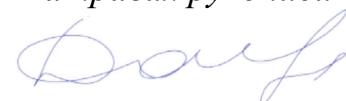


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ПИЩЕВЫХ
ПРОИЗВОДСТВ"

На правах рукописи



Ващенко Маргарита Сергеевна

**Рациональный подход к фармакотерапии атопического дерматита у детей в
амбулаторной практике с учетом течения заболевания и предшествующей
терапии**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Соколова Татьяна Вениаминовна
Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Саверская Елена Николаевна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Эпидемиологические аспекты атопического дерматита в России и за рубежом	11
1.2 Значение этиопатогенетических механизмов в выборе тактики лечения атопического дерматита	14
1.3 Современные подходы к фармакотерапии атопического дерматита	24
1.4 Приверженность к терапии детей и подростков с атопическим дерматитом...	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
3.1 Анализ заболеваемости атопическим дерматитом детей и подростков в Российской Федерации, ее Федеральных округах за 8 лет (2009-2010; 2015- 2016гг.)	45
3.2 Особенности течения атопического дерматита у детей в клинической практике по данным ретроспективного анализа амбулаторных карт	55
3.3 Соответствие фармакотерапии АтД у детей в амбулаторной клинической практике ФКР РОДВК (2016) и инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов.....	69
3.3.1 Спектр и частота лекарственных средств, включенных в ФКР РОДВК (2016), использованных врачами в клинической амбулаторной практике	70
3.3.2 Соответствие выбора антигистаминных препаратов (АГП) для лечения АтД у детей нормативным документам и их использования врачами в клинической амбулаторной практике	72
3.3.3 Соответствие выбора ТГКС для лечения АтД у детей нормативным документам и их использования врачами в клинической амбулаторной практике.....	79
3.3.4 Соответствие выбора топических ингибиторов кальциневрина (ТИКН) для лечения АтД у детей нормативным документам и их использования врачами в клинической амбулаторной практике	91

3.3.5 Соответствие выбора эмолентов для лечения АТД у детей нормативным документам и их использования врачами в клинической амбулаторной практике.....	95
3.3.6 Целесообразность использования системных антибиотиков для лечения АТД у детей в клинической амбулаторной практике	96
3.4 Приверженность к терапии детей и подростков, больных атопическим дерматитом.....	97
3.5 Рациональный подход к фармакотерапии атопического дерматита у детей в клинической амбулаторной практике	105
3.5.1 Разработка стратегии и тактики рациональной фармакотерапии атопического дерматита легкой и среднетяжелой степени у детей в клинической амбулаторной практике	105
3.5.2 Реализации на практике стратегии и тактики рациональной фармакотерапии АТД легкой и среднетяжелой степени у детей в клинической амбулаторной практике	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	127
ВЫВОДЫ	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Индивидуальная регистрационная карта больного «Оценка приверженности к терапии больных АТД»	171
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Индивидуальная регистрационная карта (ИРК) для ретроспективного анализа амбулаторных карт больных атопическим дерматитом (данные за последние 2 года).....	173
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Индивидуальная карта для проспективного анализа рациональной фармакотерапии АТД дерматита у детей в клинической амбулаторной практике	175

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническое рецидивирующее течение атопического дерматита (АтД), возрастная динамика клинических манифестаций, участие в патогенезе заболевания многочисленных экзо- и эндогенных факторов указывают на междисциплинарную значимость данной проблемы [161; 200]. Рост заболеваемости АтД среди детей [40; 88; 108; 202]; его преобладание в структуре кожной патологии (до 74%) [59]; увеличение числа больных подростками (15-17 лет) и взрослых лиц [53; 80] указывают на необходимость изучения причин данного явления.

Тактика лечения АтД базируется на ключевых аспектах патогенеза заболевания и индивидуальных особенностях его течения [15; 76; 88; 98; 148; 237; 249]. Учитывается сочетание иммуногенетических и средовых факторов [101; 165]. Среди последних значима адекватность выбранных лекарственных средств (ЛС), как критерий квалифицированной медицинской помощи пациенту [44; 60]. Однако исследований, посвященные анализу недостатков в выборе тактики лечения АтД, недостаточно [101; 156] и они не касаются соответствия назначений врачей утвержденным клиническим рекомендациям и инструкциям по медицинскому применению препаратов. Имеющиеся нарушения в выборе тактики лечения больных являются серьёзной медицинской, социальной и экономической проблемой [63; 199].

В настоящее время МЗ РФ стало акцентировать внимание на целевом назначении ЛС в клинической практике. Коморбидность соматической патологии требует от врача осуществлять персонифицированный, а не ориентированный только на основное заболевание подход к диагностике, лечению и профилактике [20; 42; 125]. Для оценки эффективности лечения издан Приказ МЗ РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». В 2019 г. вступил в силу Приказ МЗ РФ от 07.06.2019 №381н «Требования к организации проведения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности». Совершенствование качества

медицинской помощи в амбулаторных условиях – одна из ключевых задач здравоохранения РФ [75] и основа для разработки стратегии по ее улучшению [83].

Степень разработанности

Принято считать, что основным контингентом риска при АтД являются дети. Анализ интенсивных показателей распространенности и заболеваемости АтД подростков 15-17 лет значим для Вооруженных сил РФ. Причиной персистенции АтД могут быть недостатки в выборе тактики лечения, что указало на целесообразность изучения фармакотерапии с учетом особенностей течения заболевания, анализа приоритетов в выборе ЛС, показаний для их использования, соблюдения утвержденных стандартов терапии и оценки приверженности больных к лечению. Завершенность исследования базируется на разработке стратегии и тактики рациональной фармакотерапии, цель которой – повышение эффективности терапии.

