

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Рычковой Ольги Александровны на диссертационную работу Фоминой Дарьи Сергеевны на тему: «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней у взрослых», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности – 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Д.С. Фоминой посвящена актуальной клинической проблеме аллергологии и иммунологии – оптимизации тактики ведения больных с тяжелыми формами аллергических болезней при достижении критериев назначения нового класса лекарственных препаратов -генно-инженерной биологической терапии. Проблема лечения пациентов, страдающих тяжелыми проявлениями аллергических заболеваний, также обусловлена высокой частотой встречаемости коморбидных и мультиморбидных ассоциаций, что ставит ее в рамки важных не только медицинских, но и глобальных медико-социальных проблем.

Начало новой эры в терапии аллергических заболеваний с внедрением высокоселективных генно-инженерных биологических препаратов, нацеленных на определенные звенья иммуно-воспалительного каскада, специалисты клинической медицины считают настоящей революцией в области лечения тяжелых хронических заболеваний: бронхиальной астмы, атопического дерматита, хронической спонтанной крапивницы. В рамках исследования современных терапевтических молекул был продемонстрирован большой потенциал достижения оптимальной эффективности и безопасности данного класса препаратов, но с другой стороны, парадоксально отмечается наличие ряда существенных открытых вопросов, которые формируют серьезную неудовлетворенную потребность и требуют дальнейшего изучения аспектов применения биотерапии в рутинной клинической практике.

Например, при тяжелой астме, где доступны к применению не менее 5-ти биологических препаратов с аналогичными показаниями, отбор пациентов по-прежнему является сложной задачей, так как при полной сопоставимости критериев назначения были описаны случаи с низким/отсутствием ответа на все доступные моноклональные антитела, а в среднем общая эффективность достигает 70 процентов. На сегодняшний день не существует четких рекомендаций по оптимальным срокам оценки эффективности, прослеживается эмпирический подход по определению длительности проводимого лечения. Для примера, у больных

хронической крапивницей при назначении анти-IgE терапии в рекомендованные сроки не определены индикаторы стабильности ответа на приводимое лечение.

В настоящее время большинство ученых склоняются к единому мнению, что тщательная и расширенная оценка индивидуальных признаков пациентов может помочь в формировании терапевтических целей и в выборе наиболее эффективного биологического препарата. Гетерогенность и системность патофизиологии тяжелых аллергических патологий фактически подталкивают исследователей к изучению сложного профиля каждого пациента с определением фенотипа заболевания с индивидуальным спектром биомаркеров эндотипа воспалительного ответа, что в дополнении с предпочтениями и ожиданиями пациента и специалиста, может помочь реализовать целенаправленную стратегию решения неудовлетворенных потребностей и проблем в применении генно-инженерных терапевтических молекул.

Особый интерес представляют исследования нового подхода к фенотипической стратификации на основе мультипараметрического сбора рутинных данных и применения метода кластеризации для выделения доминирующих в популяции «портретов» пациентов с целью разработки адаптивных лечебно-диагностических алгоритмов.

Целью исследования Фоминой Дарьи Сергеевны является: разработать, апробировать и внедрить в практическое здравоохранение принципы персонализированной диагностики и терапии генно-инженерными биологическими препаратами тяжелых форм бронхиальной астмы, атопического дерматита и хронической спонтанной крапивницы с учетом фенотипа и мультиморбидных ассоциаций. С учетом вышесказанного диссертация Дарьи Сергеевны Фоминой представляется актуальной и своевременной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Дарьи Сергеевны Фоминой выполнена на обширном объеме фактического материала с соблюдением этических принципов. Исследование отражает скрупулезную работу, целью которой явилась оптимизация принципов индивидуальной организации генно-инженерной биологической терапии основных тяжелых хронических аллергических заболеваний с проведением идентификации предикторов неэффективности лечения в результате применения методов фенотипической кластеризации.

Степень достоверности результатов настоящего диссертационного исследования определяется соответствием разработанного дизайна основным критериям доказательной медицины, а именно корректное применение методик исследования и проведенных расчётов, а также аналитических подходов к описанию полученных результатов в репрезентативных

когортах обследованных пациентов. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически сформированы согласно результатам анализа полученных данных. Представленные в работе результаты не только согласуются с потребностями научного поиска соискателя, но и отвечают современным представлениям о данной проблеме других авторов.

