

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального
государственного бюджетного учреждения

«Государственный научный центр

«Институт иммунологии»

Федерального медико-биологического агентства,

д.м.н., проф., академик РАН

М.Р. Хаитов

« 30 » _____ 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения

«Государственный научный центр «Институт иммунологии»

Федерального медико-биологического агентства

о диссертационной работе Куличенко Д.С.

**«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»

Диссертация «Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией дупилумабом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой» по специальности «3.2.7. Иммунология» выполнена на базе отделения бронхиальной астмы клиники Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России).

Соискатель Куличенко Дарья Семеновна, 06 апреля 1993 года рождения, в 2017 году окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), выдавшее диплом о высшем образовании по специальности «Лечебное дело». С 2017 по 2019 год обучалась в клинической ординатуре Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» по специальности «Аллергология и иммунология», в 2023 году окончила очную аспирантуру в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, с сентября 2023 г. работает врачом-аллергологом-иммунологом отделения бронхиальной астмы клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Научный руководитель: кандидат медицинских наук Павлова Ксения Сергеевна, врач-аллерголог-иммунолог, ведущий научный сотрудник отделения бронхиальной астмы клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Слушали:

1. Выступление Куличенко Д.С. об основных результатах диссертационной работы.
2. Выступление рецензента д.м.н. Елисютиной О.Г.
3. Выступление рецензента д.м.н. Латышевой Е.А.

По результатам рассмотрения диссертации принято следующее

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Актуальность исследования

Диссертация Куличенко Д.С. «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» посвящена проблеме, имеющей большое научное и научно-практическое значение.

Бронхиальная астма является серьезной медико-социальной проблемой, так как является одной из важных причин инвалидизации и смертности населения. Хотя к категории неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмы относится менее 5% от числа всех пациентов с бронхиальной астмой, именно на них приходится более 50% экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом. Тяжелые обострения требуют стационарного лечения, нередко с использованием реанимационных подразделений, а для лечения любого обострения применяются системные глюкокортикостероиды (сГКС), обладающие выраженными побочными действиями. В итоге терапия, приводящая к снижению количества обострений бронхиальной астмы, является мерой, сберегающей ресурсы здравоохранения и сокращающей количество дней нетрудоспособности.

Применение моноклональных антител открыло новую эру в терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, позволяя улучшать качество жизни пациентов, снижать количество обострений, необходимость применения сГКС и минимизировать риски осложнений стероидной терапии. При этом в настоящий момент не существует рекомендаций, определяющих продолжительность терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), а данные клинических исследований, оценивающих сохранение эффектов после отмены ГИБП разноречивы, но преимущественно свидетельствуют об ухудшении контроля на фоне отмены ГИБП. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) представляет собой патогенетический

метод лечения аллергических заболеваний с болезнью-модифицирующим эффектом, потенциально способным улучшить течение бронхиальной астмы, сохраняющим эффекты на долгие годы даже после прекращения введения аллергенов. Атопический фенотип является преобладающим среди пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, но проблема проведения АСИТ у данной категории пациентов заключается в том, что достижение контроля тяжелой бронхиальной астмы представляет сложность, а неконтролируемая бронхиальная астма является противопоказанием для АСИТ. Достижение контроля симптомов у этих пациентов возможно с помощью назначения ГИБП, при этом в литературе имеется ограниченное количество публикаций по сочетанному применению АСИТ и ГИБП, особенно у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Большинство проведенных исследований посвящено изучению сочетанного применения омализумаба и АСИТ, главным образом, при аллергическом рините.

Таким образом, изучение эффективности и безопасности проведения АСИТ в сочетании с иммунобиологической терапией дупилумабом у пациентов, страдающих тяжелой бронхиальной астмой, представляет собой актуальную тему, которая легла в основу данной работы.

Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности

Тема диссертации полностью соответствует специальности «3.2.7. Иммунология» (область 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.).

