

«УТВЕРЖДАЮ»

Исполняющий обязанности ректора
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Казанский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор
Абдулганиева Диана Ильдаровна



_____ 2025 г.

ОТЗЫВ

**о научно-практической значимости диссертационной работы
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 диссертационной работы

Диссертация Куличенко Д.С. «Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией дупилумабом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология», является актуальной и имеет высокую научно-практическую значимость, так как посвящена проблеме, касающейся терапии наиболее тяжелых форм заболевания.

Бронхиальная астма (БА) в настоящее время продолжает оставаться серьезной медико-социальной и экономической проблемой здравоохранения. Показано, что прямые и косвенные затраты, связанные с БА, зависят от уровня контроля заболевания, а также эффективности предупреждения обострений, которые нередко требуют госпитализации с применением системных глюкокортикостероидов (сГКС), обладающих выраженными побочными

эффектами. В связи с этим разработка и внедрение новых терапевтических технологий, направленных на снижение частоты обострений, тяжести течения БА и приводящих к достижению контроля заболевания, является важной задачей для клинической практики и позволяет оптимизировать расходы системы здравоохранения.

Следует отметить, что включение в стратегию терапии тяжелой БА генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило достичь определенных успехов в лечении заболевания: увеличилось число пациентов с контролируемым течением БА, что приводит к снижению риска обострений и необходимости использования сГКС. Однако в настоящее время отсутствуют рекомендации, определяющие оптимальную длительность терапии с применением моноклональных антител. В свою очередь, аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным патогенетически обоснованным методом лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний с доказанным болезнью-модифицирующим эффектом, способным обеспечивать длительную ремиссию после успешного завершения курса терапии. В то же время, у пациентов с тяжелой БА для проведения АСИТ существуют значимые ограничения, которые связаны со сложностью достижения контроля заболевания, в отсутствие которого проведение иммунотерапии аллергенами противопоказано. Решить эту проблему автором предлагается путем назначения ГИБТ с использованием препарата дупилумаб. Таким образом, предложенная стратегия достижения контроля БА за счет подавления T2-воспаления благодаря таргетной блокировке передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 коротким курсом и последующей инициацией курса АСИТ является весьма актуальной и перспективной. Реализация данного подхода проведения АСИТ у пациентов с тяжелой и средне-тяжелой БА в реальной клинической практике способна заложить основу для принципиально новых методов терапии, направленных на достижения контроля заболевания и, как следствие, повышение качества

жизни пациентов, страдающих БА, что свидетельствует об актуальности и значимости данной диссертационной работы.

Соответствие темы диссертации указанной специальности

Тема диссертации полностью соответствует 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

В диссертационной работе Куличенко Д.С. впервые разработан протокол проведения АСИТ для пациентов с тяжелой БА. Автором убедительно продемонстрированы преимущества иммунобиологической терапии с использованием препарата дупилумаб у пациентов с тяжелой БА, назначение которого позволяет достичь контроля не только БА, но и сопутствующих заболеваний, что создает оптимальные условия для последующего проведения курса АСИТ.

В исследование были включены 60 пациентов с БА, разделённые на три равные группы (по 20 человек в каждой). Первая группа согласно разработанному дизайну исследования получала стандартную терапию в сочетании с АСИТ и дупилумабом, вторая — стандартную терапию и АСИТ, а третья — стандартную терапию с добавлением дупилумаба. Таким образом, полученные результаты позволили провести сравнительную оценку различных вариантов терапии: сравнить эффективность каждого компонента терапии, а также оценить эффективность их комбинированного применения. Автором убедительно продемонстрировано, что назначение дупилумаба пациентам с атопической средне-тяжелой и тяжелой БА позволило быстро (в

