

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Кароли Нины Антольевны на диссертационную работу Фоминой Дарьи Сергеевны на тему: «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней у взрослых», представленную в ДСУ 208.001.34 на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.2.7. Иммунология

Актуальность избранной темы

В настоящее время на фоне растущей глобальной распространенности тяжелых форм аллергических патологий разработаны и активно внедряются в практику современные иммунологические стратегии подавления воспаления, прежде всего применение моноклональных антител, направленных на определенные цитокины или их рецепторы. В Российской Федерации все зарегистрированные генно-инженерные биологические препараты в рамках профиля «аллергология и иммунология» успешно применяются, демонстрируя высокую эффективность и безопасность, соответственно показаниям, которые отражены в рекомендательных регуляторных документах отечественного и международного уровня. Однако, по мере накопления опыта реализации генно-инженерной биологической терапии появилась необходимость создания лечебно-диагностических алгоритмов, позволяющих оптимизировать лечебную тактику индивидуально в каждом конкретном случае. Каждый биологический препарат имеет обширное портфолио рандомизированных научных исследований и работ, выполненных в условиях реальной клинической практики, тем не менее не существует единого мнения по срокам оценки эффективности и предикторам ответа на лечения. В большинстве случаев научный интерес вызывает изучение профиля биомаркеров, как на этапе комплексной диагностики, так и в качестве прогностических предикторов эффективности и безопасности лечения, данные индикаторы служат опциональными измеримыми показателями и формируют один из доменов, определяющих фенотип заболевания. Реализация проактивного индивидуального подхода к ведению пациентов с тяжелыми формами аллергических заболеваний на фоне ГИБТ осложняется выраженной мультифакториальностью, присущей каждому клиническому случаю, включая сопутствующие заболевания с различным патогенезом, трудно модифицируемые состояния, варианты спектров сенсибилизации, сроков дебюта и стажа патологий. До настоящего времени не проводилось исследований,

предусматривающих построение мультипараметрических прогностических моделей эффективности биологических препаратов. Это объяснимо, так как требует концентрации обширной базы данных с широким спектром характеристик по каждому случаю при отсутствии ограничений по дизайну исследования и специфического подбора современных статистических методов.

В связи с вышеизложенным не вызывает сомнения актуальность диссертационной работы Фоминой Дарьи Сергеевны, целью которой является разработка, апробация и внедрение в практическое здравоохранение принципов персонализированной диагностики и терапии генно-инженерными биологическими препаратами тяжелых форм бронхиальной астмы, атопического дерматита и хронической спонтанной крапивницы с учетом фенотипа и мультиморбидных ассоциаций, а проведенное исследование является значимым и своевременным.

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

Диссертация Фоминой Дарьи Сергеевны — это концептуальное научное исследование, проведенное на высоком теоретическом и методологическом уровне. Автор проанализировала большой объем литературных данных, сформулировала выводы, которые согласуются с целью и задачами исследования. Полученные результаты достоверны, а выводы и научные положения обоснованы. Анализ данных проводился с использованием инновационной цифровой регистровой платформы и ультрасовременных статистических методов, необходимых для решения задач в рамках реализации поставленной цели исследования. Результаты представлены в виде информативных графиков и таблиц, наглядно отражающих проведенную статистическую обработку данных. Интерпретируя результаты, автор опирается на актуальные научные подходы. Количество данных, корректность методик исследования и проведенные расчёты позволяют считать результаты достоверными, а выводы и научные положения — обоснованными. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Достоверность и новизна исследования, полученные результаты

На момент начала исследования не существовало одобренных комплексов системных алгоритмов персонализированных фенотип-обоснованных подходов к применению генно-

инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней у взрослых, включающих все этапы реализации данного вида иммунологического лечения. Достижение цели исследования стало возможным благодаря значительному объему выборки по всем трем нозологиям, продолжительности наблюдения, применению комплексного мультифакториального анализа соответственно современным схемам обследования пациентов в условиях реальной клинической практики.

С целью определения доминирующих эндо-фенотипов у пациентов с тяжелыми неконтролируемыми формами бронхиальной астмы, хронической спонтанной крапивницы, atopического дерматита для статистического исследования впервые применялась оригинальная расширенная база данных на основе сконструированной автором цифровой платформы с использованием метода агломеративной кластеризации с последующим построением прогностических моделей эффективности биологических препаратов. Применение инновационных методов обработки большого объема данных по фенотипической кластеризации в мультипараметрической среде и определение доминирующих клинических фенотипов когорт пациентов, имеющих показания для назначения биологических препаратов, позволили, в соответствии с поставленными целью и задачами, получить актуальные научно-клинические результаты. Процесс фенотип-обоснованного подхода с помощью кластерного анализа включал мультиморбидные и коморбидные ассоциации с определением доминирующих фенотипов тяжелых форм хронических аллергических заболеваний. Примененные в работе методы способствовали определению принципиально новых персонализированных принципов ведения пациентов с тяжелыми формами изучаемых нозологий, с последующим внедрением в реальную клиническую практику системы диагностики и прогноза ответа на генно-инженерную биологическую терапию с учетом пороговых значений независимых предикторов и мультипараметрических прогностических моделей ответа в зависимости от задач и срока реализации на этапах динамического мониторинга. Благодаря дополнительным исследованиям фенотипических кластеров были решены важные вопросы в области врачебных и научных проблем биологической терапии при аллергических заболеваниях. Одним из примеров является этап диссертационного исследования, когда впервые у пациентов с тяжелой хронической крапивницей подтверждена тождественность отечественного биоаналога омализумаба оригинальному биологическому лекарственному средству при прямом сравнительном анализе эффективности и безопасности, и подтвержден благополучный профиль безопасности использования омализумаба в случаях сопутствующей активной онкологической патологии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором диссертационного исследования разработана концепция построения прогностических моделей оценки ответа, основанная на первичных характеристиках, полученных при инициации биологической терапии. Разработанная специализированная цифровая платформа, имеющая мультипараметрический контент для обработки большого объема информации, позволила создать клинические алгоритмы, что облегчило принятие ряда тактических врачебных решений в рутинной клинической практике при применении генно-инженерной биологической терапии. Представленные результаты позволили сформировать для каждого исследованного в работе заболевания мульти- и монопараметрические прогностические модели эффективности применяемых биологических препаратов на разных сроках, а также фенотип – специфичные алгоритмы выбора препарата при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме в условиях перекрестных показаний молекул; оптимизировать лечебную тактику при atopическом дерматите, определив оптимальные сроки проведения с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания; отследить динамику ответа и сохранение стабильности эффекта при хронической спонтанной крапивнице. Кроме того, проведенный субанализ для когорт пациентов с критериями исключения из рандомизированных клинических исследований, дополнили возможности реализации индивидуального лечебного плана при проведении анти-IgE терапии пациентов с онкологическими заболеваниями, при развитии ряда нежелательных явлений. В отдельных клинических ситуациях показана возможность комбинации молекул с различными механизмами действия.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Иммунология», в программу школ врачей аллергологов-иммунологов образовательного центра ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ» и в лечебный процесс «Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии» ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ».

