ОТЗЫВ

официального оппонента Пампуры Александра Николаевича, доктора медицинских наук, заместителя директора по научной работе Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова МЗ РФ на диссертационную работу Русаковой Людмилы Леонидовны «Эффективность и безопасность комплексной терапии атопического дерматита у детей при долгосрочном использовании ингибитора IL - 4, 13», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность темы исследования

Одним из наиболее часто встречающихся хронических воспалительных заболеваний кожи в детской популяции является атопический дерматит (АтД), который характеризуется ранним дебютом, рецидивирующим течением и оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов.

Рост распространенности АтД, особенно среднетяжелых и тяжелых форм, в сочетании с ограниченным арсеналом эффективных и безопасных методов длительной терапии для детей, определяет высокую медико-социальную значимость проблемы.

Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в частности дупилумаба – ингибитора интерлейкинов 4 и 13, открыло новые возможности для лечения тяжелых форм АтД. Однако вопросы долгосрочной эффективности и безопасности этого препарата в педиатрической практике, а также оптимальные алгоритмы его комбинации с методами наружной терапии (топическими глюкокортикостероидами – тГКС, топическими ингибиторами кальциневрина – ТИК, эмолентами) для достижения и поддержания контроля над заболеванием остаются недостаточно изученными.

Представленная диссертационная работа Русаковой Л.Л. посвящена решению этой важной научно-практической задачи, находящейся на стыке педиатрии, дерматовенерологии и клинической аллергологии-иммунологии. Исследование напрямую связано с приоритетными направлениями развития медицинской науки, ориентированными на внедрение персонализированных и высокотехнологичных методов лечения в практику здравоохранения.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна представленного исследования является комплексной и многоаспектной, что соответствует современным требованиям к

кандидатским диссертациям. Можно выделить несколько ключевых направлений научной новизны:

Впервые в Российской Федерации проведено комплексное исследование долгосрочной (в аспекте 2 лет) эффективности и безопасности дупилумаба именно в педиатрической популяции. До настоящего времени в отечественной литературе отсутствовали столь масштабные работы, посвященные столь продолжительному применению биологической терапии у детей с атопическим дерматитом.

Впервые в мировой и отечественной практике проведено целенаправленное изучение вклада различных алгоритмов наружной терапии (ТГКС, ТИК, эмоленты) в эффективность системной биологической терапии дупилумабом. Ранее вопрос о том, какая схема наружного лечения является оптимальной для потенцирования эффекта дупилумаба, оставался открытым и не изучался в рамках контролируемых исследований.

Впервые научно обоснована и апробирована концепция стадийного применения наружных средствна фоне биологической терапии: интенсивная противовоспалительная терапия тГКС с последующим "переключением" на топический ингибитор кальциневрина (ТИК) для длительного контроля и профилактики обострений. Это новый, проактивный подход к ведению пациентов, получающих ГИБП.

Впервые разработан и валидизирован на клиническом материале комплексный алгоритм длительного контроля над среднетяжелым и тяжелым АтД у детей, интегрирующий инновационную биологическую терапию и классические методы наружного лечения. Алгоритм имеет четкую структуру, временные рамки и критерии перехода между этапами, что делает его практичным для внедрения в клиническую практику.

Впервые на основании анализа динамики комплексного лабораторного мониторинга (ОАК, ОАМ, биохимические показатели) в течение 104 недель сделан практически значимый вывод об отсутствии необходимости рутинного частого лабораторного контроля у стабильных пациентов, получающих дупилумаб. Этот вывод имеет важное медико-экономическое значение, снижая нагрузку на пациента и систему здравоохранения.

Впервые детально изучена и доказана высокая эффективность комбинированного применения дупилумаба с топическим ингибитором кальциневрина (пимекролимусом). Показано, что данная комбинация не только эффективна, но и безопасна, что опровергает существовавшие ранее теоретические опасения и открывает новые возможности для терапии.

Полученные результаты, вытекающие из этой новизны, являются принципиально новыми:

1. Установлено, что дупилумаб демонстрирует высокую эффективность и безопасность не только в коротком, но и в долгосрочном (2х-летнем) периоде наблюдения у детей, при этом его эффективность со временем не снижается ("феномен ускользания" отсутствует).
2. Доказано, что эффективность дупилумаба статистически значимо повышается при его использовании в комбинации с проактивной наружной терапией по сравнению с монотерапией дупилумабом или его комбинацией только с эмолентами.
3. Определена наиболее эффективная схема комбинации: дупилумаб + тГКС с последующим переходом на ТИК для длительной поддерживающей терапии.