Новизна и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в исследовании

Впервые в работе с научной и клинической точки зрения обоснована целесообразность проведения мультипараметрического фенотипирования методом агломеративной кластеризации когорт пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой, тяжелым атопическим дерматитом и хронической спонтанной крапивницей тяжелого течения у пациентов – кандидатов на инициацию генно-инженерной биологической терапии, согласно критериям соответствующих регуляторных документов. Впервые проведена стратификация инициальных признаков в зависимости от ответа на различных сроках мониторинга терапии. Дальнейший анализ результатов относительно выявленных ранее фенотипических кластеров позволил построить прогностические модели эффективности, позволяющие по начальным характеристикам случаев прогнозировать направленность ответа относительно применявшихся валидных инструментов для каждого биологического препарата. При этом при построении регрессивных шкал отношения шансов (ROC кривых) были определены как комбинации предикторов, так и моно-варианты признаков.

Впервые в диссертации в прикладном ракурсе автор использовала актуальный принцип «излечимых признаков» (treatable traits) с ориентацией на степень снижения качества жизни соответственно показателям валидных тестов. В результате при каждой нозологии определены фенотипические кластеры с наиболее выраженным снижением этого показателя, что является дополнительным аргументом при принятии врачебных решений при назначении биологических препаратов.

В ходе проведенного исследования были получены важные научно-практические данные, специфичные для каждой изучаемой в работе нозологии. Так, анализ когорт хронической спонтанной крапивницы впервые позволил провести прямое сравнение эффективности и безопасности двух биоаналогов омализумаба. Активные онкологическими заболеваниями, как сопутствующий фон хронической спонтанной крапивницы в ракурсе безопасности и эффективности применения таргетных моноклональных антител отражены в

единичных публикациях и содержат противоречивые мнения. Д.С. Фомина на небольшой группе пациентов показала эффективность и безопасность омализумаба у этой категории пациентов, что является важным результатом для клиницистов в реальной клинической практике и открывает перспективы для дальнейшего более детального изучения.

Концепцию исследования с применением инновационных методов машинного обучения при работе с клинической цифровой платформой подтверждают полученные результаты, открывая достаточно широкие перспективы не только для применения разработанных алгоритмов в практике биологической терапии бронхиальной астмы, атопического дерматита и хронической спонтанной крапивницы, но и для дальнейшего совершенствования предложенных методов и разработки новых показаний для их использования.

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов

Значимость для науки и практики полученных автором результатов не вызывает сомнений. Проведенное исследование позволяет создать объективную научную основу, ключевым направлением которой является построение мультипараметрической организации персонализированных подходов к применению биологической терапии больным с тяжелыми хроническими аллергическими заболеваниями. Значимость проведенных Фоминой Д.С. исследований для науки подтверждается важными теоретическими результатами диссертационного исследования. Ценность данной работы заключается в том, что практическому здравоохранению предложены алгоритмы дифференцированных фенотип-обоснованных принципов к применению препаратов генно-инженерной биологической терапии в зависимости от индивидуальных характеристик каждого случая. Разработанные подходы позволяют повысить эффективность проводимого лечения и улучшить качество жизни больных.

Таким образом, в рецензируемом исследовании доказана целесообразность и разработаны показания к применению комбинированных прогностических алгоритмов в клинической практике. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу кабинета биологической терапии «Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии» ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». Материалы диссертации включены в рабочую программу для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры «Клинической иммунологии и аллергологии» Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и в программу школ врачей аллергологов и иммунологов образовательного центра ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ».

Соответствие диссертационного исследования паспорту специальности

Результаты соответствуют области исследования специальности 3.2.7. Иммунология, а именно пунктам: 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 иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий». Работа 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.

Полнота освещения результатов диссертации и опубликованные работы

Результаты исследования полно представлены в научных изданиях печати: опубликовано 37 работ, 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.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Фоминой Д.С. написана и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 разделу 4 и содержит все необходимые элементы: «Введение», «Обзора литературы», глав «Методология и методы исследования» и «Результаты собственных исследований», «Заключения», «Выводов», практических рекомендаций, рекомендаций по дальнейшей разработке темы, списка сокращений и 4-х приложений. Диссертация иллюстрирована 47 таблицами и 96 рисунками. Библиографический указатель включает 701 источник, в том числе 39 российских и 662 зарубежных.

Автор формулирует цель диссертационного исследования, концентрируя свое внимание и усилия на совершенствовании терапевтического подхода, основываясь на инициальных эндотипических характеристиках пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы, atopического дерматита и хронической спонтанной крапивницы. Сформулированные задачи

исследования полностью подчинены этой цели и детализируют указанный замысел. Следует отметить выверенность логики в постановке задач исследования.

