ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» Матушевской Елены Владиславовны на диссертацию Русаковой Людмилы Леонидовны на тему «Эффективность и безопасность комплексной терапии атопического дерматита у детей при долгосрочном использовании ингибитора IL - 4, 13» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия; 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность темы исследования

Атопический дерматит (АтД) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний кожи, особенно среди детей. Его распространённость неуклонно растёт во всём мире, составляя от 3% до 10% у взрослых и до 20% у детей. Заболевание имеет мультифакторную природу, обусловлено нарушением барьерной функции кожи, генетической предрасположенностью и воздействием неблагоприятных экологических факторов. Дети с атопическим дерматитом испытывают дискомфорт, болезненные ощущения, нарушаются сон и психологическое благополучие, что негативно сказывается на повседневной жизни ребёнка и членов его семьи.

Дети особенно подвержены риску тяжёлого течения атопического дерматита ввиду несовершенства иммунной системы и недостаточности защитных механизмов кожи. Известно, что около 85% случаев заболевания начинаются до пятилетнего возраста, причём половина из них продолжает своё развитие и во взрослой жизни. В связи с этим, важно уделять особое внимание выбору оптимальных схем лечения, которые обеспечивают длительный контроль заболевания и улучшают качество жизни ребенка.

Традиционная терапия атопического дерматита, основанная на применении топических кортикостероидов (тГКС), топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) и эмолентов, далеко не всегда оказывается

эффективной. Многие случаи заболевания сопровождаются быстрым возвратом симптомов после прекращения лечения, а регулярное использование кортикостероидныхнаружных средств вызывает опасения у родителей и врачей из-за возможных побочных эффектов. Современные рекомендации подчеркивают необходимость индивидуального подхода к терапии, однако существующие стандарты лечения недостаточны для достижения устойчивого контроля заболевания у значительной части пациентов.

Биологическая терапия стала новым направлением в лечении атопического дерматита, обеспечивая целенаправленное воздействие на иммунные процессы, лежащие в основе заболевания. Одним из наиболее перспективных представителей этой группы является дупилумаб — ингибитор IL-4 и IL-13, играющих ключевую роль в развитии воспаления при атопическом дерматите. Преимущества дупилумаба заключаются в способности быстро улучшать симптомы заболевания, сокращать воспалительные изменения и повышать качество жизни пациентов. Вместе с тем, пока ещё недостаточно изучены нюансы сочетания биологической терапии с классической наружной терапией.

Один из важных аспектов — изучение эффективности и безопасности комбинации биологической терапии с традиционными наружными средствами (топическими кортикостероидами, ингибиторами кальциневрина и эмолентами). Вопросы рационального выбора схемы терапии, последовательности приёма препаратов и длительности курсов остаются открытыми. Именно поэтому данное исследование актуально, так как позволяет решить проблему подбора оптимального режима терапии, сочетающей системные и наружные препараты, что обеспечит максимальный эффект при минимуме рисков.

Проблематика лечения атопического дерматита носит международный характер, и публикация исследований, посвящённых поиску высокоэффективных и безопасных способов терапии, необходима для

дальнейшего совершенствования протоколов ведения пациентов. Подобная интеграция позволит врачам получать инструмент для персонализации лечения, улучшая прогноз заболевания и облегчая страдания пациентов и их семей.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Настоящее исследование впервые на территории Российской Федерации глубоко изучает комплексное воздействие ингибитора IL - 4, 13 (дупилумаб) в сочетании с классическими наружными средствами (топическими кортикостероидами, топическими ингибиторами кальциневрина и эмолентами) у детей старше 2 лет с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжёлого течения. Ранее подобные исследования не проводились, особенно в плане разработки полноценного пошагового протокола ведения пациентов.