Цель исследования

Разработать тактику рационального подхода к фармакотерапии АтД у детей в амбулаторной практике с учетом течения заболевания, существующих рекомендаций и недостатков предшествующей терапии.

Задачи исследования

1. Провести по данным официальной статистики анализ заболеваемости детей АтД и определить возрастные контингенты риска.
2. Изучить по данным ретроспективного анализа амбулаторных карт особенности течения АтД у детей различных возрастных групп.
3. Оценить соответствие фармакотерапии АтД у детей в амбулаторной практике инструкциям по медицинскому применению лекарственных средств (ЛС) и ФКР РОДВК.
4. Провести многофакторный анализ приверженности к терапии детей с АтД.
5. Разработать стратегию и тактику рационального подхода к фармакотерапии АтД у детей в амбулаторной практике и оценить ее эффективность.

Научная новизна

Сравнительный анализ интенсивных показателей распространенности (ИПР) и заболеваемости (ИПЗ) АтД детей и расчет показателя диспансеризации (ПД) в РФ, 8 ФО и гг. Москва и Санкт-Петербург, позволили впервые показать значимость подростков (15-17 лет) в эпидемиологии заболевания.

Впервые путем ретроспективного анализа амбулаторных карт изучены особенности течения АтД у детей 3-х возрастных групп (7-11, 12-14 и 15-17 лет). Анализ проведен с учетом гендерных и 15 клинических характеристик. Методом корреляционного анализа доказано, что у подростков 15-17 лет заболевание протекает тяжелее, чем в других возрастных группах и установлены причины, отягощающие течение заболевания.

Впервые у детей различных возрастных групп осуществлен ретроспективный анализ соответствия фармакотерапии АтД в амбулаторной практике ФКР РОДВК и инструкциям по медицинскому применению ЛС с учетом особенностей течения заболевания. Выявлены нарушения при использовании антигистаминных препаратов 2 поколения (АГП-2П), топических глюкокортикостероидов (ТГКС), топических ингибиторов кальциневрина (ТИКН), число которых было максимальным у подростков 15-17 лет. Нецелевое использование комбинированных ТГКС с антибиотиками, в том числе на фоне системных антибактериальных препаратов (АБП), явилось предиктором возникновения кандидоза, как медикаментозного осложнения АтД, особенно в старшей возрастной группе (33,3%).

Впервые при АтД проведен многофакторный анализ приверженности к терапии. Значение комплаенса достоверно уменьшалось по мере взросления детей; снижалось при увеличении степени тяжести АтД, формировании его непрерывного течения, наличии сопутствующих АтД заболеваний различного генеза, особенно при увеличении их числа.

Впервые на основе стратегии, базирующейся на многовариантном анализе причин неэффективности предшествующей терапии АтД, разработана тактика рационального подхода к фармакотерапии заболевания у детей 7-17 лет, в основу

которой положены индивидуальные особенности течения заболевания, недостатки предшествующей терапии, как результат несоблюдения ФКР РОДВК и инструкций по медицинскому применению ЛС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Преобладание подростков 15-17 лет в эпидемиологии АтД связано с активной диспансеризацией юношей приписного возраста, ранее получавших лечение у других специалистов; постановкой их на учет по месту жительства; выявлением заболевания дерматологами военкоматов.

Увеличение числа больных с непрерывным течением АтД при росте числа сопутствующих заболеваний от 6,7% (одно) до 56,7% (три и более), а также их обострение (57%) за 2 года, в том числе по 2-3 раза (27,3%) указывает на необходимость привлечения смежных специалистов.

В основу разработки образовательных программ положены данные о неприверженности к терапии подростков 15-17 лет ($1,5 \pm 1,2$ баллов), их редкое посещение дерматолога, как в стадии неполной ремиссии для контроля эффективности терапии (28,6%), так и при обострении процесса (за 2 года $1,7 \pm 0,8$ раз). У этих подростков число сопутствующих АтД заболеваний, без учета клинических манифестаций «атопического марша» было максимальным ($2,72 \pm 0,77$), коррелировало со среднетяжелой степенью АтД, что обосновало целесообразность использования дополнительных методов обследования.

Нерациональная фармакотерапия – одна из причин персистенции АтД у подростков 15-17 лет. Среднетяжелое течение АтД этой группе преобладало при использовании АГП-2П с отсутствием показаний для лечения кожной аллергии. Причиной рецидивов АтД являлись стереотипы и эмпирический подход к выбору одних и тех же ТГКС из года в год; уменьшение частоты использования ТИКН по мере взросления детей, особенно при среднетяжелой степени заболевания; назначение их при наличии вторичной пиодермии. Использование 2К-ТГКС с антибиотиками при отсутствии пиодермии (54,5%), особенно в сочетании с системными АБП (57,5%), коррелировало с частотой регистрации кандидоза, который можно трактовать, как медикаментозное осложнение терапии.

Применение методов лабораторной верификации инфекционных аллергенов позволило объективизировать назначение комбинированных ТГКС. Показано, что на приверженность к терапии детей с АтД влияют отсутствие убежденности в соблюдении режима лечения, что снижает качество терапии.