течение 12 недель) достичь контроля над симптомами заболевания, улучшить функцию внешнего дыхания, что обеспечило условия для безопасной инициации и дальнейшего проведения курса АСИТ. Кроме того, применение в протоколе лечения пациентов со средне-тяжелой и тяжелой БА ГИБП дупилумаб позволило улучшить переносимость АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом: в группе пациентов, получавших дупилумаб, системных реакций в процессе проведения АСИТ не зарегистрировано, достигнута максимально переносимая доза 1000 PNU, в сравнении с группой СТ+АСИТ, где наблюдались системные реакции, ухудшение контроля БА, а максимально переносимая доза в среднем составила 717 PNU. При этом следует отметить, что введение высоких доз аллергена в ходе проведения АСИТ является неременным условием достижения болезнь-модифицирующего эффекта данного варианта лечения. Закономерно, что контроль над симптомами БА в группе пациентов, получавших сочетанную терапию дупилумабом и АСИТ, сохранялся даже после прекращения применения дупилумаба. Важно отметить, что применение сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ позволило достичь контроля не только БА, но и таких сопутствующих заболеваний, как аллергический ринит, атопический дерматит, а также полипозный риносинусит, что, несомненно, приводит к улучшению качества жизни пациентов. Кроме того полученные данные подтверждают, что сочетание АСИТ с таргетной терапией дупилумабом на фоне стандартного лечения приводит не только к контролю симптомов и улучшению показателей функции внешнего дыхания, но и снижению отдельных маркеров эозинофильного воспаления - количества эозинофилов и уровня общего IgE.

Таким образом, совокупность представленных данных свидетельствует о клинической значимости и практической направленности исследования, поскольку его результатом явилась разработка алгоритма ведения наиболее сложной категории пациентов с БА. Полученные результаты обосновывают

перспективность внедрения данного алгоритма в реальную клиническую практику.

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

В диссертационной работе впервые описана новая научная концепция о возможности использования ГИБП дупилумаб с целью таргетной блокировки передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13, приводящей к контролю T2-воспаления, что создает благоприятные условия для индукции иммунной толерантности в ходе проведения АСИТ, повышая её эффективность и безопасность.

Впервые предложена оригинальная научная гипотеза о синергизме действия иммунобиологической терапии препаратом дупилумаб и АСИТ у пациентов с тяжелой атопической БА.

Впервые показано, что терапия дупилумабом способствует уменьшению риска развития системных реакций во время проведения АСИТ у пациентов с тяжелой БА.

Впервые продемонстрировано, что кратковременное (4-месячное) сочетанное применение дупилумаба и АСИТ обеспечивает достижение устойчивого контроля заболевания, сохраняющегося не менее 36 недель после завершения терапии, а также способствует улучшению течения сопутствующих аллергических патологий (аллергического ринита, атопического дерматита, полипозного риносинусита). Полученные результаты обладают высокой степенью научной новизны и вносят существенный вклад в развитие современных представлений о терапии пациентов с тяжелой БА.

Исследование открывает перспективы для разработки новых схем лечения пациентов с тяжелой БА.

Теоретическая значимость диссертационной работы

Теоретическая значимость исследования заключается в углублении понимания иммунопатогенеза тяжелой бронхиальной астмы и в обосновании новых подходов к терапии на основе патогенетически направленного воздействия. Полученные данные подтверждают, что ингибирование ключевых звеньев Т2-воспаления посредством дупилумаба не только обеспечивает контроль симптомов, но и создаёт условия для безопасного проведения АСИТ, ранее противопоказанной при неконтролируемом течении заболевания.

Работа расширяет представления о возможностях модуляции иммунного ответа при помощи ГИБП и демонстрирует роль предварительной иммунологической стабилизации в повышении переносимости и эффективности АСИТ. Результаты исследования формируют теоретическую основу для разработки комбинированных схем терапии, персонализированных подходов к лечению аллергических заболеваний и дальнейших исследований в области Т2-зависимых воспалительных процессов.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Исследование представляет значительный научный и практический интерес благодаря разработке и апробации протокола комбинированной терапии дупилумабом и АСИТ с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов по ускоренной схеме у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой бронхиальной астмой. Протокол предусматривает предварительное достижение контроля БА благодаря назначению дупилумаба с последующим проведением АСИТ, что позволяет обеспечить безопасность и высокую клиническую эффективность терапии.

В диссертации впервые определены перспективы практического применения предложенной концепции лечения тяжелой БА - проведения

аллерген-специфической иммунотерапии с использованием иммунобиологической терапии.