Основное направление научной новизны — предложение оригинальной концепции ступенчатой терапии, включающей системную биологическую терапию (дупилумаб) и традиционные наружные препараты. Данный подход принципиально отличается от стандартного лечения, которое традиционно фокусируется либо на биологическом агенте, либо на местной терапии отдельно друг от друга. Комплексная методика, предусматривающая сочетание обеих составляющих, позволила выявить синергический эффект, обеспечивающий более быстрое достижение ремиссии и длительное поддержание удовлетворительного состояния кожи.

Помимо подтверждения эффективности, важная сторона работы — изучение безопасности дупилумаба в долговременной перспективе (2-летний период наблюдения). Автор впервые установил, что длительное использование дупилумаба не требует постоянного лабораторного мониторинга, что упрощает организацию лечебного процесса и облегчает жизнь пациентов и их семей. Подобные данные ранее отсутствовали в русскоязычной литературе и зарубежных источниках.

Одной из уникальных сторон исследования стало широкое использование международного опыта и внедрение целого ряда инструментов для оценки эффективности и безопасности терапии. Были применены международно признанные шкалы и индексы тяжести заболевания (EASI, SCORAD, DLQI, IGA, POEM, ЧРШ), что сделало исследование сопоставимым с зарубежными работами и позволило подтвердить эффективность предложенного алгоритма лечения.

Предложенный автором алгоритм поэтапного лечения стал первым российским документом подобного рода, охватывающим широкий спектр пациентов разного возраста и степени тяжести заболевания. Универсальность подхода, подкреплённая надежными клиническими данными, открывает широкие перспективы для практического применения в российских учреждениях здравоохранения.

Исследование основано на большом массиве клинических данных, собранных и обработанных в НИИ детской дерматологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России. Глубокий анализ собственной базы данных позволил автору выйти за рамки теоретических построений и предложить рекомендации, имеющие прикладное значение для практикующих врачей.

Основа научной новизны заключается в методологической основательности исследования. Использовался большой объём статистических методов, разработанный с учётом последних требований ВОЗ и Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV). Был реализован современный дизайн когортного наблюдательного исследования, позволивший добиться максимальной чистоты эксперимента и обеспечить достоверность результатов.

Подведённые итоги работы формируют новое направление дальнейших исследований, связанных с поиском новых соединений и оптимизаций схем лечения атопического дерматита. Новая концепция ступенчатой терапии может послужить основой для будущих изысканий и создать предпосылки

для расширения спектра показаний к назначению биологической терапии у детей.

Таким образом, диссертация РусаковойЛ.Л. представляет собой значительный научный вклад в изучение атопического дерматита, предлагая оригинальную концепцию комплексного лечения, подтверждая безопасность ингибитора IL - 4, 13 (дупилумаб) и формируя универсальный подход к терапии, имеющий высокую ценность для отечественной медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Исследования проведены на широкой выборке пациентов (n=120), прошедших тщательную проверку на соответствие критериям включения и исключения. Выборка репрезентативна и охватывает разнообразные возрастные категории и степени тяжести заболевания, что повышает доверие к полученным результатам. Случайное распределение пациентов по группам позволило избежать предвзятости и гарантирует чистоту сравнения между разными видами терапии.

Чтобы гарантировать точность и сопоставимость результатов, в работе применялись международные шкалы оценки тяжести атопического дерматита (EASI, SCORAD, DLQI, IGA, POEM, ЧРШ). Использование валидных и проверенных инструментариев даёт уверенность в том, что оценка состояния пациентов проведена качественно и соответствует мировым стандартам.

Для анализа результатов использован современный аппарат статистики, включающий параметрические и непараметрические методы проверки гипотез. Применение ANOVA, t-критерия Стьюдента и χ^2-критерия Пирсона позволило установить достоверность различий между группами и временными отрезками наблюдения. Контроль достоверности данных с указанием границ доверительных интервалов дополнительно усиливает обоснованность выводов.

Предложенные рекомендации строятся на основе принципа доказательной медицины. Каждый шаг терапевтического протокола и

заключение о его эффективности подтверждено большим объемом клинических данных и статистически значимыми выводами. В работе учитываются требования к уровню доказательности и качеству проведенных исследований, что соответствует международным стандартам доказательной медицины.