Степень разработанности темы исследования

Сочетанное применение моноклональных антител и АСИТ представляет собой одно из перспективных терапевтических направлений. В первую очередь, такие исследования проводились с применением омализумаба, и показали синергичность положительного влияния омализумаба и АСИТ на течение бронхиальной астмы. В мировой литературе существуют единичные публикации о сочетанном применении дупилумаба и АСИТ при лечении пациентов с аллергическим ринитом, но отсутствуют данные о применении данной схемы лечения у пациентов с бронхиальной астмой. Таким образом, на сегодняшний день в мировой литературе представлено ограниченное количество исследований, посвященных изучению сочетанного применения ГИБП и АСИТ, а также проведения АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Цель исследования

Разработать концепцию проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности проведения аллерген-специфической иммунотерапии водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой.
2. Провести сравнительную оценку клинико-функциональной эффективности различных схем терапии средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмы.
3. Проанализировать влияние сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом на течение коморбидной патологии (атопический дерматит, полипозный риносинусит, аллергический ринит) у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой.

4. Изучить влияние дупилумаба на переносимость АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.
5. Провести анализ факторов риска развития системных реакций у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой во время проведения АСИТ.

Положения выносимые на защиту

1. Таргетное воздействие на патогенез бронхиальной астмы путем блокировки сигнального пути ИЛ-4/ИЛ-13 моноклональным антителом дупилумаб, специфически связывающимся с ИЛ-4Ra-субъединицей, позволяет создать благоприятные условия для проведения аллерген-специфической иммунотерапии за счет подавления Т2- воспаления.
2. Факторами риска развития системных побочных реакций во время проведения АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой являются отсутствие контроля заболевания, недавнее перенесенное обострение и применение системных глюкокортикостероидов.
3. Лечение моноклональным антителом дупилумаб позволяет минимизировать риски развития системных реакций в процессе проведения АСИТ ускоренным методом с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, благоприятно влияет на течение коморбидной патологии, обеспечивает повышение качества жизни пациентов и синергично дополняет болезнь-модифицирующий эффект АСИТ.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Диссертационная работа Куличенко Д.С. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ, проводимых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Диссертационная работа была проведена в рамках Госзадания на тему «Разработка новых методов лечения различных форм иммунопатологии,

иммуноопосредованных профзаболеваний и их осложнений»; Шифр темы – «Имунопатология-16»; Код - 22.008.16.800

Тема диссертации утверждена на заседании секции № 3 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, протокол № 7 от 11.12.2019 г.

Основные результаты диссертационной работы

На первом этапе исследования автором был проанализирован опыт проведения АСИТ у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой астмой, а также оптимальные сроки реализации клинического эффекта иммунобиологической терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. С учетом выявленных закономерностей был разработан Протокол проведения сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом для пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой. Данный протокол разработан для оптимизации лечения пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, имеющих сенсibilизацию к респираторным аллергенам. Сочетание дупилумаба, биологического препарата, направленного на ключевые звенья аллергического воспаления, и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) водно-солевыми экстрактами аллергенов, обладающей болезнью-модифицирующим эффектом, представляет собой перспективный подход в терапии с целью повышения эффективности лечения, снижении частоты обострений, улучшения качества жизни пациентов и потенциального уменьшения объема базисной терапии и сокращения сроков иммунобиологической терапии.

В протоколе подробно описаны все этапы достижения контроля бронхиальной астмы, с оценочными средствами и необходимым рациональным объемом обследования, а также ограничения для проведения АСИТ, включая критерии оценки рисков вероятных осложнений.

С целью валидации протокола в исследование было включено 60 взрослых пациентов, страдающих тяжелой бронхиальной астмой, имеющих клинически значимую сенсibilизацию к респираторным аллергенам, в

последующем разделённых на три группы по 20 человек: первая группа получала стандартную терапию в сочетании с АСИТ и дупилумабом (СТ+АСИТ+ДУПИ), вторая - стандартную терапию с АСИТ (СТ+АСИТ), а третья - стандартную терапию (СТ). Дизайн данного исследования позволил сравнить эффективность каждого варианта терапии, а также оценить эффективность при их сочетанном применении.