Выводы и рекомендации, сформулированные на основе этих результатов, обладают выраженной новизной:

- Рекомендация по применению стадийного алгоритма наружной терапии (тГКС → ТИК в сочетании с эмолентами) и в комбинации с дупилумабом является новой для клинических руководств.
- Вывод о нецелесообразности рутинного частого лабораторного мониторинга при долгосрочной терапии дупилумабом меняет сложившуюся практику наблюдения за такими пациентами.
- Положение о высокой приверженности и выживаемости терапии дупилумабом в долгосрочной перспективе у детей является новым важным аргументом для принятия решений о выборе терапии.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации, является высокой и обеспечивается комплексом методологических и статистических подходов, соответствующих современным стандартам доказательной медицины.

Работа выполнена в формате комбинированного (ретроспективного и проспективного) когортного наблюдательного исследования с рандомизированным распределением пациентов по группам. Такой дизайн, хотя и уступает в уровне доказательности двойным слепым плацебо-контролируемым исследованиям (РКИ), является оптимальным для оценки долгосрочной (2 года) эффективности и безопасности терапии в реальной клинической практике, минимизируя этические проблемы, связанные с длительным назначением плацебо детям с тяжелым заболеванием.

Четко прописанные и клинически релевантные критерии (возраст, степень тяжести по SCORAD ≥25, неэффективность предыдущей терапии)

обеспечили формирование однородных и репрезентативных групп сравнения, что повышает достоверность сравнительного анализа.

В исследование включено 120 пациентов, распределенных в три группы по 40 человек. Такой объем выборки является достаточным для получения статистически значимых результатов при заявленном дизайне и позволяет проводить сравнительный анализ между группами.

Для оценки тяжести АтД использован полный набор валидированных и утвержденных международных дерматологических индексов (SCORAD, EASI, IGA, DLQI, POEM, ЧРШ). Это позволяет всесторонне оценить динамику как объективных признаков заболевания (площадь и характер поражений), так и субъективных ощущений пациента (зуд, качество жизни). Многократные оценки в фиксированные временные точки (16, 28, 52, 64, 104 недели) обеспечивают возможность анализа не только краткосрочного, но и долгосрочного ответа на терапию, включая устойчивость эффекта.

Безопасность терапии оценивалась не только по регистрации нежелательных явлений (НЯ), но и по данным динамического лабораторного мониторинга (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, уровень IgE). Длительность наблюдения (104 недели) является значительным достижением, так как позволяет выявить отсроченные НЯ, которые не фиксируются в более коротких исследованиях.

Автор применяет широкий спектр методов, адекватных типам данных и задачам исследования: описательная статистика (средние значения, стандартное отклонение), параметрические критерии (t-критерий Стьюдента) для сравнения средних в группах, непараметрические критерии (χ^2 Пирсона) для анализа качественных признаков, дисперсионный анализ (ANOVA) для сравнения нескольких групп. Это свидетельствует о высоком уровне статистической грамотности соискателя.

Упоминание о следовании консолидированным стандартам отчетности (CONSORT) повышает доверие к представленным результатам и их потенциальную сопоставимость с данными других исследований.

Во всех представленных в автореферате таблицах и рисунках, а также, в основной диссертации, приведены не только значения показателей, но и уровни статистической значимости (p-value), что позволяет объективно судить о достоверности выявленных различий.

Все пять положений, выносимых на защиту, напрямую вытекают из полученных данных. Например, положение о высокой эффективности и безопасности дупилумаба основано на динамике дерматологических индексов и данных мониторинга НЯ; положение о преимуществе стадийного

алгоритма наружной терапии – на результатах сравнительного анализа трех групп.

Сформулированные практические рекомендации (например, использование схемы с последовательным применением тГКС и ТИК на фоне дупилумаба, отказ от рутинного лабораторного мониторинга) являются конкретными, выполнимыми и основаны на выявленных в исследовании закономерностях. Вывод об отсутствии необходимости частого лабораторного контроля особенно важен, так как основан на анализе динамики большого массива лабораторных данных в течение 2х лет.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Результаты работы имеют высокую научную и практическую значимость.

Для науки: работа расширяет понимание роли комбинированной терапии в управлении тяжелым АтД у детей. Полученные данные о синергизме дупилумаба с методами проактивной наружной терапии вносят вклад в патогенетически обоснованный подход к лечению.

Для практического здравоохранения:

- Разработан и апробирован конкретный, научно обоснованный алгоритм ведения детей со среднетяжелым и тяжелым АтД, позволяющий значительно повысить эффективность лечения и продлить ремиссию.
- Показана высокая эффективность схемы с последовательным применением тГКС и ТИК на фоне терапии дупилумабом, что может стать новым стандартом для данной категории пациентов.
- Доказан благоприятный профиль безопасности дупилумаба при длительном (до 2х лет) применении у детей.
- Сделан важный практический вывод об отсутствии необходимости частого лабораторного мониторинга, что снижает нагрузку на пациента и медицинскую систему.

Важно отметить, что результаты работы уже внедрены в клиническую практику ведущих медицинских учреждений РФ, а также в учебный процесс, что подтверждает их востребованность.