Реализация стратегии и тактики рационального подхода к фармакотерапии АтД у детей с легкой и среднетяжелой степенью заболевания позволили повысить эффективность лечения. Это подтверждено положительной динамикой показателя SCORAD; полным разрешением клинических проявлений заболевания через мес. (легкая степень) и 1,5 мес. (среднетяжелая степень); уменьшением в 7,9 раза числа пациентов с обострениями АтД; разрешением процесса у большинства больных с непрерывным течением АтД.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа базируется на данных литературы о заболеваемости детей АтД, клинике, роли этиопатогенетических факторов при выборе тактики лечения, методов диагностики, подходов к фармакотерапии и приверженности пациентов к лечению. Для решения поставленных задач использованы аналитический, психологический вербально-коммуникативный, клинический, лабораторные и статистические методы исследования. Изучение перечня ЛС, зарегистрированных в ГРЛС для лечения АтД, данных ФКР РОДВК, инструкций по медицинскому применению препаратов, недостатков при их использовании в амбулаторной практике легли в основу разработки рационального подхода к фармакотерапии АтД с последующей оценкой ее эффективности.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Сравнительный анализ ИПР и ИПЗ АтД в РФ, ее 8 ФО, гг. Москве и Санкт-Петербурге за 2009-2010 и 2015-2016 гг. и коэффициентов диспансеризации (2015, 2016 гг.) позволил доказать ведущую роль подростков 15-17 лет в эпидемиологии АтД.

2. Оценка особенностей течения АтД у детей 3-х возрастных групп (7-11, 12-14 и 15-17 лет) с использованием 15 клинических критериев показала

преобладание более тяжелого течения АтД у подростков 15-17 лет, а редкое посещение ими дерматолога (28,6%) в стадии неполной ремиссии для оценки эффективности лечения – о слабой приверженности к терапии.

3. Ретроспективный анализ данных амбулаторных карт детей с АтД, свидетельствует о нецелевом использовании АГП-2П, ТГКС, ТИКН с учетом особенностей течения заболевания. Лидирование этих нарушений у подростков 15-17 лет – одна из причин персистенции АтД и основа для разработки рационального подхода к фармакотерапии заболевания.

4. Разработанные стратегия и тактика рационального подхода к фармакотерапии АтД, базирующиеся на нецелевом использовании ЛС – основа для повышения эффективности терапии при легкой и среднетяжелой степенях заболевания в амбулаторной практике. Важную роль играет использование пациентами и/или их родителями информационных материалов о принципах и безопасности применения ТГКС, а врачами – пособий, систематизирующих выявленные недостатки в выборе препаратов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствует формуле научной специальности: 14.01.10 – «Кожные и венерические болезни» и формуле специальности. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 2 (заболеваемость), 3 (клиника и диагностика) и 4 (лечение).

Степень достоверности и внедрение результатов исследования

Достоверность результатов диссертации базируется на использовании официальных документов: Статистические материалы МЗ РФ о заболеваемости и распространенности АтД; Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС); ФКР РОДВК (2016). Проведен анализ 251 амбулаторной карты больных АтД. Эффективность рациональной фармакотерапии АтД легкой и среднетяжелой степени у детей в амбулаторных условиях изучена у 65 пациентов. Используются современные методы исследования, проведен адекватный статистический анализ результатов.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на XI Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (М., 2018); XXXV, XXXVI, XXXVII научно-практических конференциях с международным участием «Рахмановские чтения» (М., 2018, 2019 и 2020); Всероссийской научной конференции, посвященной 80-летию кафедры дерматовенерологии Курского ГМУ (Курск, 2018); III Всероссийской научно-практической конференции «Импортозамещение в дерматологии» (М., 2019); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы детского здоровья» (Ташкент, 2021); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современная педиатрия. Достижения и перспективы» (Республика Казахстан, Семей, 2021), XXI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (М., 2021).

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 23 работы, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 2; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 1; обзор в журнале из Перечня ВАК при Минобрнауки России – 1; публикаций в иных изданиях - 4; материалов международных конференций в журнале из Перечня ВАК при Минобрнауки России – 7 (тезисы); публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 4; монография – 1; учебных пособий – 3.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 176 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований (5 глав), выводов, практических рекомендаций и заключения. Список литературы включает 265 источников: 127 отечественных и 138 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 61 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологические аспекты атопического дерматита в России и за рубежом

Эпидемиологическая ситуация в РФ при оценке состояния здоровья населения характеризуется его резким ухудшением у детей и подростков. Данные официальной статистики Центра демографии и экологии человека института народного хозяйственного прогнозирования РАН подтверждают этот факт. Данные официальной статистики свидетельствуют, что показатель заболеваемости детей (0-14 лет) и подростков (15-17) за 5 лет вырос в 1,3 раза.

Аллергические заболевания имеют значительный удельный вес в структуре общей заболеваемости человека. Среди них лидирует АтД, доля которого составляет 50-60% [11]. В общей структуре дерматозов на долю АтД приходится от 5 до 30% [55; 123; 174]. Анализ частоты и структуры госпитализации больных дерматозами свидетельствует о стабильном преобладании больных с тяжелыми формами аллергодерматозов (56,8%) [66].