В исследовании была подтверждена гипотеза о возможности быстрого достижения контроля симптомов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с помощью предварительного краткосрочного (в течение 12 недель) курса дупилумаба, а также подтверждена гипотеза о возможности снижения рисков развития нежелательных явлений в процессе проведения курса АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом на фоне продолжения лечения дупилумабом. Было показано, что назначение дупилумаба пациентам со средне-тяжелой и тяжелой астмой позволило быстро (в течение 12 недель) достичь контроля бронхиальной астмы (исходно АСQ-6 в среднем 3,19 [2,4; 4,2] балла); через 12 недель АСQ-6 составил 0,84 [0,2; 1,2] балла ($p=0,001$) для группы СТ+АСИТ+ДУПИ; 1,19 [0,2; 2,4] балла ($p=0,01$) для группы СТ+АСИТ и 1,51 [0,2; 2,4] балла ($p=0,001$) для группы СТ) и улучшить функцию внешнего дыхания (исходно ОФВ1 в среднем 57,5 [45,2; 67,8] % от д.в., через 12 недель 82,2 [74,5; 93,4]% от д.в. ($p=0,05$) для группы СТ+АСИТ+ДУПИ; 73,8 [66,7; 78,9]% от д.в. ($p=0,03$) для группы СТ+АСИТ и 69,9 [65,1; 75,6]% от д.в. ($p=0,21$) для группы СТ). Контроль симптомов бронхиальной астмы в группе сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ сохранялся даже после прекращения применения дупилумаба (АСQ-6 через 52 недели составил 0,29 [0; 0,6] балла для группы СТ+АСИТ+ДУПИ в сравнении с 1,59 [1,0; 2,4] балла для группы СТ+АСИТ ($p=0,003$) и 2,81 [1,4; 3,8] балла для группы СТ ($p=0,001$); ОФВ1 через 52 недели 81,2 [68,2; 96,5]% от д.в. для группы СТ+АСИТ+ДУПИ в сравнении с 73,9 [63,4; 82,3]% от д.в. для группы СТ+АСИТ ($p=0,03$) и 64,9 [55,6; 74,5]% от д.в. для группы СТ ($p=0,01$). Применение сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ позволило также

достичь контроля таких сопутствующих заболеваний, как аллергический ринит, атопический дерматит и полипозный риносинусит и улучшить качество жизни пациентов.

В ходе исследования было показано, что назначение дупилумаба улучшило переносимость АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой. Так, в группе пациентов, получавших дупилумаб, местных и 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 бронхиальной астмы, а максимально переносимая доза в среднем составила 717 PNU.

Полученные данные подтверждают, что сочетание АСИТ с таргетной терапией дупилумабом на фоне стандартного лечения приводит к достижению и сохранению контроля симптомов бронхиальной астмы и сопутствующей патологии, улучшению показателей функции внешнего дыхания, повышает качество жизни пациента и сокращает сроки лечения.

Исследование характеризуется клинической значимостью и практической направленностью, поскольку предлагает обоснованный алгоритм ведения сложной категории пациентов. Методика продемонстрировала хорошую переносимость, а терапевтический эффект сохранялся на протяжении наблюдения.

Результаты обосновывают целесообразность внедрения такого подхода в клиническую практику при лечении больных с тяжёлой формой бронхиальной астмы, потенциально позволяющего снизить затраты на долгосрочной перспективе.

Достоверность результатов диссертационной работы

Приведённые в диссертации данные получены с использованием современного оборудования, прошедшего своевременную поверку и

зарегистрированного в реестре средств измерения. Достоверность представленных результатов определяется достаточным для статистического анализа количеством наблюдений, четко сформулированными целью и задачами, использованием информативных методов исследования, адекватных поставленным задачам. В ходе работы были применены адекватные методы математической статистики. Установлено, что результаты диссертационной работы являются достоверными.

Научная новизна работы

Впервые предложена концепция проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Впервые изучены особенности проведения аллерген-специфической иммунотерапии водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Впервые разработана новая идея о том, что дупилумаб, блокируя пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 за счет связывания с ИЛ-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13, предотвращает последующие действия этих и других цитокинов и хемокинов, принимающих участие в реализации воспаления второго типа, создает благоприятные условия для индукции иммунной толерантности в ходе проведения аллерген-специфической иммунотерапии, таким образом, потенциально оказывает влияние на патогенез атопических заболеваний, повышая эффективность и безопасность этиотропного лечения.

