

## **Отзыв**

**официального оппонента, д.м.н., профессора Ненашевой Натальи Михайловны на диссертационную работу 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 темы исследования**

Диссертация Куличенко Д.С. «Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией дупилумабом у пациентов со средне-тяжёлой и тяжёлой бронхиальной астмой» посвящена проблеме оптимизации лечения тяжёлых форм бронхиальной астмы (БА). БА остаётся одной из наиболее значимых хронических болезней дыхательной системы, оказывая выраженное влияние не только на качество жизни пациентов, но и на социально-экономические показатели общества. Пациентов с тяжелой астмой в общей структуре болезни не очень много, не более 10%, однако лечение этих пациентов требует самых больших медицинских и экономических ресурсов, более половины всех расходов на заболевание в целом. Применение генноинженерной биологической терапии (ГИБТ) открыло новый этап в лечении тяжёлой БА. Иммунобиологическая терапия позволила достичь более стабильного контроля, уменьшить потребность в применении системных глюкокортикостероидов, а следовательно, снизить риск побочных эффектов от данных препаратов. Однако остаются открытыми вопросы о длительности такой терапии: клинические наблюдения показывают, что после прекращения лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у значительной части пациентов наблюдается ухудшение течения заболевания. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным патогенетическим методом лечения аллергических заболеваний, позволяющим уменьшить симптомы и снизить потребность в препаратах базисной и симптоматической терапии. Атопический фенотип БА преобладает среди пациентов с тяжёлыми формами, но проведение АСИТ у таких пациентов

осложнено, добиться стабильного контроля БА у этих пациентов сложно, а неконтролируемая БА является противопоказанием для проведения АСИТ. ГИБП, в частности, дупилумаб, позволяет стабилизировать течение тяжелой БА, создавая предпосылки для безопасного проведения АСИТ. Однако данных о совместном применении этих видов терапии пока немного, а имеющиеся публикации в основном касаются комбинации омализумаба и АСИТ при аллергическом рините.

Таким образом, диссертационная работа Куличенко Д.С. направленная на решение актуальных проблем современной иммунологии и респираторной медицины, таких как изучение безопасности и эффективности сочетания АСИТ с терапией дупилумабом у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и позволяет расширить возможности современной терапии тяжелой астмы

### **Соответствие темы диссертационной работы научной специальности**

Тема диссертации Куличенко Дарья Семеновны полностью соответствует 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).

### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

Результаты диссертационного исследования Куличенко Дарья Семеновны обладают высокой степенью достоверности, что подтверждается репрезентативной выборкой, применением методологических подходов, соответствующих поставленным задачам, а также корректным проведением статистической обработки полученных данных.

Автором диссертационной работы на первом этапе исследования был выполнен анализ клинического опыта применения АСИТ у пациентов, страдающих средне-

тяжелой и тяжёлой БА, а также определены оптимальные сроки формирования клинического ответа на иммунобиологическую терапию у данной категории пациентов. Полученные результаты позволили разработать протокол комбинированного лечения дупилумабом и АСИТ с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов по ускоренной схеме.

Создание данного протокола направлено на повышение эффективности терапии пациентов со средне-тяжелым и тяжёлым течением БА, сенсibilизированных к респираторным аллергенам. Объединение дупилумаба, модулирующего ключевые механизмы аллергического воспаления, и АСИТ, обладающей доказанным болезнь-модифицирующим эффектом, представляет собой перспективный терапевтический подход. Он позволяет улучшить контроль заболевания, снизить частоту обострений, повысить качество жизни пациентов, а также уменьшить потребность в базисной терапии и продолжительность курса иммунобиологической терапии.

В протоколе подробно изложены последовательность этапов достижения контроля бронхиальной астмы, диагностический алгоритм, оценочные критерии безопасности и эффективности, а также перечень ограничений и факторов риска осложнений при проведении АСИТ.

Для оценки безопасности и эффективности предложенной схемы проведено клиническое исследование с участием 60 взрослых пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой и подтверждённой сенсibilизацией к респираторным аллергенам. Все пациенты были разделены на три группы по 20 человек в каждой, пациенты из первой группы получали лечение стандартной терапии в сочетании с АСИТ и дупилумабом, пациентам из второй группы была проведена АСИТ на фоне стандартной терапии, пациенты из третьей группы получали лечение стандартной терапии в соответствии со ступенями GINA.

Такой дизайн позволил объективно сравнить результаты стандартного, комбинированного и тройного лечения.

Установлено, что предварительный курс дупилумаба продолжительностью 12 недель способствует быстрому достижению контроля симптомов БА и снижает риск нежелательных реакций в процессе проведения ускоренной АСИТ.