Обзор литературы основан на анализе широкого спектра литературных источников, отражает актуальные и нерешенные проблемы терапии изучаемой патологии, легко и с интересом читается. Приводятся современные представления об гетерогенности и системности иммунологических нарушений, особенностях этиологии и патогенезе тяжелых хронических аллергических патологий. Литературный обзор построен логично, данные хорошо систематизированы согласно разделам по каждой нозологии биологическому препарату. Приводится подробное описание возможностей применения различных подходов к генноинженерной биологической терапии аллергических заболеваний и возможности путей подбора лекарственных препаратов и контингента больных с данной патологией. Анализ литературы всесторонне доказывает актуальность и целесообразность диссертационного исследования. Из данных источников следует, что тенденция выбора эффективного биологического лечения пациентов напрямую взаимосвязана с поиском предикторов ответа, уточнения сроков контроля эффективности, тесного сотрудничества врача и пациента, совершенствованием процессов постановки целей при данной патологии.

В главе «Методология и методы исследования» дана характеристика клинического материала. Обоснованы методы исследования, дано подробное описание применяемых методик исследования с указанием клинической трактовки полученных результатов. Описаны этапы исследования и принципы формирования когорт.

В третьей главе изложены результаты комплексной оценки клинической эффективности каждого изучаемого варианта биологического лечения. Данные представлены в виде текста, таблиц и схематичных рисунков в разделах по каждой нозологии, (бронхиальная астма, атопический дерматит, хроническая спонтанная крапивница), где подробно отражен весь процесс научного поиска.

«Выводы» хорошо аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации

Автореферат в полной мере отражает основные результаты, положения и выводы диссертационного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа достаточно иллюстрирована рисунками, графиками, таблицами. Структура работы полностью соответствует ее содержанию. Построение глав и подглав соответствует поставленным в работе задачам. Поставленные в работе задачи полностью выполнены. Положения, выносимые на защиту, полностью опубликованы.

Соискателем продемонстрировано хорошее знание литературы по данной проблеме и умению ею пользоваться. Текст работы не перегружен ссылками на многочисленных авторов и достаточно полно охватывает новейшие данные, которые гармонично увязаны с классическими представлениями по изучаемой теме. Следует отметить хорошее качество иллюстрированного материала. Количество таблиц является оптимальным, они достаточно полно отражают характер изученного материала. Диссертация написана хорошим литературным языком, материалы изложены доходчиво. Выводы диссертации органично вытекают из проведенных исследований и соответствуют полученным в работе результатам. Рецензируемая работа является завершенным исследованием, круг поставленных в ней задач успешно решен автором. Принципиальных замечаний по содержанию работы нет. Вышеуказанные вопросы были заданы для научной дискуссии. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Замечания по диссертационной работе в целом

Принципиальных замечаний по работе нет. Имеются отдельные стилистические ошибки и опечатки. Данные замечания не снижают значимости диссертационной работы и носят непринципиальный характер, но тем не менее при ознакомлении с диссертацией возникли некоторые вопросы:

1. Планируете ли вы в перспективе использование вашей цифровой платформы в крупных городах России для формирования единого регистра тяжелой аллергопатологии?
2. В клинической практике наличие онкопатологии у пациентов с тяжелым течением аллергопатологии ограничивает использование биологических молекул, в вашем исследовании вы показали эффективность и безопасность Омализумаба у пациентов с хронической спонтанной крапивницей и активным онкопроцессом, планируется ли продолжение исследований в этом направлении с расширением спектра тяжелой аллергопатологии?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Фоминой Дарьи Сергеевны на тему: «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней у взрослых» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии соответствующего научного направления аллергологии и иммунологии, либо осуществлено решение крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение, что 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 искомой ученой степени по специальности – 3.2.7. Иммунология

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.08 – «Педиатрия»); по действующей номенклатуре – 3.1.21.

Педиатрия, 14.01.09 – «Инфекционные болезни»; по действующей номенклатуре – 3.1.22.

Инфекционные болезни), доцент,

заведующая кафедрой инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии

Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Тюменский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Р

Рычкова Ольга Александровна

О.А. Рычкова 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

625023, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, д.54. 8 (3452) 20 21 97

e-mail: tgmu@tyumsmu.ru

Интернет-сайт: www.tyumsmu.ru



Г.М.М.