Впервые показано, что применение дупилумаба позволяет минимизировать риски развития системных реакций у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в процессе проведения АСИТ.

Впервые показано, что проведение кратковременного (4-х месячного) курса дупилумаба в сочетании с АСИТ приводит к достижению контроля и продолжительному (не менее 36 недель) сохранению его у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой даже после завершения терапии, что также

сопровождается улучшением течения таких сопутствующих заболеваний, как аллергический ринит, атопический дерматит и полипозный риносинусит.

Теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит во вкладе в трактовку иммунопатогенеза тяжелой бронхиальной астмой и обосновании новых терапевтических подходов с позиций патогенетически направленного воздействия. Работа демонстрирует, что блокада ключевых звеньев T2-воспаления с помощью дупилумаба приводит не только к достижению контроля симптомов, но и к созданию условий для проведения АСИТ, традиционно противопоказанной при тяжелых, неконтролируемых формах заболевания. Полученные данные расширяют представление о возможностях модуляции иммунного ответа при помощи генно-инженерных иммунобиологических препаратов, а также о роли предварительной иммунологической стабилизации в повышении переносимости и эффективности АСИТ. Таким образом, результаты исследования формируют теоретическую основу для комбинированной терапии и персонализированного подхода в лечении аллергических заболеваний, а также могут служить базой для дальнейших клинических и фундаментальных исследований в области иммуномодуляции и T2-зависимых воспалительных заболеваний.

Научно-практическая значимость работы

Научно-практическая значимость данной работы заключается в том, что был разработан и валидизирован протокол проведения сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом для пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, включающий предварительную стабилизацию состояния с помощью дупилумаба и последующее проведение АСИТ.

Впервые показана возможность безопасного и эффективного проведения АСИТ у пациентов с исходно неконтролируемым течением бронхиальной астмы.

Впервые разработаны критерии для определения показаний к проведению АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, а также критерии оценки рисков осложнений в ходе проведения АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Определены факторы риска развития тяжелых реакций во время проведения АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом для пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и разработан комплекс мероприятий, повышающих безопасность АСИТ.

Предложенная концепция проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой практикуется в клинической практике отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России при ведении сложных пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, устойчивой к стандартной терапии. Разработанный подход позволяет повысить эффективность лечения, сократить частоту обострений и госпитализаций, снизить потребность в системных глюкокортикостероидах и улучшить качество жизни пациентов.

Предложенная концепция проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, основанная на результатах работы, может быть включена в федеральные клинические рекомендации по лечению бронхиальной астмы, а также учтена при выборе индивидуальных схем терапии, включена в программы клинических протоколов и обучающих курсов для специалистов в области аллергологии и клинической иммунологии.

Практические рекомендации

1. Рекомендуется проведение АСИТ пациентам с тяжелой бронхиальной астмой при наличии клинически значимой сенсibilизации и при условии достижения контроля симптомов бронхиальной астмы и его сохранения в процессе проведения АСИТ.

2. 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

3. 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 системных глюкокортикостероидов.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты включены в материалы лекций для врачей-аллергологов-иммунологов на кафедре клинической иммунологии и аллергологии, кафедре иммунопатологии и иммунодиагностики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской техники и медицинских технологий ФМБА России». Разработанные протоколы проведения АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом причинно-значимыми аллергенами у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на фоне проведения иммунобиологической терапии дупилумабом внедрены в работу отделения «Бронхиальной астмы» клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В соответствии с положениями международных и национальных согласительных документов, достижение стабильного клинического результата и реализация полноценного болезнь-модифицирующего эффекта в рамках АСИТ предполагает проведение как минимум трёх последовательных курсов лечения. В перспективе является целесообразным применение данного протокола на более репрезентативной когорте пациентов для оценки эффективности и безопасности повторных курсов АСИТ на фоне терапии дупилумабом.

Также представляется интересным оценить возможность применения других иммунобиологических препаратов (омализумаб, тезепелумаб) в

качестве модификаторов иммунного ответа в сочетании с АСИТ согласно разработанному протоколу.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По основным материалам диссертационной работы опубликовано 6 печатных работ 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.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Павлова, К. С. Вариабельность ответа на стандартную фармакотерапию у пациентов с бронхиальной астмой / К. С. Павлова, Д. С. Мдинарадзе, О. М. Курбачева. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2019. – № 2. – С. 20–25. – DOI: 10.36691/RAJ.2019.2.42283.