Через 12 недель терапии отмечено значимое улучшение контроля заболевания, так в группе сочетанного лечения балл по АСQ-6 снизился, а показатель ОФВ1 вырос. Через 52 недели после прекращения приёма дупилумаба контроль заболевания сохранялся (показатели функции внешнего дыхания сохранялись на высоком уровне).

В работе автор показал, что помимо основного эффекта, комбинированное лечение способствовало улучшению контроля сопутствующих заболеваний: аллергического ринита, атопического дерматита и полипозного риносинусита.

В ходе исследования в группе пациентов, получавших дупилумаб, не наблюдалось местных и системных реакций на введение аллергенов, а достигнутая максимально переносимая доза составила 1000 PNU. В группе СТ+АСИТ фиксировались системные реакции, ухудшение контроля заболевания и средняя переносимая доза составила 717 PNU.

Таким образом, применение сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ на фоне стандартного лечения обеспечивает более выраженный и длительный контроль симптомов, улучшает функцию внешнего дыхания, повышает переносимость АСИТ и качество жизни пациентов, сокращая сроки достижения ремиссии.

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

Диссертационная работа Куличенко Д.С. представляет собой завершённое комплексное научное исследование. Методологический подход, выбранный автором для решения поставленных задач, может быть признан адекватным и рациональным. Результаты исследования наглядно представлены в виде таблиц и графиков. Выводы, положения, выносимые на защиту, а также практические рекомендации автора соответствуют заявленной цели и задачам исследования и

основаны на достаточном объеме выборки, что обеспечивает их научную обоснованность. Статистическая обработка проведена автором самостоятельно при помощи пакета статистических программ Graphpad prism 9.0.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

Научная новизна данной работы заключается в доказательстве того, что дупилумаб, блокируя сигнальные пути ИЛ-4/ИЛ-13 через связывание с общей  $\alpha$ -субъединицей рецептора ИЛ-4 (IL-4R $\alpha$ ), предотвращает действие цитокинов и хемокинов, участвующих в развитии Т2-воспаления, тем самым позволяет достичь контроля БА и способствует созданию благоприятных условий для проведения АСИТ, повышает эффективность лечения. Автором впервые предложена концепция применения АСИТ у пациентов с тяжёлой БА. В диссертации впервые показано, что применение дупилумаба повышает безопасность проведения курса АСИТ у пациентов с тяжёлой астмой.

Впервые установлено, что четырёхмесячный курс сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ обеспечивает стойкий контроль заболевания, сохраняющийся не менее 36 недель после окончания лечения, а также способствует улучшению течения сопутствующих аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит, атопический дерматит и полипозный риносинусит.

Теоретическая ценность исследования заключается в расширении представлений о механизмах иммунопатогенеза тяжёлой бронхиальной астмы и возможностях патогенетически направленной терапии. Предложенный подход позволил достичь контроля над БА в короткие сроки, сохранить его в течение 52 недель, провести курс АСИТ у пациентов с тяжелой БА, без развития нежелательных явлений, а также повысило уровень качества их жизни.

Полученные данные расширяют представление о возможностях модуляции иммунного ответа при помощи генно-инженерных биологических препаратов, а также о роли предварительной иммунологической стабилизации в повышении переносимости и эффективности АСИТ. Таким образом, результаты исследования формируют теоретическую основу для комбинированной терапии ГИБП и АСИТ,

персонализированного подхода в лечении аллергических заболеваний, а также могут служить базой для дальнейших клинических и фундаментальных исследований в области иммуномодуляции и патогенеза Т2-зависимых заболеваний.

Практическая ценность исследования заключается в расширении возможностей терапии тяжелой аллергической БА. Предложенный авторами протокол предусматривает предварительное достижение контроля БА с помощью дупилумаба и последующее проведение АСИТ, что обеспечивает безопасность, хорошую переносимость терапии и эффективность. Использование данного метода лечения способствует снижению частоты обострений и госпитализаций, уменьшению потребности в системных стероидах и улучшению качества жизни пациентов. Разработанный протокол уже используется в практике врачей отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России и показал высокую эффективность у пациентов, резистентных к стандартной терапии.

Благодаря разработанным критериям для определения показаний и противопоказаний к проведению АСИТ, а также системы оценки рисков осложнений удалось повысить безопасность и эффективность проведенного лечения.

Определены ключевые факторы, способствующие развитию системных реакций при ускоренных схемах введения аллергенов, и предложенные практические меры по их предупреждению способствуют повышению безопасности проведения АСИТ у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением БА.

Результаты исследования могут быть использованы при обновлении федеральных клинических рекомендаций, разработке индивидуальных схем терапии, а также в учебных и методических программах для врачей-аллергологов и клинических иммунологов.

## Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация Куличенко Д.С. «Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией дупилумабом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой» изложена на 115 страницах текста и включает следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений и условных обозначений», «Список литературы» и «Приложение». Диссертация содержит 7 рисунков и 10 таблиц. Список литературы состоит из 114 источников, из них 30 русскоязычных и 84 иностранных.

