

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Левиной Юлии Григорьевны на диссертацию Куличенко Дарьи Семеновны «Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией дупилумабом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

Актуальность исследования

Актуальность темы диссертационной работы Куличенко Дарьи Семеновны является высокой и сформулирована на основании анализа современных публикаций. Рост распространенности бронхиальной астмы (БА) во всем мире, включая Российскую Федерацию сопровождается существенными социально-экономическими проблемами, снижением качества жизни и высокой инвалидизацией населения. Хотя тяжёлая, неконтролируемая БА встречается менее чем у 5% пациентов, именно они требуют наибольших затрат на лечение — более половины всех расходов на заболевание в целом. Частые обострения, необходимость госпитализаций, использование системных глюкокортикоидов (сГК) и связанных с ними осложнений делают эту группу пациентов одной из самых трудных в лечении. Снижение числа обострений и повышение контроля над заболеванием — это не только медицинская, но и стратегическая задача здравоохранения.

Применение иммунобиологической терапии открыло новую эру в терапии пациентов с тяжелой БА, позволяя улучшать качество жизни пациентов, снижать количество обострений, необходимость применения сГК и минимизировать риски осложнений стероидной терапии. Однако остается открытым вопрос о длительности такой терапии: клинические наблюдения показывают, что после прекращения лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у части пациентов отмечается ухудшение контроля БА.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — единственный метод лечения аллергических заболеваний, способный воздействовать на патогенез болезни и обеспечивать длительный терапевтический эффект даже после окончания курса. Атопический фенотип БА преобладает среди пациентов с тяжёлыми формами. Проблема проведения АСИТ у данной категории пациентов заключается в том, что

достижение стабильного контроля тяжелой БА представляет сложность, а неконтролируемая БА является противопоказанием для проведения АСИТ.

С помощью применения моноклональных антител, в частности дупилумаба, возможно достижение стабильного контроля у пациентов с тяжелой БА, создавая предпосылки для безопасного проведения АСИТ. Однако данных о совместном применении этих терапий пока немного, а имеющиеся публикации в основном касаются комбинации омализумаба и АСИТ при аллергическом рините.

Разработка и апробация протокола проведения АСИТ у пациентов с тяжелой БА способствует расширению возможностей современной терапии, повышению ее эффективности. Таким образом, диссертационная работа Куличенко Д.С. направлена на решение актуальных проблем современной иммунологии и медицины.

Соответствие темы диссертационной работы паспорту научной специальности

Тема диссертационной работы полностью соответствует паспорту научной специальности «3.2.7. Иммунология» (области исследований: № 5 Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний, № 6 Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов, № 7 Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий).

Основные результаты диссертационной работы

Автором подробно изучен международный опыт применения АСИТ у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением БА, а также определены оптимальные сроки наступления клинического эффекта ГИБП у данной категории пациентов. На основании выявленных закономерностей автором был разработан протокол сочетанного применения дупилумаба и АСИТ с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов по ускоренной схеме для пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой БА.

Предложенный протокол направлен на оптимизацию терапии пациентов, сенсibilизированных к респираторным аллергенам, и представляет собой инновационный подход, сочетающий таргетное воздействие дупилумаба на ключевые

механизмы аллергического воспаления с болезнью-модифицирующим эффектом АСИТ. Согласно данным диссертационной работы такая комбинация способствует повышению эффективности лечения, снижению частоты обострений, улучшению качества жизни пациентов, а также может способствовать уменьшению объёма базисной терапии и сокращению сроков лечению ГИБП.

В протоколе детально изложены этапы достижения контроля БА, методы оценки эффективности терапии, перечень необходимых диагностических мероприятий и ограничения к проведению АСИТ, включая критерии оценки риска возможных осложнений.

В диссертационную работу, для валидации разработанного протокола, включены 60 взрослых пациентов с тяжёлой БА и клинически значимой сенсibilизацией к респираторным аллергенам. Все участники были распределены на три группы по 20 человек: СТ+АСИТ+ДУПИ — стандартная терапия в сочетании с АСИТ и дупилумабом; СТ+АСИТ — стандартная терапия с АСИТ; СТ — только стандартная терапия. Такой дизайн позволил оценить эффективность каждого лечебного подхода и сравнить результаты при их комбинированном применении.

Результаты исследования подтвердили гипотезу о возможности быстрого достижения контроля симптомов у пациентов с тяжёлой БА при проведении предварительного 12-недельного курса дупилумаба, а также о снижении риска нежелательных явлений при выполнении ускоренного курса АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов на фоне терапии дупилумабом.

Согласно результатам диссертационной работы сочетанная терапия дупилумабом и АСИТ позволила достичь контроля сопутствующих аллергических заболеваний, включая аллергический ринит, атопический дерматит и полипозный риносинусит, что дополнительно улучшило качество жизни пациентов.

