

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора РАН, профессора кафедры детских инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Тамразовой Ольги Борисовны, 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

Учитывая значимый рост заболеваемости и увеличение случаев тяжелого течения аллергических болезней, а также недостаточную эффективность традиционных методов лечения, на сегодняшний день является актуальной задачей детализация аспектов внедрения инновационных вариантов системной терапии и разработка алгоритмов ведения пациентов с тяжелыми формами аллергических заболеваний.

Диссертационная работа Фоминой Дарьи Сергеевны посвящена решению актуальной проблемы персонализированного выбора и применения генно-инженерных биологических препаратов в лечении тяжелых форм бронхиальной астмы (БА), атопического дерматита (АтД) и хронической спонтанной крапивницы (ХСК), с учетом сопутствующих состояний, мультиморбидных ассоциаций и фенотипических характеристик аллергических заболеваний.

Несмотря на значительные успехи в разработке и применении новых биологических препаратов при тяжелых формах аллергических заболеваний, остаются нерешенными ряд проблем. На сегодняшний день не определены предикторы ответа на генно-инженерные биологические препараты при разных аллергических нозологиях и их сочетаниях, отсутствуют унифицированные цели терапии, не установлены оптимальные сроки оценки ответа, не внедрены фенотип-обоснованные подходы ведения, что предполагают каноны персонализированной медицины. Недостаточно изученными остаются вопросы динамического мониторинга пациента с учетом комплекса характеристик и их стабильности, составляющих фенотип болезни. Объединяет процесс фенотип-обоснованной диагностики и лечения при всех нозологиях - оценка клинических проявлений, лабораторных параметров, спектра биомаркеров, определение особенностей

течения доминирующей нозологии и сопутствующих состояний, формулировка цели терапии с установленными оптимальными сроками достижения ориентиров, а также анализ ответа на предыдущие схемы лечения. Поиск оптимальной схемы комплексного фенотип-зависимого подхода к назначению биологической терапии и построение прогностических моделей эффективности лекарственных схем является одним из нерешенных вопросов на этапе внедрения данного класса препаратов при различных нозологиях в аллергологии и иммунологии. Все вышеизложенное делает работу диссертанта актуальной и своевременной, как с научной, так и с практической точки зрения.

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

Диссертационная работа Фоминой Дарьи Сергеевны, целью которой 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, несомненно, актуальна и представляет интерес как с научной, так и с практической точки зрения. Положения, выносимые автором на защиту, обоснованы большим количеством клинических наблюдений, репрезентативностью подобранных групп, современными методиками исследования, качественной статистической обработкой материала с применением методов машинного обучения, квалифицированной трактовкой клинических данных. Применяемые в работе методики в полной мере позволяют раскрыть поставленные в работе вопросы, а анализ полученного материала проведен на высоком методическом уровне. Все это подтверждает достоверность и высокую степень обоснованности научных положений.

Достоверность и научная новизна, полученных результатов

Существенным достоинством диссертационной работы является обширный объем клинических наблюдений, что крайне важно для получения достоверных данных. Следует отдельно отметить, что выбор и формирование дизайна исследования, соответствующее последним рекомендательным документам, клиническое обследование и ведения всех 763 пациента с последующим динамическим наблюдением, подбор современных статистических методов с интерпретацией полученных данных осуществлены лично Д.С.

Фоминой. Этот факт указывает на высокую профессиональную компетентность и фундаментальную подготовку исследователя, его глубокие знания приоритетных направлений, как в целом в иммунологии, так и в частных, междисциплинарных вопросах, а так же профессиональной разработке и администрировании модуля оригинальной цифровой платформы.

В работе Фоминой Д.С. на основании мультипараметрического фенотипирования достоверно установлено, что персонализированный фенотип-обоснованный подход к выбору генно-инженерной биологической терапии при тяжелых формах бронхиальной астмы, хронической спонтанной крапивницы, атопического дерматита снижает риски врачебных ошибок при пересмотре стратегии лечения. Причем, наилучший эффект генно-инженерной биологической терапии возможен при персональном анализе фенотипических групп, целевых показателей лечения и комплекса предикторов ответа инициального этапа лечения. Таким образом, мультипараметрические данные с комплексом предикторов эффективности терапии и прогностическими моделями, как контент оригинальной цифровой платформы, позволяет с учетом срока оценки сформировать индивидуальное направление динамического мониторинга пациента.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Настоящая работа вносит весомый вклад как в научную, так и в практическую медицину. Результаты диссертационной работы послужат базой для дальнейших исследований в этом направлении. Разработанные фенотип-обоснованные алгоритмы на инициальном этапе позволяют осуществить выбор биологического препарата, определить прогноз ответа на терапию в реальной клинической практике. При этом использованный в диссертации научный принцип иерархической последовательности специфичных фенотипических кластеров обеспечивает логично персонализированное использование биологических лекарственных средств, нацеленных на T2-воспаление, включая мультидисциплинарный консилиумный подход.

Работа выполнена на высоком научно-техническом уровне на основании достижений в области иммунологии.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационного исследования.

Соответствие диссертации 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».

Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

Результаты исследования достаточно полно отражены в научной 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 на изобретение РФ «Устройство для диагностики температурной крапивницы» RU 2828774 С1, 18.10.2024 , свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Система персонализированного динамического наблюдения пациентов, получающих ГИБТ по профилю аллергия-иммунология» RU 2022664431, 29.07.2022 и базы данных «Датасет для исследования молекулярных профилей IgE-реактивности и связи сенсибилизации к отдельным аллергенам с клиническими симптомами у пациентов с аллергией на кошку» RU 2024625164, 14.11.2024 , 2 монографии.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности

Диссертация Фоминой Дарьи Сергеевны написана в традиционном стиле, изложена на 349 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Методология и методы исследования» и главы с описанием результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, 4-х приложений и списка сокращений. Результаты иллюстрированы 47 таблицами и 96 рисунками. Библиографический указатель включает 701 источника, в том числе 39 российских и 662 зарубежных.

Введение содержит краткое и аргументированное описание концепции научной работы с обоснованием выбора темы исследования, поставленная цель конкретна и

логически выстроена. Поставленные задачи хорошо структурированы и достаточны для реализации цели исследования.

Обзор литературы содержит подробный анализ современных научных публикаций по теме исследования, позволяет оценить степень изученности выбранной темы, а также установить нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелыми хроническими аллергическими заболеваниями с акцентуацией на коморбидность и мультиморбидность, оценку уровня качества жизни пациентов и поиску новых индивидуальных терапевтических подходов при применении биологических препаратов. Среди таких инновационных подходов рассматриваются роль валидных анкет и тестов для анализа эффективности генноинженерного биологического лечения, подчеркивается важность формирования комплексных алгоритмов ведения пациентов в условиях реальной клинической практики.

Глава «Методология и методы исследования» содержит подробное описание методологии исследования, начиная от первичного рутинного обследования, заканчивая регуляторными критериями оценки ответа на иммунобиологическую терапию. В работе исследованию подлежали 457 пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой, 146 пациентов с тяжелой хронической спонтанной крапивницей и 130 пациентов с тяжелым атопическим дерматитом. В исследовании использовался широкий спектр методов обследования пациентов, в том числе общеклинические лабораторные иммунологические методы, дополнительные лабораторные иммунологические параметры, функциональные методы диагностики и болезнь-специфичные методы обследования. Клинико-демографические характеристики когорт пациентов представлены согласно нозологиям и исследуемым когортам в соответствующих разделах главы 3 «Результаты исследования».

Глава 3 диссертации согласно нозологиям разделена на 3 раздела, где представлены результаты исследований. Большой блок информации посвящен фенотипической кластеризации общих когорт и, соответственно, всем применявшимся в работе биологическим препаратам с применением описанием характеристик выделенных «портретов пациентов». Далее проводился комплексный анализ ответа, который предусматривал определение предикторов эффективности лечения в зависимости от фенотипических характеристик пациентов, срока лечения и данных контрольных анкет и тестов, что позволило автору выявить и построить мультипараметрические прогностические модели и определить монопредикторы ответа в зависимости от критериев инструментальных методов обследования пациентов, включая показатели контроля заболевания, уровня качества жизни.

Количество обследованных пациентов и выбор адекватных задач инновационных статистических исследовательских процедур для обработки большого массива данных достаточны для того, чтобы судить о достоверности полученных результатов.

Обсуждение полученных результатов проведено автором в главе «Заключение», где собственные данные были сопоставлены с представленными в научной литературе публикациями других исследователей. Результаты собственного исследования соответствуют главенствующим научным интересам по теме диссертации, в то же время расширяя наши представления о роли эндотипирования в развитии персонализированных подходов к терапии. Патогенетические особенности тяжелых аллергических заболеваний с осложненными коморбидным и мультиморбидным сценариями позволяют дать научное обоснование разработанным автором комплексных алгоритмов практического ведения больных с генно-инженерной биологической терапии. Соответственно вышесказанному, сформулированные автором выводы и практические рекомендации логично и аргументированно вытекают из результатов проведенного исследования. Диссертация написана в монографическом стиле, обсуждение собственных результатов соотносится с последними данными научной литературы. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание, результаты, основные положения и выводы диссертационного исследования. К достоинствам работы можно отнести комплексный универсальный анализ значительного клинико-лабораторного материала и тщательно рассмотренные методы контроля эффективности иммунобиологических вариантов генно-инженерной терапии аллергических хронических патологий, позволивших разработать оптимальные комбинированные практические алгоритмы выбора и мониторинга пациентов.

Выявленные недостатки

Существенных недостатков в работе, которые могли бы снизить общую положительную оценку диссертационного исследования Фоминой Дарьи Сергеевны, не выявлены. Принципиальных замечаний нет.

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 по разработке стратегии персонализированного подхода к диагностике и инновационной терапии пациентов с тяжелыми формами аллергических заболеваний, что имеет важное значение для развития данного научного направления аллергологии и иммунологии и 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 (3.1.23. Дерматовенерология),
профессор РАН, профессор кафедры
детских инфекционных болезней
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Тамразова О.Б.

22.05.2025г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН Тамразовой О.Б. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Т.А.