УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
академик РАН, д.м.н., профессор

В.В. Фомин

«____» _____ 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации 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
и ее связь с соответствующими отраслями науки

Атопический дерматит (далее - АтД) представляет собой многофакторное заболевание, проявляющееся хроническим воспалением кожи и зудом, с тенденцией к рецидивам. Его особенности включают возрастные различия в локализации и морфологии воспалительных очагов, наличие генетической предрасположенности, нарушение барьерной функции кожи, дефекты иммунных механизмов и влияние внешних фактор окружающей среды.

АтД представляет собой важную проблему как для дерматовенерологии, так и для педиатрии, поскольку у 60-70% пациентов заболевание впервые проявляется в первый год жизни, а его

клинические симптомы сохраняются на протяжении многих лет, приобретая хронический характер и негативно влияя на качество жизни как самого пациента, так и его семьи.

Роль наружной терапии в повышении эффективности лечения среднетяжелого или тяжелого АтД с использованием дупилумаба до настоящего времени не получила достаточного освещения в исследованиях, проведённых у детей старше 2 лет. Назначение наружных противовоспалительных препаратов в рамках проактивной терапии, таких как совместное применение топических кортикостероидов (например, метилпреднизолона ацепонат) с последующим переходом на топические ингибиторы кальциневрина (пимекролимус) в сочетании с эмолентами у пациентов, получающих дупилумаб, не исследовалось в мировой литературе. Разработка такой комплексной терапии нацелена на предотвращение обострений АтД и обеспечение длительной стабилизации кожных поражений, что способствует снижению чувствительности кожи к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям, а также способствует пролонгации ремиссии и повышению качества жизни таких пациентов.

Таким образом, диссертационная научно-исследовательская работа Русаковой Л.Л., посвященная вопросам разработки комплексного алгоритма ведения детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами АтД, обеспечивающего повышение эффективности системной терапии ингибитором IL - 4, 13 (дупилумаб), является многогранной наукоёмкой задачей, решение которой имеет теоретическое и практическое значение для современной дерматовенерологической и педиатрической практики.

Актуальность темы диссертации Русаковой Людмилы Леонидовны «Эффективность и безопасность комплексной терапии атопического дерматита у детей при долгосрочном использовании ингибитора IL - 4, 13» не вызывает сомнения.

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

В диссертационном исследовании автором впервые в Российской Федерации изучена эффективность и безопасность ингибитора IL - 4,13 (дупилумаб) в аспекте 2х-летнего его применения у детей от 2х до 17 лет. Показан вклад различных наружных схем терапии АтД в эффективность системных методов лечения при среднетяжелом и тяжелом течении упомянутого заболевания у детей в возрасте старше 2х лет.

Автором исследования разработано научное обоснование, подтвержденное данными клинических и лабораторных исследований, эффективного комплексного алгоритма длительного контроля над заболеванием у детей с использованием наружных терапевтических методов и системного биологического лечения.

Наибольшую эффективность продемонстрировало сочетанное использование ингибитора IL-4,13 (дупилумаб) с топическим глюкокортикостероидом с последующим переключением на ингибитор кальциневрина в сочетании с эмолентами. Данная терапевтическая программа показала клиническое улучшение к 16-й неделе и поддерживала стабильное состояние до 104-й недели наблюдения.

Была продемонстрирована наибольшая эффективность предложенной схемы ведения пациентов в улучшение субъективных ощущений (зуда, боли, жжения, нарушения сна), местных проявлений (сухости кожи, эритемы, лихенификации, экскориации), включая их распространенность, начиная с 52-й недели терапии. Изложенное позволяет рекомендовать данную схему как основную терапевтическую стратегию для детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами АтД.

Также проведен анализ эффективности комбинированного применения системного ингибитора IL-4,13 в сочетании с топическим

ингибитором кальциневрина. Продемонстрировано отсутствие необходимости мониторинга лабораторных показателей в процессе использования биологического агента дупилумаба в лечении АтД у детей. Установлено, что нежелательных явлений, которые требовали бы отмену препаратов, не было выявлено на всем протяжении 2х-летнего наблюдения. Наиболее частым нежелательным явлением терапии дупилумабом являлся конъюнктивит, при этом по мере продолжения лечения данный побочный эффект в большинстве случаев разрешался, что не требовало отмены препарата.