В работе показано, что назначение дупилумаба пациентам со средне-тяжелой и тяжелой астмой позволило быстро (в течение 12 недель) достичь контроля БА и улучшить функцию внешнего дыхания. Контроль БА в группе сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ сохранялся даже после прекращения применения дупилумаба. При этом убедительно была продемонстрирована возможность не только эффективного, но и безопасного проведения АСИТ у пациентов с исходно неконтролируемым течением БА.

Кроме того, в диссертационном исследовании представлены основные критерии определения показаний к проведению АСИТ при тяжелой БА, практические рекомендации по выявлению клинически значимой сенсibilизации и предложения по дальнейшему совершенствованию подходов к оказанию медицинской помощи.

Полученные данные демонстрируют, что в группе пациентов, получавших дупилумаб, в ходе проведения АСИТ не было отмечено развития побочных реакций, что позволило успешно завершить курс лечения, согласно протоколу (в отличие от группы сравнения, где в силу развития системных реакций максимально переносимая доза лечебного аллергена была существенно ниже).

Полученные данные позволили определить факторы, ассоциированные с развитием системных реакций при АСИТ с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов по ускоренной схеме, и предложен комплекс профилактических мероприятий, направленных на повышение безопасности лечения.

Разработанная концепция сочетанного применения АСИТ и иммунобиологической терапии внедрена в клиническую практику отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России и показала высокую эффективность у пациентов с тяжёлым течением БА, резистентным к стандартной терапии. Внедрение предложенного подхода

позволяет снизить частоту обострений и госпитализаций, уменьшить потребность в системных ГКС и повысить качество жизни пациентов.

Автором разработан ряд практических рекомендаций: рекомендовано проведение АСИТ пациентам с тяжелой БА при наличии клинически значимой сенсibilизации и при условии достижения контроля над симптомами БА и его сохранения в процессе проведения АСИТ; для повышения безопасности АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой рекомендуется заблаговременное (не менее 12 недель) назначение иммунобиологического препарата (дупилумаба) с продолжением терапии в процессе проведения АСИТ; с целью минимизации рисков развития системных реакций не рекомендуется проведение АСИТ у пациентов с высокой частотой тяжелых обострений (2 и более за предшествующие 12 месяцев), потребовавших применения сГКС.

Ключевые выводы диссертационного исследования могут быть использованы при разработке Федеральных Клинических Рекомендаций по лечению БА, при формировании индивидуальных схем терапии, а также включены в образовательные программы и клинические протоколы для специалистов в области аллергологии и клинической иммунологии. Целесообразно продолжить настоящее исследование научным коллективам, приоритетным направлением которых является изучение патогенеза и лечения atopических заболеваний. В соответствии с положениями международных и национальных согласительных документов, достижение стабильного клинического результата и реализация полноценного болезнью-модифицирующего эффекта в рамках АСИТ предполагает проведение как минимум трёх последовательных курсов лечения. В связи с этим в перспективе является целесообразным апробирование данного протокола на более репрезентативной когорте пациентов для оценки эффективности и безопасности повторных курсов АСИТ на фоне терапии дупилумабом. Кроме того, возможно рассмотреть применение других иммунобиологических препаратов (омализумаб, тезепелумаб) в качестве модификаторов иммунного

ответа и контролеров БА в сочетании с АСИТ согласно разработанному протоколу.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Куличенко Д.С. изложена на 115 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список сокращений, список литературы и приложения. Диссертация проиллюстрирована 7 рисунками и содержит 10 таблиц. Библиография включает 114 источников, из которых 30 русскоязычных и 84 иностранных источников.

Во введении диссертационной работы представлено комплексное обоснование актуальности исследования, определены его цели и задачи, а также проведен детальный анализ современного состояния изучаемой проблемы. Автором четко сформулирована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, изложены использованные методологические подходы. Все представленные положения логически взаимосвязаны и полностью соответствуют предмету исследования.