Отмечено также, что дупилумаб повышает переносимость ускоренного курса АСИТ. У пациентов, получавших дупилумаб, не наблюдалось местных или системных реакций, а достигнутая максимальная переносимая доза составила 1000 PNU, тогда как в группе СТ+АСИТ регистрировались системные реакции, ухудшение контроля астмы и средняя максимальная переносимая доза составила 717 PNU.

Таким образом, из работы видно, что сочетанное применение дупилумаба и АСИТ на фоне стандартного лечения обеспечивает стойкий контроль симптомов

бронхиальной астмы и сопутствующих заболеваний, улучшает показатели функции внешнего дыхания, повышает качество жизни пациентов и способствует сокращению сроков терапии.

Достоверность полученных результатов

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне на сертифицированном оборудовании с применением современных методов исследования, адекватных поставленным цели и задачам.

Все исследования грамотно спланированы, полученные данные проанализированы с помощью адекватных статистических методов и достоверны.

Научная новизна диссертационной работы

Впервые исследованы особенности ускоренной АСИТ с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов у данной категории пациентов.

Настоящее исследование обладает несомненной научной ценностью, так как в работе впервые предложена концепция, согласно которой дупилумаб, блокируя сигнальные пути цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 посредством связывания с общей α -субъединицей их рецепторных комплексов (IL-4R α), препятствует развитию воспалительных реакций второго типа, формируя условия для становления иммунной толерантности при проведении АСИТ. Данный эффект способствует повышению безопасности и эффективности АСИТ.

Впервые установлено, что использование дупилумаба позволяет значительно снизить риск системных реакций у пациентов с тяжелой БА в ходе АСИТ.

Впервые выявлено, что проведение 4-месячного курса комбинированной терапии дупилумабом и АСИТ обеспечивает достижение стойкого контроля заболевания, сохраняющегося не менее 36 недель после завершения лечения, а также способствует улучшению течения сопутствующих заболеваний: аллергического ринита, атопического дерматита и полипозного риносинусита.

Таким образом, новизна работы заключается в разработке нового метода лечения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, а именно в создании дизайна проведения АСИТ у пациентов с тяжелой БА на фоне проведения иммунобиологической терапии

препаратом дупилумаб с особым акцентом на изучение безопасности и эффективности данного лечения, и в проведении самого исследования.

Теоретическая значимость диссертационной работы

Теоретическая ценность диссертационной работы заключается в расширении представлений о механизмах иммунопатогенеза тяжёлой БА и возможностях иммунобиологической терапии, патогенетически направленного воздействия. Разработана новая научная концепция о том, что таргетная блокировка передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 предотвращает последующее Т2-воспаление и создает благоприятные условия для индукции иммунной толерантности в ходе проведения аллерген-специфической иммунотерапии, таким образом, потенциально оказывает влияние на патогенез атопических заболеваний, повышая безопасность и эффективность этиотропного лечения. Работа демонстрирует, что воздействие на ключевые звенья Т2-воспаления с помощью дупилумаба не только позволяет достичь контроль БА, но и создаёт предпосылки для безопасного проведения АСИТ у пациентов, у которых ранее проведение данного метода лечения было противопоказано из-за невозможности достичь стабильного контроля заболевания. Полученные результаты способствуют углублению понимания иммунных механизмов воспаления и роли генно-инженерных биологических препаратов в модуляции иммунного ответа. В работе автор продемонстрировал важность достижения стабильного контроля бронхиальной астмы для повышения переносимости и эффективности АСИТ. Научные выводы исследования формируют основу для дальнейшей разработки комбинированных схем лечения и персонализированных подходов к терапии аллергических заболеваний.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Практическая значимость исследования заключается в создании и внедрении протокола комбинированной терапии дупилумабом и АСИТ ускоренным методом с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов для пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой БА в клиническую практику. Протокол включает этап предварительного достижения стабильного контроля с применением дупилумаба и последующее проведение АСИТ, что обеспечивает безопасность и эффективность терапии.

Впервые продемонстрирована возможность успешного применения АСИТ у пациентов с изначально неконтролируемым течением тяжелой БА.

Разработаны критерии показаний и противопоказаний к проведению АСИТ у пациентов с тяжёлой БА, а также алгоритмы оценки рисков и профилактики осложнений.

Важнейшим достижением следует считать, что определены факторы, способствующие развитию системных реакций при ускоренных схемах введения аллергенов, и разработан комплекс мер, направленных на повышение безопасности лечения.

С практической точки зрения, наиболее весомым результатом является, что предложенная концепция сочетания АСИТ и биологической терапии внедрена в практику отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России и показала высокую клиническую эффективность у пациентов, резистентных к стандартной терапии. Реализация данной стратегии способствует снижению частоты обострений и госпитализаций, уменьшению потребности в сГК и улучшению качества жизни пациентов.

Полученные результаты могут быть использованы при обновлении федеральных клинических рекомендаций по лечению бронхиальной астмы, при формировании индивидуальных схем терапии, а также в образовательных и клинических программах для специалистов в области аллергологии и клинической иммунологии.