Научные положения, выдвинутые в диссертации, согласуются с современными концепциями патогенеза атопического дерматита и общепринятыми положениями о важности комплексного подхода к лечению. Интерпретация результатов осуществляется в контексте текущих мировых достижений и публикаций по этой тематике, что укрепляет аргументированную базу исследования.

Экспериментальные данные и анализ результатов подтвердили выдвинутые гипотезы и достижимость поставленных целей. Демонстрирована эффективность ступенчатой терапии, разработаны конкретные рекомендации по тактике ведения пациентов, описаны механизмы действия препаратов и выявлены прогностические факторы успеха терапии.

Исследование выполнено прозрачно и доступно для воспроизведения другими специалистами. Подробно описан дизайн исследования, процедура сбора и обработки данных, приведены достаточные объемы данных и статистика, необходимые для независимой верификации выводов. Это создаёт предпосылки для дальнейшего изучения и внедрения полученного опыта в широкую клиническую практику.

Значимость для науки и практики

Разработанный автором алгоритм ступенчатой терапии, объединяющий ингибитор IL - 4, 13 (дупилумаб) с наружными средствами (топическими кортикостероидами, топическими ингибиторами кальциневрина и эмолентами), способен оказать революционизирующее влияние на ведение пациентов с атопическим дерматитом. Благодаря такому подходу врачи смогут точнее подбирать индивидуализированную терапию, добиваться более

быстрого и устойчивого эффекта, улучшая качество жизни пациентов и снижая экономические издержки на лечение.

Положения диссертации станут источником обновлённого учебного материала для студентов медицинских вузов и врачей, проходящих курсы повышения квалификации. Включение новых данных о современных методиках лечения атопического дерматита обогатит образовательные программы и повысит профессиональный уровень специалистов.

Одна из важнейших практических задач, которую решает данное исследование - разработка действенного и безопасного метода долгосрочной терапии атопического дерматита. Благодаря установлению факта, что ингибитор IL - 4, 13 (дупилумаб) не требует регулярного лабораторного мониторинга, предложенная схема станет доступной для широкого круга пациентов, что облегчит выполнение долгосрочной терапии и повысит приверженность пациентов к лечению.

Созданный алгоритм ступенчатой терапии подходит для широкого спектра пациентов различного возраста и степени тяжести заболевания. Врач получает четкую инструкцию по подбору оптимальной терапии, что значительно упростит принятие решений и сделает лечение более предсказуемым и контролируемым.

Создание комплексного подхода объединяет усилия дерматологов, педиатров и аллергологов, что способствует развитию междисциплинарного взаимодействия и улучшению координации усилий различных специалистов. Формирование единой команды профессионалов позволит достигать лучших результатов в лечении атопического дерматита.

Предложенные методики могут привлечь интерес международного сообщества дерматологов и педиатров, что откроет возможности для сотрудничества и участия в международных проектах и конференциях. Российские специалисты получат возможность внести важный вклад в мировую медицину, укрепляя репутацию отечественного здравоохранения.

Личный вклад автора

Русакова Людмила Леонидовна изучила 215 научных работ, как российских, так и зарубежных, посвященных теме её диссертации. Она чётко сформулировала цель и задачи, выводы и научные положения, разработала практические рекомендации. Авторомбыли проанализированы данные пациентов с соблюдением всех условий проведения исследования, проведена обработка больших объемов клинических данных с использованием современных статистических методов и новейших программных инструментариев. Проведены расчёт статистических величин, составление графиков и таблиц, подготовка аналитических отчётов.

Русакова Л.Л. предложила эффективный и безопасныйподход к ступенчатой терапии атопического дерматита, объединив классический опыт использования местных препаратов с новыми возможностями биологической терапии. Создала алгоритм лечения, который успешно сочетает использование ингибитора IL - 4, 13 (дупилумаб) с топическими кортикостероидами и топическими ингибиторами кальциневрина, что обеспечивает быстрый контроль заболевания и длительную ремиссию.