При лабораторных исследованиях, в начале терапии ингибитором IL-4,13 (дупилумаб), отмечалось увеличение циркулирующих эозинофилов крови, которое разрешалось при продолжении лечения; в целом это не влияло на эффективность лечения и не имело клинических последствий. Другие общеклинические лабораторные показатели отмечали стабильность в пределах референсных значений.

Выводы и рекомендации научно аргументированы, имеют научно-практическую ценность, логично вытекаю из содержания диссертации и отражают выполнение поставленных задач.

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

Методологическая и материальная основа диссертации Русаковой Л.Л. базируется на тщательно спланированном дизайне, репрезентативной выборке пациентов, с учетом актуальности представлена достаточным объемом клинического материала, подтвержденная лабораторными исследованием. В работе применено значительное количество методов статистического анализа, таблиц и рисунков, позволяющие всесторонне оценить полученные данные клинических и лабораторных исследований, что необходимо для обоснования полученных результатов и выводов.

В диссертации представлены результаты клинического исследования 120 пациентов с АтД среднетяжелого или тяжелого течения в возрасте старше 2х лет, составивших три группы:

группа № 1 - пациенты, получавшие в качестве первой линии терапии IL-4, IL-13 (дупилумаб), а в качестве поддерживающей терапии топический ГКС (метилпреднизолона ацепонат) в режиме 1 раз в день - 2 недели, затем 2 раза в неделю на период 16 недель, далее эмоленты в свободном режиме весь период наблюдения до 104 недели;

группа № 2 - пациенты, получавшие в качестве первой линии терапии IL-4, IL-13 (дупилумаб), а в качестве поддерживающей терапии топический ГКС (метилпреднизолона ацепонат) в режиме 1 раз в день - 2 недели, далее топический ингибитор кальциневрина (пимекролимус) в режиме 2 раза в день на период 16 недель, затем 2 раза в неделю в сочетании с эмолентами в свободном режиме весь период наблюдения до 104 недели;

группа № 3 - пациенты, получавшие в качестве первой линии терапии IL-4, IL-13 (Дупилумаб), а в качестве поддерживающей терапии эмоленты, используемые в свободном режиме 1-2 раза в день, до 104 недель.

С учетом поставленных задач были поэтапно определены и оценены дерматологические индексы, показатели клинического и биохимического анализа крови, уровень общего IgE, клинический анализ мочи до лечения, на 16, 28, 52, 64, 104 неделях наблюдения, проведена их диагностика и сравнительная оценка во все периоды наблюдения, с регистрацией нежелательных явлений ежемесячно.

На основании полученных результатов была разработана эффективная и безопасная комплексная схема терапии АтД, направленная на повышение эффективности системной терапии

ингибитором IL-4,13 (дупилумаб), уменьшения тяжести течения заболевания и увеличение продолжительности ремиссии.

В работе отражена взаимосвязь между теоретической и практической частями, существует логическая взаимосвязь между целью исследования, задачами, выводами и практическими рекомендациями.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Полученные результаты исследования имеют определенное научное и практическое значение. Теоретически и практически обоснован алгоритм комплексной длительной поддерживающей терапии, которая оказывает значительное положительное влияние на течение заболевания, снижает риск рецидива, улучшает качество жизни пациента и при этом обладает высоким профилем безопасности при его длительном применении.

Практическая значимость работы в том, что результаты исследования позволяют обеспечить профилактику обострений АтД среднетяжелого и тяжелого течения у детей старше 2 лет, уменьшить тяжесть течения заболевания и увеличить продолжительности ремиссии, что позволяет повысить эффективность лечения.