2. Павлова, К.С. Сохранение приверженности к терапии как гарантия эффективности СЛИТ / К. С. Павлова, Д.С. Мдинарадзе. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2020. – № 2. – С. 61–66.

3. Куличенко, Д. С. Персонализированная таргетная терапия атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения в России / Д. С. Куличенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева, Н. И. Ильина. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2022. – № 4. – С. 15–23. – DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-15-23.

4. Павлова, К. С. Омализумаб в лечении сезонных обострений тяжёлого аллергического ринита / К. С. Павлова, Д. С. Куличенко, О. М. Курбачева. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 164–174. – DOI: 10.36691/RJA1539.

5. Куличенко, Д. С. Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией у пациентов, страдающих

среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой / Д. С. Куличенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева, Н. И. Ильина. – Текст : непосредственный // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4, № 8. – С. 13–23. – DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00326.

6. Куличенко, Д. С. Возможности отечественного биосимиляра омализумаба в достижении контроля у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой: краткое сообщение / Д. С. Куличенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева, Н. И. Ильина. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 5–16. – DOI: 10.36691/RJA16916.

Публикации в материалах научных конгрессов и конференций:

1. ANTI-IL-5 treatment of asthma and chronic sinusitis with nasal polyps patients as a feasibility to achieve control in both conditions / K. Pavlova, D. Mdinardze, M. Dyneva [et al.]. – Text : electronic // Allergy. – 2019. – Vol. 74. – P. 367–368.

2. The variability of response to the standard pharmacotherapy in asthma patients. Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Digital Congress, 06–08 June 2020 / K. Pavlova, D. Mdinardze, O. Kurbacheva, N. Ilyna. – Text : electronic // Allergy. – 2020. – Vol. 75 (S109). – P. 1102.

3. Куличенко, Д. С. Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией у пациентов с среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой / Д. С. Куличенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева. – Текст : электронный // Тезисы Международного конгресса по молекулярной иммунологии и аллергологии (IMAC 2022), Москва, 1–2 декабря 2022 г. – URL: <https://allergovestnik.ru/allergen-specificheskaya-immunoterapiya-v-sochetanii-s-immunobiologicheskoy-terapij-u-pacientov-s-srednetyazheloj-i-tyazheloj-bronhialnoj-astmoj/> (дата обращения: 11.03.2025)

Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на конгрессах и конференциях:

- 18-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии, г. Москва, 09 июня 2022 г.
- Научно–практическая конференция НМИЦ пульмонологии (Сеченовский Университет) «Актуальные вопросы пульмонологии: просто о сложном», г. Москва, 02 декабря 2022 г.
- Научно-практическая конференция «Трудный диагноз в амбулаторной практике», онлайн-трансляция на платформе Медзнания, 25 ноября 2022 г.
- Международный конгресс по молекулярной иммунологии и аллергологии (IMAC-2022), г. Москва, 02 декабря 2022 г.
- Научно-практическая конференция ЦФО "Актуальные вопросы аллергологии и респираторной медицины", г. Москва, 14 сентября 2024 г.

Ученый совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана новая научная концепция о том, что таргетная блокировка передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 предотвращает последующее T2-воспаления и создает благоприятные условия для индукции иммунной толерантности в ходе проведения аллерген-специфической иммунотерапии, таким образом, потенциально оказывает влияние на патогенез atopических заболеваний, повышая эффективность и безопасность этиотропного лечения.
- предложена оригинальная научная гипотеза о синергизме действия иммунобиологической и аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с atopической бронхиальной астмой;
- доказана зависимость риска развития системных реакций во время проведения АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой от активности воспаления и уровня воспаления слизистой оболочки и гиперреактивности дыхательных путей;