Опубликовала серию статей в рецензируемых изданиях, входящих в список ВАК, что сделало возможным распространение данного исследования и его результатов, представленных в диссертации, среди широкого круга специалистов.

Рекомендации по использованию выводов и результатов диссертации

Предлагаемый в диссертации алгоритм ступенчатой терапии (дупилумаб + топические кортикостероиды + топическиеингибиторы кальциневрина + эмоленты) рекомендуется внедрять в повседневную практику детских дерматовенерологических клиник и педиатрических отделений. Он позволит эффективнее управлять среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита, ускоряя наступление ремиссии и улучшая качество жизни пациентов.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 48 таблицами и 59 рисунками. Список литературы включает 215 источников, из них 62 отечественных и 153 зарубежных.

Во введении логично и убедительно обоснована актуальность темы исследования, проанализирована степень ее разработанности, изложены цель и задачи работы, научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Цель исследования вытекает из названия темы. Задачи исследования адекватны поставленной цели. Последовательность их решения логически обоснована.

В первой главе, посвященной обзору литературы, проведен всесторонний анализ современных отечественных и зарубежных источников, касающихся этиологии и патогенеза атопического дерматита. Особое внимание уделено особенностям течения заболевания при различных его формах. Детально рассмотрены современные подходы к диагностике и дифференциальной диагностике, подробно описаны диагностические критерии определения степени тяжести и распространённости заболевания, принципы и методы терапии атопического дерматита.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн работы, приведена характеристика обследуемых групп пациентов, критерии включения и не включения в исследование. Подробно изложены методы исследования. Описаны алгоритмы терапии пациентов и оценка их эффективности и безопасности. Методы статистической обработки результатов современны и информативны.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований с

подробным описанием клинико-лабораторных показателей, индексов степени тяжести атопического дерматита в разные периоды наблюдения и их сравнительной характеристикой в группах пациентов с разными методами комплексного лечения. В рамках поставленных задач проведен последовательный анализ клинических и биохимических показателей крови, оцененастепень тяжести заболевания с использованием дерматологических индексов, проведена оценка профиля безопасности. На основе проведенного анализа автор предлагает комплекс лечебно-профилактических мер, разработанных для предотвращения обострений среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у детей старше двух лет, снижения выраженности симптомов и продления периода ремиссии. В работе также детально описаны побочные эффекты, наблюдавшиеся при лечении, проведен их разбор и сформулированы соответствующие рекомендации.

Заключение представляет собой резюме проведенного исследования, в котором автор анализирует собственные результаты и сопоставляет их с данными современной литературы. Выводы четко сформулированы, научно обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации четки и понятны.

Качество оформления диссертационной работы высокое. Диссертация написана хорошим литературным языком, читается с интересом.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию и положениям диссертации.

Принципиальных замечаний к выполненному диссертационному исследованию нет.

Заключение

На основании всего изложенного, считаю, что диссертационное исследование Русаковой Людмилы Леонидовны «Эффективность и безопасность комплексной терапии атопического дерматита у детей при

долгосрочном использовании ингибитора IL-4, 13» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи, а именно – рационализацииэффективной и безопасной комплексной терапии АтД у детей при долгосрочном использовании ингибитора IL - 4, 13. Диссертацияв полной мере 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, а автор, Людмила Леонидовна Русакова, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.23. Дерматовенерология.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

Доктор медицинских наук
(3.1.23. –Дерматовенерология),
профессор, профессор кафедры
дерматовенерологии и косметологии
Академии постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России Матушевская Е.В.

Адрес: 125371, г. Москва, Волоколамское ш., 91
Телефон: +7(495) 617-10-50
Email: info@medprofedu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Матушевской Е.В. заверяю:
Учёный секретарь Академии
постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,
к.м.н., доцент Курзанцева О.О.

07 ноября 2025 года