патент, 2 свидетельства о регистрации базы данных, 2 монографии.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria Detection with IgG Anti-TPO and Total IgE. Kolkhir P, Kovalkova E, Chernov A, Danilycheva I, Krause K, Sauer M, Shulzhenko A, Fomina D, Maurer M. // J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9(11): 4138-4146. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.043. [**Scopus Q1, Web of Science, PubMed**], оригинальная, авторский вклад определяющий.
2. Анализ предикторов ответа на анти-IgE-терапию пациентов с тяжелой атопической бронхиальной астмой в реальной клинической практике. Фомина Д.С., Мухина О.А., Лебедкина М.С., Гаджиева М.К., Бобрикова Е.Н., Синявкин Д.О., Паршин В.В., Чернов А.А., Белевский А.С. // Терапевтический архив. 2022; 94(3): 413-419. doi: 10.26442/00403660.2022.03.201437 [**Scopus Q2, Web of Science, PubMed**], оригинальная, авторский вклад определяющий.
3. Maurer M, Ensina LF, Gimenez-Arnau AM, Sussman G, Hide M, Saini S, Grattan C, Fomina D et al. Efficacy and safety of ligelizumab in adults and adolescents with chronic spontaneous urticaria: results of two phase 3 randomised controlled trials // Lancet. 2024; 403(10422): 147-159. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01684-7 [**Scopus Q1, Web of Science, PubMed**], оригинальная, авторский вклад определяющий.

На автореферат диссертации поступили отзывы от:

- доктора медицинских наук, профессора РАН, заместителя руководителя по науке Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья

детей Научно-клинического центра № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Вишневой Елены Александровны;

- доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, профессора кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России Бельтюкова Евгения Корнидовича;

- доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, директора ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Тотоляна Арега Артемовича;

- доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой пульмонологии Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) Белевского Андрея Станиславовича;

- доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по клинической работе – главного врача Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства Ильной Натальи Ивановны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области иммунологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой

диссертационной работы, а именно в исследованиях патогенеза аллергических заболеваний и совершенствовании их диагностики и лечения.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Установлено, что на основании кластеризации данных мультипараметрической регистровой системы определены ключевые фенотипические кластеры тяжелых аллергических заболеваний и описаны их основные характеристики: при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме выделены три доминирующих фенотипических кластера, при тяжелой хронической спонтанной крапивнице – четыре, тяжелом атопическом дерматите – три.

Доказано, что наиболее значимое снижение уровня качества жизни, связанного со здоровьем, наблюдается в фенотипическом кластере тяжелой бронхиальной астмы, характерном для лиц мужского пола с наименьшим индексом массы тела, с ранним дебютом болезни, формированием траектории атопического марша и мультиморбидности; в фенотипическом кластере тяжелой хронической спонтанной крапивницы у пациентов с редко встречающимися сопутствующими аутоиммунными заболеваниями и определёнными сдвигами клеточного состава и биохимических параметров крови; в фенотипическом кластере тяжелого атопического дерматита у лиц женского пола, с редким сочетанием с бронхиальной астмой и низкой встречаемостью сенсibilизации к неинфекционным аэроаллергенам, высокими значениями индекса SCORAD.

Установлен пошаговый алгоритм ведения когорт пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, тяжелой хронической спонтанной крапивницей и тяжелым течением атопического дерматита, получающих генно-инженерную биологическую терапию, в зависимости от ответа на различных сроках ее проведения и от комплекса инициальных характеристик. Этот алгоритм, сформулированный в результате мультипараметрического анализа изучаемых

нозологических когорт пациентов, способствует снижению риска нерационального назначения биологического лечения.

Установлены независимые предикторы ответа на биологические препараты при изучаемых болезнях, а для достижения цели терапии с помощью метода построения регрессивной шкалы отношения шансов разработана «система прогностических моделей значимых переменных разнонаправленных предикторов ответа», которая служит инструментом для принятия тактических врачебных решений на этапах лечения и применяется в реальной клинической практике.

Доказан благополучный профиль безопасности использования омализумаба при хронической спонтанной крапивнице в группе пациентов с сопутствующими онкологическими заболеваниями.

Доказана возможность купирования нежелательных явлений – тяжелого конъюнктивита и/или поражения кожи лица – без прерывания анти-IL-4/13Ra терапии с последующим безопасным проведением терапии в комбинации с анти-IgE-препаратом.