Таким образом, полученные автором результаты формируют прочный научный задел для продолжения исследований и применения данного протокола при лечении большего количества пациентов для оценки безопасности и эффективности повторных курсов АСИТ на фоне терапии дупилумабом, а также возможности рассматривать иные моноклональные антитела. Представленная работа заслуживает высокой оценки, а её выводы являются обоснованной рекомендацией для внедрения разработанного протокола врачами аллергологами-иммунологами в лечении пациентов страдающих среднетяжелой и тяжелой БА.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле на 115 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов,

результатов, обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений, приложения и списка литературы, включающего 114 источников, из которых 30 отечественных и 84 зарубежных. Диссертация содержит 7 рисунков и 10 таблиц.

Введение посвящено аргументации актуальности темы, сформированы цель и задачи научного исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту. Все разделы написаны ёмко и направлены на достижение цели исследования.

В первой главе «Обзор литературы» проведен аналитический обзор современной литературы, посвященной тяжёлой атопической БА и проблемам лечения данного заболевания. При анализе современных научных данных автором рассмотрены актуальные проблемы терапии, особенности иммунопатогенеза заболевания с акцентом на T2-воспаление, представлены современные подходы к использованию ГИБП, применяющихся при БА и сопутствующих заболеваниях. Автор подробно изложил принципы и механизмы АСИТ, её эффективность и ограничения при тяжёлом течении заболевания. Особое внимание уделено перспективам сочетанного применения ГИБП и АСИТ, что представляет собой актуальное и малоизученное направление в терапии аллергических заболеваний. Обзор отличается полнотой, логичностью и хорошим владением автором современными источниками информации, включая данные международных клинических исследований, что свидетельствует о глубоком понимании темы и обосновывает выбор направления диссертационного исследования. Полнота изложения материала подтверждает знание диссертантом современных научных данных по изучаемой проблематике.

В главе «Материалы и методы» четко сформулированы критерии включения и невключения пациентов в исследование. Разработан дизайн исследования, подробно описаны методы исследования: клинического обследования, аллергологического и иммунологического обследования. Обращает на себя внимание тщательная разработка протокола проведения сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов по ускоренной схеме у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой БА. Использованные методы статистического анализа адекватны и позволили получить достоверные результаты.

В главе «Результаты» содержатся результаты собственных исследований по отдельным направлениям работы. Каждый раздел достаточно иллюстрирован таблицами

и рисунками, что упрощает восприятие и подчёркивает основные моменты. «Результаты исследований» изложены подробно, единым планом, последовательно и логично. Автор приводит сравнительные результаты трёх групп пациентов, получавших различные схемы лечения согласно дизайну исследования. Проведен последовательный анализ безопасности и эффективности лечения, включая показатели контроля симптомов, функцию внешнего дыхания, уровень эозинофилов и частоту обострений. Результаты обоснованы статистически значимыми различиями между группами, отражающими эффективность выбранной стратегии.

В разделе «Обсуждение» проводится анализ и сопоставление полученных автором результатов с имеющимися в мировой научной литературе данными. Обсуждение полученных результатов дает полное представление о трактовке происходящих процессов по сравнению с ранее опубликованными исследованиями. Явно заметен авторский вклад в анализируемые положения.

Выводы полностью обоснованы результатами исследования и четко сформулированы. Рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Основные результаты диссертации опубликованы в 9 печатных работах, в том числе в 6 статьях в рецензируемых периодических научных изданиях, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и доктора наук, опубликовано 3 публикации в сборниках материалов конференций. Материалы диссертации доложены на российских и международных конгрессах и конференциях.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.


Заключение

Диссертационная работа Куличенко Дарьи Семеновны «Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией дупилумабом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных задач, имеющих существенное значение для иммунологии: доказано, что таргетное блокирование передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 предотвращает последующее T2-

воспаления и создает благоприятные условия для индукции иммунной толерантности в ходе проведения аллерген-специфической иммунотерапии; доказан синергизм действия иммунобиологической и аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с atopической БА, что способствует снижению рисков развития нежелательных реакций в ходе проведения АСИТ.

Диссертационная работа Куличенко Д.С. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в ред. постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539, от 26.09.2022 г. №1690, 26.01.2023 г. №101, 18.03.2023 г. №415, 26.10.2023 г. №1786, от 26.01.2023 г. №101, от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024 №1382), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

Официальный оппонент,
Доктор медицинских наук,
заведующая отделом клинической
иммунологии и аллергологии
Научно-исследовательского
института педиатрии и охраны здоровья детей
Научно-клинического центра №2 ФГБНУ
«РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

 Левина Юлия Григорьевна

Подпись доктора медицинских наук, Левиной Юлии Григорьевны заверяю

Ученый секретарь
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
доктор медицинских наук, доцент



Михайлова Анна Андреевна
«21» ноября 2025 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Адрес: 119991, Российская Федерация, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д.2. Тел.: 8 (499) 246 63 69, E-mail: nrcs@med.ru, сайт: <https://med.ru>