- введен в клиническую практику новый подход к проведению аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказаны положения, обосновывающие персонализированный подход к проведению АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, учитывающий комплексное решение с применением инновационных технологий таргетной терапии.
- применительно к проблематике диссертации результативно использованы современные методы клинико-аллергологического, инструментального обследования и оценки контроля астмы;
- изложены доказательства повышения безопасности АСИТ при тяжелой бронхиальной астме за счет предварительной стабилизации состояния с помощью терапии генно-инженерными иммунологическими препаратами;
- раскрыты актуальные проблемы, обуславливающие трудности проведения АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, а также проблемы долгосрочного назначения иммунобиологических препаратов;
- изучено болезнь-модифицирующее действие иммунобиологической и аллерген-специфической иммунотерапии на течение тяжелой бронхиальной астмы и сопутствующих заболеваний, таких как аллергический ринит, атопический дерматит, полипозный риносинусит;
- проведена модернизация подхода к сочетанной терапии тяжелой бронхиальной астмы с применением дупилумаба и АСИТ, который позволяет оптимизировать затраты ресурсов здравоохранения.

Значение полученных результатов для практики подтверждается тем, что:

- разработан и внедрен протокол проведения комбинированной терапии дупилумабом и АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом для пациентов с тяжелой бронхиальной астмой;
- определены перспективы практического применения предложенной концепции лечения тяжелой бронхиальной астмой на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии с применением иммунобиологической терапии;
- создана модель эффективного применения комплексного клинико-функционального обследования пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на разных этапах проведения АСИТ, что позволяет повысить безопасность лечения;
- представлены основные критерии определения показаний к проведению АСИТ при тяжелой бронхиальной астме, практические рекомендации по выявлению клинически значимой сенсibilизации и предложения по дальнейшему совершенствованию подходов к оказанию медицинской помощи.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- результаты работы получены на сертифицированном оборудовании и с использованием методов, адекватных поставленным задачам;
- теория построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации, общепринятыми представлениями о клинико-патогенетических подходах к лечению бронхиальной астмы, а также проведению АСИТ;
- идея базируется на обобщении передового опыта автора и других исследователей по рассматриваемой тематике, как отечественных, так и зарубежных исследований;
- использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике, как отечественных, так и зарубежных исследований;

- установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;
- использованы современные методы сбора и обработки исходной информации, а также статистические методы исследования; объем проведенных исследований достаточен для выработки обоснованных заключений.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации:

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационного исследования, проведении анализа современной литературы по теме исследования, в непосредственном личном участии создании дизайна исследования, отбора пациентов и их лечении, обработке, анализе и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по теме выполненной работы.

Соответствие диссертации предъявляемым требованиям и рекомендация к защите

Диссертация Куличенко Д.С. «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» охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что поддерживается наличием соответствующего методологически обоснованного плана научного исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальностью и взаимосвязанностью выводов.

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и содержит 7 рисунков и 10 таблиц. Диссертация оформлена в традиционном стиле и включает в себя следующие разделы: «Введение», «Обзор

литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений» и «Список литературы», «Приложение». Библиография включает 114 источников, в том числе 30 отечественных и 84 зарубежных.

Диссертационная работа соответствует специальности «3.2.7. Иммунология», по которой она рекомендуется к защите.

Исходя из вышеперечисленного, постановили:

Диссертационная работа Куличенко Д.С. «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 научных задач, имеющих значение для иммунологии: разработана концепция проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой; разработан комплекс мероприятий, повышающих безопасность АСИТ; 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 аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

с целью формирования иммунной толерантности, сокращению сроков лечения и оптимизации затрат ресурсов здравоохранения.

Диссертационная работа 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) и может быть представлена к защите в диссертационном совете.

Заключение принято на заседании секции № 2 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России 28 мая 2025 года. Присутствовало на заседании 13 членов секции, в том числе 9 докторов наук и 4 кандидата наук по специальности рассматриваемой диссертации «3.2.7. Иммунология». Результаты голосования: «за» 13 человек, «против» - 0 человек, «воздержалось» - 0 человек, протокол № 2 от 28 мая 2025 года.

Заместитель председателя секции №2

Ученого совета, д.м.н., профессор

Курбачева О.М.

Секретарь секции №2

Ученого совета

Исакова И.И.