АтД – самое частое заболевание в детском возрасте (от 0 до 18 лет) [90; 91]. Самые высокие показатели заболеваемости АтД зарегистрированы у детей, рожденных после 30-х годов 20-го столетия [14]. У 60-70% детей начало манифестации АтД совпадает с первыми месяцами жизни [73]. В дальнейшем наблюдается хронизация процесса под влиянием многочисленных экзогенных и эндогенных факторов.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что в мировом масштабе АтД страдает от 3% до 15% детского населения, а в экономически развитых странах этот показатель достигает 30% [138; 226]. Традиционно считается, что у детей АтД является лидирующей дерматологической патологией [7; 24; 30; 50; 97; 118]. Как в России, так и за рубежом, в последние 40 лет отмечена стойкая тенденция увеличения числа больных АтД, что приводит к ограничению их жизненных и социальных функций [234; 242]. В мире

повсеместно отмечается увеличения числа детей с АтД [103]. Результаты международного эпидемиологического исследования проблемы астмы и аллергии у детей, проведенного ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) свидетельствуют, что распространенность АтД в популяции детей в США достигла 17%, в Европе – 15,6%, в РФ – 6,2-15,5%. В странах Европы за последние 30 лет 20-го столетия заболеваемость детей АтД увеличилась в 6,6 раза [152], а в РФ за 5 лет 21-го столетия – в 1,9 раза [91]. А за первые 10 лет 21-го столетия возросла более чем в 2 раза, преимущественно у детей в возрасте от 0 до 14 лет [202]. Наметилась четкая тенденция увеличения заболеваемости АтД детей старших возрастных групп и подростков в связи с поздней манифестацией заболевания [80; 107].

Мировое значение ИПЗ АтД в промилле (расчет на 1000 населения) составляет 15‰ [30]. В РФ до 1991 г. ИПЗ АтД ежегодно не превышал 2,4-2,5‰ [17]. В 2005-2006 гг. ИПР АтД у населения РФ равнялся 4,6-4,8‰ [90]. Наивысшее его значение зарегистрировано у детей до 14 лет (17,4-18,5‰), несколько ниже – у подростков (10,6-10,7‰) и минимальное – у лиц старше 18 лет (1,9‰). К 2008 г. ИПЗ АтД населения РФ составлял 2,4-2,6‰ и не отличался от такового в более ранние годы. Его максимальное значение было у детей до 14 лет (9,8-10,6‰), в 2 раза ниже – у подростков (4,2-4,4‰), а минимальное – у лиц старше 18 лет (0,96-0,97‰) [11]. К 2016 г. ИПР практически не изменился по сравнению с 2005-2006 гг. (4,4‰), а ИПЗ АтД снизился 2,3 раза и составил всего 2,0‰ [91].

Данные о заболеваемости АтД подростков в (15-17) лет единичны. По данным призывных комиссий военкоматов Ульяновской области в 2007 г. доля АтД в структуре дерматологической патологии, послужившей причиной отсрочки от службы в ВС РФ, составила 48,9% [107]. На примере Одинцовского района Московской области показано, что распространенность АтД у юношей приписного возраста в 2002-2006 гг. была 1,7-4,3 раза, а заболеваемость – в 1,5-4,4 раза выше, чем у девушек той же возрастной группы [104].

Учитывая, что в патогенезе АтД важная роль отводится взаимодействию генетических и средовых факторов, его распространенность в различных странах значительно варьирует. Международное исследование, посвященное изучению астмы и аллергии у детей, позволило определить распространенность АтД в мировом масштабе. В данном многоцентровом проекте приняло участие 56 стран и 154 медицинских центра. В ходе исследования использованы единые стандартизированные критерии диагностики АтД [7]. В течение 10 лет обследовано более 700000 больных в возрасте от 0 до 65 лет в различных странах мира [7]. Дизайн исследования был различным. В одних странах на предмет выявления АтД врачи осматривали школьников, детей от матерей, больных астмой. В других – осуществляли ретроспективный анализ медицинской документации в лечебных учреждениях. В третьих – проводили личный и телефонный опрос населения с использованием адаптированных анкет и др. Выборка лиц, включенных в исследование, колебалась от 357 детей в Дании [7] до 508490 в Японии [264]. В большинстве стран Европы этот показатель находился в пределах от 5 до 15%. А во многих странах Южной Америки и Африки превышал 15%. В 25 Европейских странах и США распространенность АтД составляла в среднем 7,1% [175]. Минимальные значения показателя распространенности АтД зарегистрированы в Южной Африке (1%) [7], Эфиопии (1,8%) [142], Румынии (18%), а максимальные – в Дании (44%), Австралии (28,7%), Великобритании (25,3%) [260], Японии (22,9%) [264]. Отличий показателя заболеваемости с учетом пола не выявлено. В возрастной группе старше 20 лет в Норвегии и Великобритании распространенность АтД была минимальной (2%) [7; 260].

АтД имеет междисциплинарное значение. По данным ВОЗ и Всемирной организации по аллергии (WAO) АтД занимает четвертое место среди социально значимой медицинской патологии [103]. К врачам общего профиля обращается до 30% больных АтД [103].

Настораживает факт персистенции АтД у взрослых в 30-60% случаев [5; 10; 21; 103]. При проведении эпидемиологического исследования в 3 городах РФ (Санкт-Петербург, Пермь, Самара) поздняя манифестация АтД в возрастной

группе 18 лет и старше установлена у 18,4% женщин и у 16,5% мужчин. Основная численность больных (69,5-94,3%) регистрировалась в возрасте 18-35 лет. А в г. Пермь 57,1% женщин были даже в возрасте 36-55 лет [58].

