В диссертационный совет № 24.1.173.01
при Федеральном государственном
бюджетном научном учреждении
«Научно-исследовательский институт
Вакцин и Сывороток им. И.И. Мечникова»
(Россия 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5А)

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Радыгиной Татьяны Вячеславовны на тему: «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.1.21. Педиатрия

Расширение показаний к применению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в детской практике поставило перед клинической иммунологией и педиатрией задачу, которая до настоящего времени не имела системного решения: как до начала лечения определить, какой пациент получит от него устойчивый эффект, а у кого ответ будет отсутствовать или утрачен. Известно, что часть больных первично не отвечает на терапию ГИБП, а у половины пациентов эффект со временем снижается, что при высокой стоимости биологической терапии и риске прогрессирования заболевания приводит к неправильному выбору тактики лечения и экономически нецелесообразно. Диссертационное исследование Радыгиной Т.В., направленное на разработку прогностических критериев эффективности терапии ГИБП при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), псориазе (ПС) и рассеянном склерозе (РС) у детей, отвечает запросу персонализированной медицины и, бесспорно, актуально.

Работа выгодно отличается прежде всего методологической продуманностью и масштабом клинического материала. Под наблюдением находились 915 детей в возрасте от 3,5 до 18 лет, из них 486 пациентов с ВЗК (297 - с болезнью Крона, 189 - с язвенным колитом), 182 - с псориазом, 147 - с рассеянным склерозом; группу сравнения составили 100 здоровых детей. Пациенты с ВЗК получали блокаторы TNF (инфликсимаб или адалимумаб), с псориазом - адалимумаб, с рассеянным склерозом - интерферон β-1a; при этом оценка иммунологических показателей проводилась в чётко заданные контрольные точки: до начала терапии, после индукционного курса, на 52-й неделе и в период от 1 до 3 лет наблюдения. Такой дизайн с длительным наблюдением позволяет говорить не о разовом измерении, а о полноценном иммунологическом мониторинге. Методический арсенал исследования представляется исчерпывающим для поставленной цели: валидированные клинические индексы (PCDAI, PUCAI, PASI/BSA, EDSS), эндоскопические индексы SES-CD и USEIC, проточная цитометрия, мультиплексный, иммуноферментный анализы и экспресс-тесты для оценки остаточных концентраций ГИБП. Статистическая обработка полученных результатов с использованием современных программ включала ROC-анализ, регрессионный анализ и построение кривых выживаемости Каплан-Майера. Сочетание

этих подходов обеспечивает корректность как отбора прогностических маркеров, так и проверки их клинической применимости.

Научная новизна работы определяется тем, что впервые установлены количественные прогностические пороги соотношения Th17-лимфоцитов к регуляторным Т-клеткам (Treg), причём показано, что эти пороги не универсальны, а дифференцированы по нозологии, возрасту пациента (6-12 лет, старше 12 лет) и применяемому препарату. Принципиально важно, что автор не ограничивается констатацией ассоциаций, а показывает связь выявленных критериев с механизмом действия соответствующих ГИБП, что придаёт прогностической модели биологическую обоснованность. Показано также, что снижение абсолютного содержания регуляторных клеток (MDSCs и Treg) ниже определённых порогов - менее 213 кл/мкл при ВЗК, менее 145 кл/мкл при псориазе и менее 117 кл/мкл при рассеянном склерозе - прогнозирует неэффективность терапии, что открывает возможность выявления групп риска пациентов ещё до начала ГИБП.

Теоретическая значимость исследования состоит в углублении представлений о клеточных механизмах, определяющих ответ на биологическую терапию при иммунозависимых заболеваниях разного генеза. Полученные данные демонстрируют, что баланс эффекторных и регуляторных субпопуляций лимфоцитов, а также фармакокинетические параметры препаратов образуют единую систему факторов, определяющих клинический результат; при этом выживаемость терапии зависела от формы патологии, возраста, применяемого препарата, предшествующей биологической терапии, дополнительных иммунодепрессантов, величины отношения Th17/Treg и активности сукцинатдегидрогеназы в Treg. Такой многофакторный взгляд существенно улучшает понимание феномена первичной неэффективности и вторичной потери ответа на ГИБП в детском возрасте.

Особого внимания заслуживает практическая составляющая работы, связанная с терапевтическим лекарственным мониторингом (ТЛМ). Убедительно показано, что остаточные концентрации препаратов у пациентов, достигших ремиссии, чем у пациентов в обострении заболевания. Клинически значимы сведения об иммуногенности: антилекарственные антитела выявлены у 28% детей с ВЗК, получавших инфликсимаб, у 12,5% - на фоне адалимумаба и лишь у 3% пациентов с псориазом на фоне адалимумаба. Проактивный ТЛМ привёл к коррекции терапии у 54% пациентов на инфликсимабе и у 46% на адалимумабе, а изменение дозы или интервала введения позволило достичь ремиссии у 72 и 63% пациентов соответственно, что достоверно выше, чем у пациентов без мониторинга. Представляет несомненный практический интерес установленная зависимость целевых концентраций ГИБП от массы тела: детям с ВЗК и массой менее 40 кг требуются более высокие концентрации адалимумаба, чем детям с массой более 40 кг. Итогом практической части исследования является разработанный автором двухэтапный алгоритм иммунологического обследования для принятия клинического решения - до начала терапии и в период поддерживающего курса, который обеспечивает не менее 70% правильных прогнозов, что делает его реально применимым инструментом в повседневной работе врача. Результаты работы внедрены в клиническую практику отделений ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Морозовской детской городской клинической больницы, Республиканского клинического кожно-венерологического диспансера (Казань), Областной детской клинической больницы (Ростов-на-Дону), а также в учебный процесс Центральной государственной медицинской академии, что подтверждает их востребованность.

Достоверность результатов не вызывает сомнений: она обеспечена значительным объёмом репрезентативного клинического материала, применением современных лабораторных методов и корректным статистическим аппаратом.

Публикации по теме работы являются достаточными для докторской диссертации: результаты исследования представлены в 46 работах, включая 26 статей в рецензируемых изданиях из перечня ВАК, 8 статей в журналах, индексируемых в Scopus, и 2 публикации в изданиях Web of Science/Scopus. Полученный патент на изобретение №2302635 подтверждает не только научную, но и практическую защищённость разработанных подходов.

Автореферат логично структурирован и даёт полное представление о содержании диссертации: чётко сформулированы цель и задачи, последовательно изложены материал и методы, результаты представлены с достаточной степенью детализации, а выводы строго соответствуют полученным данным. Используемые таблицы и иллюстративный материал облегчают восприятие количественных критериев и алгоритма.

Таким образом, диссертационная работа Радыгиной Татьяны Вячеславовны «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте» представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, в котором на основе большого клинического материала и современной методологии решена важная научная задача, имеющая существенное теоретическое и практическое значение для клинической иммунологии и педиатрии. Работа соответствует требованиям пунктов 9–14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор Радыгина Татьяна Вячеславовна заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) и 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения РФ
доктор медицинских наук, профессор

Иван Генрихович Козлов

11.09.2026

ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет),
г. Москва 119048, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2, тел: +7 (495) 609-14-00,
E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru, сайт: https://www.sechenov.ru/

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Конюшина Ю.В