Установлена идентичность эффективности и безопасности биоаналога с анти-IgE-механизмом действия и оригинального препарата у пациентов с тяжелой хронической спонтанной крапивницей высокой активности, резистентной к применению антигистаминным препаратам в эскалационной дозе.

Доказано, что основным функциональным результатом разработанной цифровой платформы является персонализированная последовательность врачебных решений для планирования и проведения генно-инженерной биологической терапии у пациентов с тяжелыми аллергическими болезнями в реальной клинической практике. Инновационная цифровая платформа позволяет сформировать мультипараметрический массив данных различных доменов, охватывая анамнестические, актуальные клинические параметры, спектр стабильных и модифицируемых факторов риска при невозможности достижения целей терапии, результаты инициального и динамического

обследования, а также особенностей ответа на разных этапах наблюдения, что позволяет сформировать портрет пациента и индивидуальный план его ведения.

Теоретическая значимость исследования

На основании реализации фенотип-обоснованного подхода полученные в ходе исследования результаты вносят вклад в область знаний о генно-инженерной биологической терапии у пациентов с тяжелыми неконтролируемыми аллергическими заболеваниями с учетом всех стадий процесса применения доступных вариантов биологических препаратов, включая верификацию диагноза, определение кандидатов для назначения наиболее перспективных по эффективности биопрепаратов, экспертизы расширенного обследования на инициальном этапе и контроля динамики ответа, согласно установленным срокам.

Результаты исследования показали важность экспертизы расширенного обследования на этапе инициации биологической терапии, как основы кластерного подхода к стратификации фенотипов, формированию динамической прогностической системы предикторов эффективности с обоснованием и построением индивидуального тактического плана применения генно-инженерной биологической терапии.

Применительно к проблематике диссертации в результате проведенного кластерного фенотипирования получена важная практическая информация по комбинированным критериям эффективности генно-инженерной биологической терапии в сложных клинических случаях, характеризующихся сочетанием модифицируемых и стабильных факторов, отягощенной мультиморбидностью.

Выявлены оптимальные сроки оценки ответа на генно-инженерную биологическую терапию по определенным конечным точкам, включая их комбинированные варианты.

Раскрыты факторы, снижающие риски врачебных ошибок при пересмотре стратегии генно-инженерной биологической терапии при тяжелых

формах бронхиальной астмы, хронической спонтанной крапивницы, атопического дерматита.

На всех клинических этапах данного исследования показана роль показателей качества жизни как одного из важных параметров для отбора кандидатов на назначение генно-инженерной биологической терапии при принятии клинических решений в ходе построения «дорожной карты» пациента.

Применены современные методы статистической обработки полученных данных.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что материалы диссертации внедрены в повседневную клиническую практику кабинета биологической терапии «Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии» Городского бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ». Материалы работы входят в рабочую программу для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в программу школ врачей аллергологов и иммунологов образовательного центра Городского Бюджетного Учреждения Здравоохранения «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ».

Результаты работы стали основанием получения патента 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.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что концепция диссертационного исследования базируется на анализе клинической практики и обобщении передового опыта в областях формирования оптимальных терапевтических алгоритмов по применению системной терапии при тяжелых формах аллергических заболеваний.

Работа характеризуется большим количеством объектов исследования: 763 пациента с тяжелыми формами аллергических заболеваний с показанием для назначения генно-инженерной биологической терапии, в том числе когорты тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы (457 пациентов), когорты тяжелого атопического дерматита (137) и когорты из 146 больных с тяжелой хронической спонтанной крапивницей. Во всех случаях имелись показания для назначения ГИБТ согласно основному диагнозу, проводилась многофакторная фиксация клинических случаев и систематизированием информации о пациентах внутри отдельно взятой нозологии. При определении кластерных подгрупп пациентов учитывали спектр сопутствующих заболеваний, уровень качества жизни, детали клинико-демографических, лабораторных и инструментальных характеристик пациентов.

В работе использованы современные методы клинического обследования больных и апробированные методы лабораторных и инструментальных исследований, утвержденных Минздравом Российской Федерации, и современные методики сбора и обработки исходной информации с целью формирования базы данных первичной документации с использованием оригинальной цифровой платформы и статистического анализа данных, включая метод агломеративной кластеризации пациентов с элементами машинного обучения и построения прогностических моделей эффективности генно-инженерной биологической терапии методом логистической регрессии и

сеткой поиска «GridSearch» для определения оптимальных параметров моделей.