Выявлено, показатель заболеваемости АТД напрямую зависит от активности научных исследований, проводящихся в регионе. Это подтверждает сравнение ИПЗ и ИПР АТД в диссертационном исследовании, выполненном в Улан-Уде (республика Бурятия), и данных официальной статистики после его завершения. Так с 1999 по 2002 гг. ИПЗ аллергодерматозами детей в возрасте 0-17 лет увеличился с 2779 до 3307, а ИПЗ АТД – с 1825 до 2100 [17]. По данным официальной статистики в последующие годы (2005-2016) ИПР АТД у детей 0-14 был высоким и колебался от 1968,5 (2014) до 2089,4 (2010), а ИПЗ за 8 лет (с 2009 по 2015 гг.) снизился в 1,6 раза (1520,2 против 977,8) [91]. У подростков (15-17 лет) в течение этих же 10 лет ИПР АТД был в пределах 945,2 (2016) – 1614,6 (2014), а ИПЗ – 221,5 (2016) – 715,6 (2010). В последнем случае заболеваемость подростков в 2016 г. по сравнению с 2010 г. снизилась в 3,2 раза (221,5 против 715,6).

1.2 Значение этиопатогенетических механизмов в выборе тактики лечения атопического дерматита

Выбор тактики лечения АТД базируется на знании врачами трех основных механизмов его патогенеза [5; 7; 99; 107; 108; 147; 153; 215; 246]. Во-первых, это генетическая предрасположенность к атопии; во-вторых – нарушение целостности эпидермального барьера; в-третьих – разнообразие иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление в коже [190; 222; 259; 265]. Реализация этих патогенетических механизмов индивидуальна у каждого пациента. При выборе тактики лечения АТД следует учитывать две точки зрения на патогенез заболевания. Первая теория объясняет АТД как аллергическую реакцию немедленного типа, клинические симптомы которой проявляются аллергией, в основе которой лежит генетическая предрасположенность к гиперпродукции

цитокинов и специфических IgE [178]. Однако в конце 20 века и начале нового столетия патогенез АТД был дополнен новыми данными. Они базируются на изучении роли филагтрина в формировании целостности эпидермального барьера кожи [203; 205; 237]. В соответствии с этим первую теорию принято назвать иммуногенетической, вторую – морфологической с акцентом на ее превалирование [101]. Иными словами, новая концепция патогенеза АТД основана на сочетании генетических и средовых факторов. Если у пациента выявляется предрасположенность к атопическому типу иммунного ответа и к нарушению целостности эпидермального барьера, то это обозначено как взаимодействие ген-ген, а роль каждого фактора в патогенезе заболевания может быть неоднозначной [5]. Реализации иммуногенетических механизмов строго индивидуальна у каждого пациента, т.к. зависит от воздействия на его организм различных и многочисленных факторов окружающей среды. В соответствии с этим вторая концепция патогенеза АТД, – это взаимодействие гена и среды [165].

Роль генетических факторов в патогенезе достаточно хорошо изучена. Частота возникновения АТД у пациента напрямую связана с наличием атопических заболеваний в семье или среди его родственников [213; 247]. Установлено, что у однояйцовых близнецов конкордантность по АТД составляет 77%, а двуяйцовых – всего 15%. При наличии АТД у отца и матери пациента риск возникновения заболевания у их ребенка увеличивается в 5 раз, если болен только родитель – в 2 раза [223]. Механизмы формирования патологического процесса в коже при АТД напрямую связаны с генетическим фактором. Происходит значительное увеличение числа клеток Лангерганса, их перераспределение в эпидермисе, возрастает число высоко-аффинных рецепторов на их мембранах. Одновременно нарастают функции кератиноцитов с акцентом на их митотическую активность [130; 265]. Генетически детерминированы повышение числа эозинофилов «долгожителей» в периферической, дефицит церамидов и полиненасыщенных жирных кислот [230; 262]. Продолжительность функционирования эозинофилов при АТД увеличивается с 1 мес. до 3 мес.

Формирование «атопического марша» наблюдается также при наличии определенных геномных поломок у пациентов с АтД [134; 232].

Патогенетически значимым механизмом при АтД является мутация гена филаггрина, который принимает участие в создании целостности эпидермального барьера [157; 178; 179; 184; 192; 217]. В этом процессе задействованы кератиноциты и водно-липидная мантия кожи. Филаггрин – основной гидрофильный белок эпидермиса, склеивающий филаменты кератина, что способствует трансформации зернистых клеток в плоские безъядерные чешуйки. Формируется структурная матрица, которая выполняет роль защитного барьера [205; 216]. При АтД мутация гена филаггрина приводит к утрате его защитной функции, нивелируется барьер кожи, что лежит в основе развития в ней воспаления [185; 190; 205; 262]. Доказан факт наличия при АтД дефицита жирных кислот, особенно γ -линоленовой ($\omega 6$), керамидов и фермента $\omega 6$ -десатуразы. Это способствует нарушению гидролипидной мантии кожи и обуславливает процесс трансэпидермальной потери воды. В результате возникает выраженная сухость кожных покровов и увеличивается ее чувствительности к различным раздражителям [197; 205].