Автором разработаны практические рекомендации по применению результатов диссертационного исследования.Основные научные положения, выводы и рекомендации работы Русаковой Людмилы Леонидовны внедрены в лечебный и образовательный процесс ряда медицинских и учебных учреждений.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно и в достаточном объеме был проведен анализ 215 источников научной отечественной и зарубежной

литературы по теме диссертационного исследования, осуществлялось планирование работы и проведение исследований, определены цель, задачи и методы исследования. Лично Русаковой Людмилой Леонидовной выполнялись все этапы проведения диссертационного исследования, включая обследование и анализ пролеченных 120 пациентов, анкетирование, подписание информированного согласия, определение дерматологических индексов, проведение клинических и лабораторных исследований, регистрация нежелательных явлений, оценка и анализ полученных результатов эффективности и безопасности проводимой терапии.

Автором были сформулированы выводы и научные положения, разработаны практические рекомендации, проведены аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов. Результаты диссертационного исследования достаточно полно обсуждены в печати, поскольку опубликовано 4 работы, 3 из них в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук.

Рекомендации по использованию выводов и результатов диссертации

Выводы диссертационной работы отражают основные результаты проведенного исследования. У детей старше 2х лет со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, в качестве основной терапевтической стратегии ведения пациентов рекомендуется использовать ингибитор IL-4,13 (Дупилумаб), а в качестве дополнительной наружной терапии топический ГКС (метилпреднизолона ацепонат) 1 раз в день в течение 2 недель, с последующим переключением на ингибитор кальциневрина

(пимекролимус) 2 раза в день до 16 недели, затем 2 раза в неделю в сочетании с эмолентами, содержащими биомиметические церамиды рогового слоя - до 104 недели. Данный комплексный алгоритм терапии подтверждается благоприятным профилем безопасности и высокой эффективностью в контроле над заболеванием.

Результаты диссертационной работы Русаковой Людмилы Леонидовны могут быть применены при разработке клинических рекомендаций по вопросам педиатрии и дерматовенерологии. Внедрены в клиническую практику педиатрических и дерматовенерологических лечебных учреждений, включены в программы обучения по учебной дисциплине «Дерматовенерология» и «Педиатрия», а также на циклах повышения квалификации и тематического усовершенствования. Целесообразно издание методических рекомендаций.

Структура и содержание работы

Во введении убедительно отражена актуальность исследования. Цель поставлена конкретно и лаконично, задачи соответствуют поставленной цели, их количество достаточно для получения достоверных результатов.

В **Главе 1** «Обзор литературы» на 54 страницах представлен всесторонний анализ существующих научных источников, посвящённых исследуемой проблеме. В работе подробно освещены перспективные направления, выявлены существующие недостатки и нерешённые вопросы в данной области. Проведен обзор значительного числа современных отечественных и зарубежных источников, что позволило систематизировать и проанализировать актуальные данные и результаты исследований по рассматриваемой проблеме.

В **Главе 2** на 21 странице изложены материалы и методы, использованные в исследовании. В рамках работы подробно

сформулированы критерии включения и исключения участников из исследуемых групп. Также детально описан дизайн исследования, что обеспечивает его прозрачность и воспроизводимость. Последовательно представлены использованные методы клинического и лабораторного обследования пациентов. Описаны и обоснованы особенности методов терапии пациентов для решения поставленных задач, а также разъяснены методы статистической обработки полученных результатов.

В **Главе 3** «Результаты собственных исследований и их обсуждение» на 58 страницах представлены результаты собственных исследований, приведена клинико-статистическая характеристика исследовательских групп пациентов, проведен подробный анализ динамики лабораторных показателей в группах пациентов, динамика показателей индексов степени тяжести АтД у детей в группах в разные периоды наблюдения и их сравнительная характеристика при применении различных методов комплексного алгоритма терапии. Автор обсуждает применение комплекса лечебно-профилактических мероприятий направленных на профилактику обострений АтД среднетяжелого и тяжелого течения у детей старше 2 лет, уменьшения тяжести течения заболевания и увеличение продолжительности ремиссии. Также подробно представлены нежелательные реакции на проводимую терапию, проведен их анализ и даны рекомендации.