Теоретическая основа диссертации построена на проверяемых фактах, согласно опубликованным данным по ее теме исследования. По результатам исследования автором опубликовано 37 научных работ, отражающих содержание диссертации, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России; 23 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 6 иных публикаций по результатам исследования, 1 патент, 2 свидетельства о регистрации базы данных, 2 монографии, при совместных работах вклад автора является основным.

Задачи и цель работы сформулированы соответственно научной гипотезе и анализу современной российской и зарубежной научной литературы (720 источников, из них 51 российский и 669 зарубежных) по проблеме диагностики и терапии тяжелых форм аллергических заболеваний: бронхиальной астмы, атопического дерматита и хронической спонтанной крапивницы. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке, их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем проведенных исследований. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Результаты исследования были представлены на международных, всероссийских и региональных конгрессах и научно-практических конференциях: XI Ежегодной международной цифровой научно-практической конференции «Аллергология-иммунология: от традиций к инновациям» 11 ноября 2022 г., Москва, Россия; Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии, 8-9 июня 2022

г., Москва, Россия; Глобальном форуме по крапивнице (GA2LEN Global Urticaria Forum) 07-08.12.2022, Берлин, Германия; конференции «Междисциплинарные вопросы аллергологии и иммунологии», 23-24 февраля 2023, г. Астана, Казахстан; Межрегиональных конгрессах по аллергологии и иммунологии 2023 - 2024 гг. Москва, Россия; Научно- практических конференциях «Актуальные вопросы аллергологии и респираторной медицины» 2022, 2023, 2024 гг., Москва, Россия; 20-м Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии, Москва, Россия; Международном конгрессе по молекулярной иммунологии и аллергологии 2022, 2023, 2024 гг., Москва, Россия.

Личный вклад автора

Автору принадлежит идея, концептуальный дизайн исследования и его реализация на всех этапах на базах кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗМ». Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно. Автором лично было выполнено проведение обследования и лечения 763 пациентов с хроническими аллергическими заболеваниями, имеющих показание инициации генно-инженерной иммунобиологической терапии согласно основному диагнозу в рамках стандартного лечебного алгоритма. Автор самостоятельно провёл поиск литературных источников по теме диссертации, на основе библиографии сформулировал первоначальную концепцию, что позволило определить цели и задачи исследования, разработать план, выбрать оптимальные методы для решения поставленных задач. Автор лично осуществил сбор анамнеза, объективное обследование и принятие решения о включении пациента в исследование, контролировал проведение исследовательских процедур, составил техническое задание для цифровой регистрационной платформы и разработал интерфейс компьютерной базы, провёл статистическую обработку

и обобщение результатов, включая кластерное фенотипирование. Анализ полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций также выполнены автором самостоятельно.

В диссертации даны ответы на основные вопросы, связанные с применением генно-инженерной биологической терапии у гетерогенной популяции пациентов с тяжелыми аллергическими болезнями в клинической практике. Дизайн исследования и проведенный научный анализ соответствуют критериям внутреннего единства и концептуальности в ключевой идейной линии, методологически системному построению плана, что отражено в логической взаимосвязи результатов с выводами и практическими рекомендациями.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям.

В ходе защиты диссертации, оппонентами были озвучены вопросы относительно формирования доминирующих фенотипических кластеров с помощью выбранных статистических методов анализа, особенностей механизмов действия и клинической эффективности изучаемых препаратов, допустимости расширения показателей эффективности и включения ориентиров, относящихся к часто встречающимся коморбидным состояниям, а также возможности экстраполяции полученных данных на внедрение новых фармакологических веществ, относящихся к данному классу лекарственных

препаратов. Соискатель Фомина Дарья Сергеевна дала развернутые ответы на задаваемые ей вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные, аргументировала свою точку зрения, в том числе о практической значимости полученных результатов.

На заседании 17 июня 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной проблемы персонализации диагностики и терапии генно-инженерными биологическими препаратами тяжелых форм бронхиальной астмы, атопического дерматита и хронической спонтанной крапивницы с учетом фенотипа этих заболеваний и мультиморбидных ассоциаций, имеющее большое значение как для развития иммунологии, так и для практического здравоохранения, присвоить Фоминой Дарье Сергеевне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 18 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали, за присуждение ученой степени – 14, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Болевич Сергей Бранкович

Калюжин Олег Витальевич

«18» июня 2025 года