Для атопии характерен полигенный генетический контроль, что доказано определением идентификации генов, играющих роль в возникновении атопии [166; 185]. Определено несколько групп генов, связанных с АтД: гены, распознающие антигены и факторы гуморального иммунного ответа, гены метаболизма медиаторов воспаления, рецепторов интерлейкинов, факторов транскрипции [166; 185]; гены-регуляторы структуры и функции эпидермиса. В хромосоме 2q12 определенный локус ответственен за рецепторы цитокинов IL33, IL1RL1, IL18R1. Доказано, что IL33, участвуя в иммунных ответах Th2-типа, играет важную роль в патогенезе АтД. Ген, кодирующий один из высокоаффинных рецепторов для IgE, располагается в хромосоме 7p22 [155; 179; 213]. В хромосоме 5q31-33 определен ген IL-13 и установлено, что он стимулирует синтез IgE, является фактором роста В-лимфоцитов, а также подавляет биосинтез IF- γ , который активируется Th1-клетками. Его главная роль в

патогенезе АД заключается в манифестации заболевания. В этой же хромосоме определено несколько генов цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13), которые продуцируются Th2-клетками и играют главную роль в развитии клинической манифестации АД. Установлено, что ген IL-4 переключает биосинтез иммуноглобулинов с IgM на IgE и IgG4. Ген SCF (фактор стволовых клеток) стимулирующий пролиферацию тучных клеток в дерме, определен в хромосоме 12q14-q24-33 [247; 264].

Каскад иммунных реакций при АД достаточно сложный. В патогенезе воспалительных реакций, возникающих в коже у больных АД, задействованы многие клетки: кератиноциты, тучные клетки, клетки Лангерганса, лимфоциты, тканевые эозинофилы и макрофаги. Кератиноциты после получения антигенного сигнала немедленно начинают продуцировать тимический стромальный лимфопоэтин. Его функция состоит в обеспечении миграции клеток Лангерганса в лимфатические узлы, где они осуществляют презентацию антигена Т-лимфоцитам и запускают иммунный ответ [180; 186]. Продукция кератиноцитами цитокинов (IL-1,-8,-16, TNF α и др.) сближает их с клетками иммунной системы. Апоптоз кератиноцитов играет роль в освобождении хемотаксических факторов, цель которых – привлечение Т-клеток в эпидермис и увеличение продукции IF- γ и Fas-антигена в очагах поражения кожи [3; 7].

Клетки Лангерганса являются главными клетками иммунной системы кожи, т.к. отвечают за IgE-опосредованное накопление аллергенов и их презентацию Т-лимфоцитам, принимают участие в формировании острой фазы аллергического воспаления и переключения на Th2-иммунный ответ. Число клеток Лангерганса в эпидермисе при АД значительно больше, чем лиц без аллергической патологии кожи, что объясняет преимущественное поражение кожи при АД [27].

Иммунные нарушения обусловлены нарушением дифференцировки субпопуляций Т-лимфоцитов и профиля их цитокиновой секреции. При АД они развиваются преимущественно в Т-клеточном звене и обусловлены нарушением дифференцировки субпопуляций Т-лимфоцитов и профиля их цитокиновой секреции [27; 174]. Дисбаланс клеточного иммунитета осуществляется

одновременно с активацией клеточно-опосредованной аллергической реактивности. Достоверно установлено, что концентрации цитокинов Th2-типа (IL-4, IL-5, IL-13, TNF α), существенно выше, чем цитокинов Th1-типа. Первые стимулируют продукцию IgE [100; 178; 265]. Данная дифференцировка T-хелперов при сенсibilизации получила название Th1/Th2-парадигмы [136].

Тучные клетки, которых в коже достаточно много, реализуют аллергическую реакцию немедленного типа и ответственны за иммунный процесс в местах локализации аллергена. Важно отметить, что на поверхности этих клеток локализуется специфические рецепторы для IgE, которых здесь около 300 тыс. Считают, что первичная сенсibilизация тучных клеток приводит к усилению Th2-зависимого иммунного ответа и привлечению эозинофилов в очаги поражения [27; 193; 198].

Эозинофилы в острой фазе аллергического воспаления начинают продуцировать нейротоксин эозинофилов, эозинофильный катионный протеин, лизофосфолипазу, миелопероксидазу и др. Эозинофильный катионный белок является причинно значимым фактором в возникновении экзематозного процесса в коже [194]. При обострении АД в крови возрастает концентрация IL-5 и эозинофильных хемокинов. Это способствует транслокации эозинофилов из сосудистого русла в воспаленную кожу. Эозинофилы продуцируют цитотоксические вещества, повреждающие липидные мембраны клеток кожи. Генерация активных метаболитов кислорода и эозинофильного катионного протеина с нейротоксичными свойствами усиливает патологический процесс в коже. Доказано, что эозинофилы вырабатывают ингибитор гистамина, участвуют в фагоцитозе иммунных комплексов, содержащих IgE, и в репарации тучных клеток [162; 211].

Выбор тактики лечения АД строится с учетом его тип: IgE-опосредованный и IgE-неопосредованный [15; 62; 210]. Эти типы АД еще называют гиперэргическим и нормэргическим вариантами. Установлено, что эти варианты имеют характерные клинические особенности, отличающие их друг от друга. При наличии у больного IgE-антител АД часто сочетается с различной патологией

органов пищеварения и «атопическим маршем»; наблюдаются обострения в осенне-зимний и весенний периоды; выражен гипокортицизм, что обуславливает острый характер кожного процесса с преобладанием пролиферативного компонента (лихенификация и пруригинозные высыпания). Для нормэргического варианта характерно отсутствие сезонности; непрерывно рецидивирующее течение; частое вторичное инфицирование кожных покровов с преобладанием бактериальных агентов. Патологический кожный процесс в большинстве случаев характеризуется склонностью к экссудации и мокнутию; преобладают экссудативные и эритематозно-сквамозные формы заболевания; выражены психосоматические, вегетососудистые расстройства и имеются очаги хронической инфекции.