Личный вклад автора

Личный вклад Русаковой Л.Л. в проведенное исследование представляется весьма существенным. Соискатель лично участвовала в разработке дизайна исследования, формировании групп наблюдения, проведении клинического обследования пациентов, динамической оценке тяжести заболевания с использованием шкал, сборе и статистической обработке материала, анализе и интерпретации полученных результатов. Наличие 4 публикаций по теме диссертации, в том числе 3 – в рецензируемых

журналах из перечня ВАК, также свидетельствует о непосредственной роли автора в получении научных результатов.

Рекомендации по использованию выводов и результатов диссертации

Основные выводы и практические рекомендации диссертационного исследования заслуживают самого широкого внедрения.

Рекомендуетсяиспользовать разработанный комплексный алгоритм терапии в работе отделений детской дерматологии, аллергологии и педиатрии.

Целесообразно включить основные положения работы в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи детям с атопическим дерматитом.

Необходимо продолжить исследования в данном направлении для оценки отдаленных результатов (свыше 2х лет) и изучения эффективности алгоритма у других возрастных групп.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа Русаковой Л.Л. хорошо структурирована, изложение материала логично и последовательно. Традиционно работа включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, глава с изложением собственных результатов, обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения, что свидетельствует о соблюдении требований к оформлению диссертаций.

Диссертация изложена на 184 страницах, содержит 3 главы, включает 48 таблиц, 59 рисунка и 215 источников литературы, значительная часть которых представлена зарубежными публикациями.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, определены объект и предмет, изложены положения, выносимые па защиту. Цель исследования сформулирована ясно. Задачи полностью вытекают из цели и охватывают все ключевые моменты. Также представлены элементы научной новизны и практической значимости, что позволяет понять, в чём состоит основное достижение автора.

В первой главе представлен обзор литературы, который включает анализ современных данных и демонстрирует глубокую осведомленность автора в современных представлениях о этиопатогенезе атопического дерматита, его сопутствующих заболеваний, особых формах и осложнениях АтД. Уделяется особое внимание диагностике и дифференциальной диагностике, определение критериев и степеней тяжести АтД, принципам и методом его терапии, а также профилактике, течению и прогнозу.

Во второй главе подробно описаны дизайн исследования, характеристики

выборки, примененные диагностические методы, статистическая обработка данных, позволяя воспроизвести полученные результаты в дальнейших исследованиях.

Третья глава посвящена клинико-статистической характеристике исследовательских групп пациентов, анализу, динамики лабораторных показателей в исследуемых группах, анализу динамики показателей индексов степени тяжести АтД у пациентов в исследуемых группах в разные периоды наблюдения и их сравнительной характеристике, а также анализу профиля безопасности обследованных детей. Визуально представлены данные в виде таблиц и графиков, что значительно улучшает восприятие представленного материала.

Заключение обобщает основные результаты работы, демонстрируя завершенность исследования и его клиническую значимость. Выводы диссертации четко сформулированы, лаконично отражают основные результаты и соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации логично следуют из выводов и представляют ценность для педиатрической и дерматологической практики.

Список литературы включает 215 источников, из которых значительная часть составляют зарубежные публикации. Это свидетельствует о тщательном анализе мировой научной литературы и использовании актуальных данных.

Язык и стиль изложения диссертации - научный, корректный. Текст читается легко, несмотря на обилие медицинских терминов, благодаря чёткости формулировок и структурированности. Иллюстративный материал (таблицы, рисунки) наглядно дополняет текст, все рисунки имеют подписи, таблицы - заголовки, и на них имеются ссылки в тексте.

Оформление работы в целом соответствует предъявляемым требованиям к диссертационным исследованиям. В целом, структура и содержание диссертации заслуживают высокой оценки. Работа производит впечатление цельного, завершённого исследования, в котором все части взаимосвязаны и подчинены общей логике исследования. Принципиальных замечаний к выполненному диссертационному исследованию нет.

Заключение

Диссертация Русаковой Людмилы Леонидовны представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной научной задачи оптимизации лечения детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита, повышающей эффективность системной терапии ингибитором IL - 4, 13 (дупилумаб), имеющей существенное значение для педиатрии и дерматовенерологии.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к квалификационным научным исследованиям на соискание ученой степени кандидата наук.

На основании изложенного считаю, что диссертация Русаковой Людмилы Леонидовны «Эффективность и безопасность комплексной терапии атопического дерматита у детей при долгосрочном использовании ингибитора IL - 4, 13» заслуживает высокой оценки, а ее автор Русакова Людмила Леонидовна - присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.23. Дерматовенерология.

Официальный оппонент:

Заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова МЗ РФ (Пироговский Университет)
д.м.н Пампура Александр Николаевич

Подпись д.м.н., доцента А.Н. Пампуры заверяю:
Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)
к.м.н., доцент Демина Ольга Михайловна

10 ноября 2025 г

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет)117513, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6, тел.: +7 (495) 434-03-29, e-mail: rsmu@rsmu.ru, сайт: https://rsmu.ru/