В главе «Введение» автором обоснована актуальность выбранной темы, подчеркнута её значимость для фундаментальной и прикладной медицины. Поставлены цель и задачи исследования, которые охватывают широкий спектр вопросов, связанных с изучением особенностей проведения АСИТ у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением БА. Также представлены новизна и практическая значимость работы, основные положения выносимые на защиту. В разделе «Обзор литературы» представлены основные сведения о патогенезе БА, механизмам АСИТ и действию моноклональных антител, зарегистрированных в настоящее время в России для лечения БА. Особое внимание уделено мировому опыту применения комбинированной терапии ГИБП и АСИТ у пациентов с аллергическими заболеваниями. Обзор выполнен глубоко и всесторонне, с привлечением отечественных и зарубежных источников.

В главе «Материалы и методы» описаны используемые методы обследования пациентов (клинические, функциональные и иммунологические), дизайн исследования, статистические методы, используемые автором при обработке результатов исследования.

Глава, посвящённая результатам, содержит подробное описание данных, полученных в ходе клинического исследования эффективности комбинированной терапии тяжёлой атопической бронхиальной астмы. Представлены сравнительные результаты данных пациентов трёх групп, получавших различные схемы лечения:

стандартная терапия, стандартная терапия в сочетании с АСИТ, и стандартная терапия в сочетании с АСИТ и дупилумабом. Проведен последовательный анализ клинической динамики, включая показатели контроля симптомов, функцию внешнего дыхания ОФВ1, уровень эозинофилов и частоту обострений, а также влияние проводимой терапии на сопутствующие аллергические заболевания. Результаты обоснованы статистически значимыми различиями между группами, отражающими эффективность выбранной стратегии.

Изложение результатов соискателем представлено последовательно и подробно, сопровождается таблицами и рисунками, которые облегчают восприятие информации. Автором был разработан протокол проведения АСИТ у пациентов со среднетяжелым и тяжёлым течением БА, что позволило впервые провести АСИТ у данной группы пациентов. Представлены сравнительные результаты трёх групп пациентов, получавших различные схемы лечения: стандартная терапия в сочетании с АСИТ, с дупилумабом и с их комбинацией. Проведен последовательный анализ клинической динамики, включая показатели контроля симптомов, функцию внешнего дыхания, уровень эозинофилов и частоты обострений. Результаты обоснованы статистически значимыми различиями между группами. Представлены основные критерии определения показаний к проведению АСИТ при тяжелой БА, а также предикторы нежелательных реакций.

В разделе «Обсуждение» автор всесторонне анализирует полученные данные, сравнивает их с результатами ранее проведённых исследований. Выводы четко сформулированы, аргументированы, соответствуют поставленным задачам и полностью их раскрывают. «Заключение» содержит обобщение результатов, выводы и практические рекомендации позволяющие проводить курсы АСИТ у пациентов с тяжёлым течением БА.

#### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

Основные результаты диссертации опубликованы в 9 печатных работах, в том числе в 6 статьях в рецензируемых научных журналах, которые включены в

перечень периодических научных изданий, рекомендованных для опубликования основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций, и в 3 публикациях в материалах конференций и конгрессов.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Содержание автореферата полностью отражает основные положения и выводы диссертационной работы.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

Вместе с тем, при ознакомлении с диссертацией возник ряд вопросов:

1. Чем определялся выбор именно дупилумаба в качестве ГИБП, а не омализумаба, учитывая аллергический фенотип ТБА?
2. Чем определялся выбор подкожной АСИТ, а не СЛИТ, как наиболее безопасной, особенно учитывая тяжелую БА?
3. Проводили ли Вы поддерживающую терапию аллергенами после курса ускоренной подкожной АСИТ?

Однако следует отметить, что данные вопросы не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

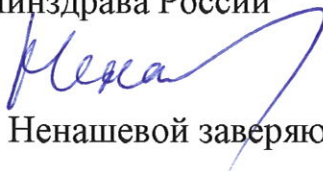
### **Заключение**

Диссертационная работа Куличенко Дарьи Семеновны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи – оптимизации терапии тяжелой аллергической бронхиальной астмы с помощью комбинированной генноинженерной биологической терапии дупилумабом и аллергенспецифической иммунотерапии, имеющей существенное значение для науки и практики.

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 (14.03.19 Клиническая иммунология,  
аллергология), профессор, заведующий кафедрой  
аллергологии и иммунологии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России



Ненашева Наталья Михайловна

Подпись профессора Н.М. Ненашевой заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России д.м.н., профессор



Чеботарева Татьяна Александровна



«21» ноября 2025 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Тел.: +7 (499) 252-21-04; e-mail: rmaro@rmaro.ru