Данные литературы об эффективности ЛС, входящих в перечень ФКР РОДВК для лечения АтД (АГП, ТГКС, ТИКН, активированный пиритион цинка, циклоспорин, системные кортикостероиды) достаточно полно представлены в отечественных и зарубежных статьях на протяжении более 50 лет. В настоящем обзоре сделан акцент преимущественно на препаратах, которые используются в клинической практике не более двух десятилетий. Некоторые из них не включены в ФКР РОДВК (2016), спектр других постоянно расширяется, а часть впервые внесена в новые ФКР РОДВК (2020), которые еще не утверждены МЗ РФ, но активно обсуждаются медицинской общественностью

Многочисленными исследованиями доказан положительный эффект витамина Д при АтД [200; 256]. При снижении уровня 1,25-дигидроксивитамина D₃ в сыворотке крови больных рекомендовано использовать витамин Д. Такой подход называют даже «оптимальной стратегией для улучшения состояния больных» [219]. Однако ответ на вопрос о причинах дефицита витамина Д в организме больных АтД еще не получен. Это может быть связано с уменьшением потребления витамина D с пищей, снижением сезонного времени воздействия ультрафиолета на кожу, снижением регуляции его гомеостаза в сыворотке крови с помощью связывающих витамин D белков [253; 257].

В рекомендациях Американской академии дерматологии (American Academy of Dermatology) системная терапия при среднетяжелых и тяжелых формах АтД включает циклоспорин, метотрексат, азатиоприн, микофенолатмофетил [236]. При тяжелых формах АтД препаратом первой линии является циклоспорин, второй – азатиоприн, третьей – метотрексат [229]. Однако эти препараты обладают серьезными побочными эффектами, обусловленными их токсическим действием на различные органы и системы больного [3]. Риск развития побочных эффектов возможно свести до минимума, регулярно исследуя уровни креатинина, печеночных ферментов, электролитов в крови и измеряя артериальное давление. Короткие курсы терапии считают нецелесообразными. Не рекомендуется прекращение лечение после назначения высоких доз препарата [57].

Многочисленные исследования посвящены лечению АтД различными биологическими препаратами. Дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, способное связываться с субъединицей IL-4R и ингибировать передачу сигналов цитокинов IL-4 и IL-13. Дупилумаб зарегистрирован в США, Евросоюзе и Японии для лечения взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД. Он в настоящее время является единственным биологическим препаратом для лечения АтД, зарегистрированным в России. Дупилумаб включен в Проект новые ФКР РОДВК (2020). Результаты оценки его эффективности и безопасности при системном применении при АтД обобщены в обзорах на основе сетевого метаанализа данных литературы [161; 244; 255]. Итоги рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований при изучении действия дупилумаба у взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой АтД свидетельствуют о его высокой эффективности. Проведено два международных исследования: SOLO 1 (671 пациент) и SOLO 2 (708 пациентов) [137; 148; 240; 249]. Препарат можно применять для лечения АтД у пациентов старше 18 лет. Вводится подкожно в дозе 600 мг ежедневно, а затем 300 мг 1 раз в 2 недели длительно. При оценке по шкале Eczema Area and Severity Index улучшение кожного процесса более чем на 75% наблюдалось у большинства пациентов. Его применение сопровождалось достоверным

уменьшением зуда, симптомов тревоги, депрессии и улучшением качества жизни. На фоне биологической терапии побочные эффекты были редкими, преобладали реакции в месте инъекции и конъюнктивит. Показан при отсутствии или недостаточной эффективности от использования ТГКС или при наличии противопоказаний для их назначения..

В последние годы учены активно проводят научные исследования по изучению терапевтической эффективности при АтД других биологических препаратов. В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании изучена эффективность омализумаба, который назначали пациентам с тяжелым течением АтД. Установлен факт снижения уровня IgE в сыворотке крови, уменьшение интенсивности зуда, положительная динамика кожных проявлений [178]. При отсутствии мутаций гена филаггрина (FLG) наблюдалась выраженная положительная динамика разрешения кожного процесса, а при их наличии – отсутствовала [184].

Биологический препарат ритуксимаб назначали пациентам с тяжелыми формами АтД. Отмечено значительное снижение индекса EASI при отсутствии динамики общих и специфических IgE-антител в сыворотке крови. Гистологическое исследование биоптатов кожи показало уменьшение спонгиоза, акантоза, воспалительной инфильтрации [139]. При отсутствии эффекта от использования системных глюкокортикостероидов и фототерапии больным с тяжелой формой АтД назначали 2–3 инъекции устекинумаба. Авторами отмечен выраженный терапевтический эффект. Стойкая ремиссия сохранялась в течение 12 мес. [159]. Исследование по изучению эффективности апремиласта показало значительное уменьшение интенсивности кожного зуда, снижение индекса EASI и улучшению индекса качества жизни. Переносимость препарата была хорошей, нежелательные эффекты отсутствовали [230].