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».

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Результаты исследования были опубликованы в 37 научных работах по теме диссертации, 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.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация выполнена в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Диссертация изложена на 349 страницах и состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, 4-х приложений и списка сокращений. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 96 рисунками. Список литературы состоит из 701 источника, в том числе 39 российских и 662 зарубежных.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, подчёркивает его теоретическую и практическую значимость, а также представляет 4 положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» представлены современные данные о проблемах биологической терапии тяжелых аллергических патологий. Библиографический материал разделен на 3 раздела, каждый соответствует исследуемым в работе аллергическим

патологий. В разделах рассматриваются особенности актуальные вопросы терапии тяжелых форм бронхиальной астмы, атопического дерматита и хронической спонтанной крапивницы с позиций системности и гетерогенности клинических патогенетических процессов, особое внимание уделено проблемам назначения и применения биологических препаратов, фенотип-зависимой эффективности и особенностям оценки ответа на терапию.

В главе «Методология и методы исследования» подробно описаны выбранные группы пациентов, дизайн исследования, методы обследования и статистические методы, использованные в работе. Особое место уделено методу машинного обучения с последующей агломеративной кластеризацией, позволившей провести детальное фенотипирование по данным оригинальной цифровой платформы с авторским контентом.

В главе «Результаты исследования» автор представляет результаты ретроспективного и проспективного комплексного анализа изучаемых когорт. Глава состоит из трех разделов по каждой изучаемой нозологии. Каждый раздел построен по единому принципу и отличается наличием дополнительных подразделов, специфичных для каждого заболевания. Каждый раздел содержит фенотипические характеристики общей когорты пациентов, получавших биологические препараты и фенотипических кластеров, полученных в результате агломеративной кластеризации. Далее следует оценка ответа по каждому биологическому препарату с определением особенностей ответа в когортах идентифицированных фенотипов. При этом описаны и проиллюстрированы прогностические модели и независимые предикторы достижения ответа в определенные сроки терапии.

В главе «Заключение» автор проводит детальный анализ и обсуждение полученных результатов, имеющих как научное, так и практическое применение; с точки зрения предложения готовых врачебных решений и перспектив дальнейших научных изысканий, проводя некоторые сопоставления с научными публикациями полученных результатов с данными других научных коллективов.

Работа завершается выводами и практическими рекомендациями, которые логично вытекают из представленного материала и отвечают на вопросы, поставленные в задачах исследования. Названия всех глав отражают их содержание. Достоверность данных, правильность их обработки и интерпретация не вызывают сомнений.

Выводы, научная новизна и практическая значимость диссертации отвечают цели и задачам исследования. Основные положения и выводы хорошо аргументированы.

Соответствие автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание, основные положения и выводы диссертационной работы Фоминой Дарьи Сергеевны.

Замечания по содержанию и оформлению диссертационной работе

По диссертационной работе Фоминой Дарьи Сергеевны принципиальных замечаний не обнаружено, кроме незначительных опечаток. Отдельно хотелось бы отметить хорошую иллюстративную наполненность работы.

При прочтении диссертации к автору возникли следующие вопросы.

1. В сформированных Вами кластерах пациентов с бронхиальной астмой не указывается такой критерий, как уровень эозинофилов, в то время как это один из основных критериев сегодня для определения эндотипа и назначения ГИБТ больным с тБА. Как Вы можете это объяснить?

2. Могли бы Вы дать информацию по основным неблагоприятным событиям, отмеченных у пациентов с аллергическими заболеваниями на различных ГИБП? Насколько они влияют на дальнейшую тактику ведения этих пациентов?

Как часто в лечении тяжелых аллергических заболеваний Вам приходится применять «переключение» между разными ГИБП или использовать их комбинации?

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, профессор, профессор кафедры

госпитальной терапии лечебного факультета

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

(3.1.18. Внутренние болезни)



Кароли Нина Анатольевна

21.05.2025г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кароли Н.А. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ

им. В.И. Разумовского Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент

Липатова Татьяна Евгеньевна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России)

Адрес: 410012, Россия, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112.

Тел.: +7 (8452) 49-33-03. Сайт: <https://sgmu.ru/>

Электронная почта: meduniv@sgmu.ru