В «Заключении» подведены итоги проведённого исследования, обобщены полученные результаты. Сделанные выводы полностью соответствуют поставленным задачам и адекватно отражают сущность выполненной работы. Графический материал, включающий 48 таблиц и 59 рисунков, оформлен на высоком уровне, снабжён показателями статистической достоверности различий между исследуемыми группами.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием «Интегративная и синтетическая дерматовенерология» (Смоленск, 2021г.), IV-й конференции «Интегративная и синтетическая дерматовенерология» (Смоленск, 2022 г.), научно-практической конференции «Новые возможности комплексного ухода при дерматозах» (Брянск, 2022г.), на Всероссийском конгрессе пациентов «Актуальные вопросы доступа пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями к инновационной терапии. Проблемы и пути решения» (Москва, 2022г.), на научном медицинском обществе «Медицинская практика» в рамках регионального совещания "Ключевые аспекты оплаты медицинской помощи пациентам, получающим ГИБП" (Москва, 2022г.), в дискуссионном клубе «Опыт применения препарата Дупилумаб в лечении тяжелого и среднетяжелого атопического дерматита» (Москва, 2022г.), в научно-практической конференции «Зудящие дерматозы, осложненные вторичным инфицированием. Тактика ведения пациентов» (Брянск, 2022г.), на научно-практической конференции «Современные подходы к терапии атопического дерматита» (Брянск, 2024г.), на форуме «Актуальные вопросы врачебной практики. Деснянские зори» (Брянск, 2023г.), на V Общероссийском форуме с кожными и аллергическими болезнями «Возможности врача при оказании помощи пациентам с тяжелыми хроническими заболеваниями кожи» (Москва, 2023г.), на научно-практической школе по обмену передовым опытом ведения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями кожи (Тула, 2023г.), на научно-практической конференции «Современная терапия атопического дерматита» (Брянск, 2025 г.), на VII межвузовской, междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Интегративная и синтетическая дерматовенерология», посвященная

105-летию Смоленского государственного медицинского университета (Смоленск, 2025г.).

Автореферат соответствует содержанию диссертации, принципиальных замечаний нет.

Заключение

Диссертационная работа Русаковой Людмилы Леонидовны на тему «Эффективность и безопасность комплексной терапии атопического дерматита у детей при долгосрочном использовании ингибитора IL - 4, 13», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия, 3.1.23. Дерматовенерология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Мурашкина Николая Николаевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальной научной задачи в сфере педиатрии и дерматовенерологии, направленной на оптимизацию медицинской помощи детям старше 2х лет с среднетяжелым и тяжелым АтД, что обладает важным научно-практическим значением.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов, представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (в ред. постановления Правительства Российской Федерации № 62 от 25.01.2024), предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к квалификационным научным исследованиям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Русакова Людмила Леонидовна, заслуживает присуждения ученой

степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия, 3.1.23. Дерматовенерология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Русаковой Людмилы Леонидовны заслушан, обсужден и утвержден на совместном заседании сотрудников кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 29 от « 10 » ноября 2025 года.

Ирина Николаевна Захарова
доктор медицинских наук, профессор
Заведующая кафедрой педиатрии
имени академика Г.Н. Сперанского
(3.1.21. Педиатрия)
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Даю согласие на обработку моих персональных данных_____

Андрей Александрович Мартынов
доктор медицинских наук, профессор
Заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии
(3.1.23. Дерматовенерология)
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Даю согласие на обработку моих персональных данных_____

Подписи д.м.н., профессора, заведующей кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Захаровой И.Н. и д.м.н., профессора, заведующего кафедрой дерматовенерологии и косметологии Мартынова А.А. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор Небольсина Татьяна Александровна

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации:

Фомин Виктор Викторович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Основное место работы - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

И.о. ректора

Даю согласие на обработку персональных данных

«12» ноября 2025 г.

Подпись академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Фомина В.В. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

д.м.н., профессор Т.А. Чеботарёва

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