Глава «Обзор литературы» содержит всесторонний анализ современных научных данных, касающихся тяжелой атопической БА. В ходе анализа научной литературы автором рассмотрены актуальные проблемы терапии, особенности иммунопатогенеза заболевания с акцентом на Т2-воспаление и роль ключевых маркеров, таких как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, IgE и эозинофилы, представлены современные подходы к использованию ГИБП, применяющихся при бронхиальной астме и сопутствующих аллергических заболеваниях, включая дупилумаб. Также подробно изложены принципы проведения и механизмы терапевтического эффекта АСИТ, её ограничения при тяжелом 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.

В разделе «Материалы и методы» дано подробное описание методов исследования: дизайн исследования и группы пациентов, методы общеклинического, аллергологического и иммунологического обследования. Особое внимание уделено разработке протокола проведения комбинированной терапии дупилумабом и АСИТ с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов по ускоренной схеме у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой бронхиальной астмой.

Глава «Результаты» содержит подробное описание данных, полученных в ходе клинической оценки эффективности комбинированной терапии тяжёлой атопической БА. Представлены сравнительные результаты трёх групп пациентов, получавших различные схемы лечения: стандартная терапия в сочетании с АСИТ и дупилумабом, стандартная терапия в сочетании с АСИТ и только стандартная терапия. Проведен последовательный анализ 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» приводится анализ и сопоставление полученных автором результатов с аналогичными данными других научных коллективов. Следствием подробного и аргументированного обсуждения результатов являются выводы, которые логично вытекают из изложенного материала и отвечают на вопросы, сформулированные в задачах исследования.

В заключении автор анализирует полученные результаты и объясняет фактические данные. Выводы обоснованы результатами исследований и четко сформулированы.

Материалы диссертации доложены на российских и международных конгрессах и конференциях. Основные результаты диссертационного исследования 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, а также в 3 тезисах, опубликованных в сборниках материалов конференций.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационного исследования: проведении анализа современной литературы по теме исследования, создании дизайна исследования, получении данных, анализе, интерпретации и статистической обработке результатов, а также в подготовке публикаций по основным материалам диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

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

1. Были ли среди пациентов, включенных в исследование, пациенты с сочетанным фенотипом БА: сочетание аллергического и неаллергического фенотипов Т2 эндотипа БА? Имелись ли различия в эффективности и безопасности АСИТ с применением ГИБП Дупилумаб у пациентов с сочетанным фенотипом заболевания в сравнении с пациентами с исключительно атопическим фенотипом БА?

2. Для оценки выраженности симптомов сопутствующего аллергического ринита и полипозного риносинусита Вами были использованы валидизированные опросники (TNSS, SNOT22). Чем обоснован был выбор для характеристики течения сопутствующего атопического дерматита опросников, оценивающих качество жизни пациентов? Почему не использовались

стандартные инструменты, такие как индекс SCORAD или IGA, а изучалось только влияние симптомов атопического дерматита на качество жизни?

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 воздействие на патогенез бронхиальной астмы путем блокирования сигнального пути ИЛ-4/ИЛ-13, подавляющее Т2-воспаление, делает возможным проведение АСИТ пациентам с тяжелой бронхиальной астмой; разработан и апробирован протокол проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой; показано, что применение дупилумаба позволяет минимизировать риски развития системных реакций в процессе проведения АСИТ ускоренным методом с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов при тяжелой бронхиальной астме, благоприятно влияет на течение коморбидной патологии, обеспечивает повышение качества жизни пациентов и синергично дополняет болезнь-модифицирующий эффект АСИТ; доказана перспективность сочетанного применения иммунобиологической и АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

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».

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на заседании кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (протокол № 11 от 05.11.2025г.).

Заведующий кафедрой
клинической иммунологии с
аллергологией ФГБОУ ВО
Казанский ГМУ Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор
(14.00.25 - Фармакология, клиническая
фармакология, Медицинские науки)

Скорородкина Олеся Валерьевна



« 10 » ноября 2025 г.

Подпись д.м.н. проф. Скорородкиной О.В. заверяю:
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО Казанский
ГМУ Минздрава России
профессор, доктор медицинских наук

Мустафин Ильшат Ганиевич

« 10 » ноября 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Почтовый адрес: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, Тел.: 8 (843) 236-06-52, E-mail: rector@kazangmu.ru, Веб-сайт: <https://kazangmu.ru>