ТИКН по сравнению с ТГКС обладают рядом преимуществ [71]. ТИКН не только подавляют активацию Т-лимфоцитов, но существенно влияют на кератиноциты. Считают, что основное действие ТИКН обусловлено восстановлением целостности кожного барьера. Использование ТИКН на

участках с нежной кожей, склонной к атрофии (лицо, шея, половые органы, складки кожи) увеличивает профиль безопасности топической терапии. ТГКС способствует снижению мРНК генов, кодирующих воспалительные цитокины, хемокины, сериновые протеазы, маркеры активации дендритных клеток, Т-клеток, ферментов, участвующих в синтезе липидов, богатых пролином белков, участвующих в связывании церамида. Пимекролимус не влияет на экспрессию этих генов. Совместное использование ТГКС и пимекролимус усиливает процесс восстановления дефекта филаггрина и лорикрина, участвующих в формировании верхнего слоя эпидермиса. Как и ТГКС ТИКН обладают противозудным эффектом. Отечественным ТИКН является такропик (0,03% и 0,1% мазь), в состав которого входит запатентованная гидрофильная основа (патент №RU 2538680 С2). ТИКН являются незаменимыми препаратами для проактивной терапии АД с высоким уровнем доказательности [221].

Эмоленты – средства, увлажняющие и смягчающие кожу, обладающие окклюзионным эффектом, входят в базисную терапию АД и применяются как средства для ухода за кожей. Основное свойство направлено на устранение ксероза и трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ). Дефект кожного барьера способствует повышению проницаемости кожи для экзогенных раздражителей и антигенов, что приводит к воспалению [59; 72; 120; 126]. Применение эмолентов при АД снижает чувствительность кожного покрова к патогенам и вероятность вторичного инфицирования [97; 115]. Эмоленты показаны всем больным независимо от клинической формы заболевания, стадии и тяжести процесса.

Механизм действия эмолентов различный. Пропиленгликоль, соевые стеролы и стеарат глицерина смягчают и смазывают кожу. Вазелин, минеральные масла и диметикон (жидкий силикон) обладают окклюзивным действием за счет чего уменьшается ТЭПВ [224]. Глицерин, мочевины, лактат аммония, гиалуроновая кислота оказывают увлажняющий эффект за счет привлечения и удерживания в коже молекул воды [141; 154; 226]. Эмоленты также уменьшают интенсивность зуда, воспаление, в том числе лихенизацию кожи, заживляют трещины [195; 248]. Стероид-спаринговый эффект эмолентов позволяет на 50%

уменьшить количество, используемых на кожу ТГКС [22; 121]. Анализ сравнительной эффективности эмоленгов свидетельствует об отсутствии значимых различий [206]. В Российских, Американских, Европейских клинических рекомендациях эмоленты при АТД имеет самую высокую степень оценки силы рекомендаций (А) и уровень доказательности (I) [154]. Эмоленты используются и для первичной профилактики сухости кожи [182; 231; 239].

Сравнительно недавно на фармацевтическом рынке появился новый класс эмоленгов – эмоленты-плюс. В их состав включены составляющие, которые при АТД действуют на микробиом кожи. Среди них бактериальные лизаты из *Aquaphilus dolomiae*: I-modulia – новый активный компонент, включающий сахара, липополисахариды клеточной стенки, аминокислоты на основе термальной воды Авен. Экспериментально доказана потенциальная иммуносупрессивная активность экстракта *A. dolomiae*, в частности влияние на пролиферацию Т-клеток CD4+, индуцированных секретом *S. aureus.*, а также повышение выработки цитокинов [131; 135; 152; 163; 204].

Создаются новые средства, в композиции которых входят различные вещества. Ниацинамид – один из компонентов таких композиций в средствах для ухода за чувствительной кожей, склонной к сухости и раздражению. Интракутанное проникновение ниацинамида в виде микро- и макроэмульсии выше, чем раствора. Препарат обладает профилем безопасности и отличной переносимостью [69; 76; 102; 261]. Созданы композиции, включающие аллантоин (увлажняющее, кератолитическое, регенерирующее и предотвращающее лихенификацию действие), селен (ингибирование реакции окисления), масло каритэ (липидовосполняющее действие), масло рапса (активное умягчение кожи), глицерин (увлажняющий и влагоудерживающий агент), глицин (противозудное действие) [2; 49; 72].

Составляющей комплексной терапии АТД является лечение сопутствующей АТД патологии. У детей это касается коррекции дисбиоза кишечника; патологии гастродуоденальной, желчевыделительной, эндокринной систем [62; 88; 98], кандидоза кожи и слизистых оболочек [106]; гиперколонизации кожи

липофильными дрожжами рода *Malassezia* spp. [105] и т.п. Однако в большинстве случаев при лечении АД достигается временный эффект. Правильно подобранная терапия позволяет удлинить интервал между рецидивами заболевания, либо осуществить трансформацию его непрерывного течения в рецидивирующее.

1.3 Современные подходы к фармакотерапии атопического дерматита

В настоящее время в мире медицинская общественность стала акцентировать внимание на безопасности ЛС. Это обусловлено тем, что осложнения фармакотерапии являются серьёзной медицинской, социальной и экономической проблемой. Данные различных экспертов свидетельствуют, что в развитых странах неблагоприятные побочные реакции (НПР) при использовании различных лекарств занимают 4–6-е место среди причин смертности. А затраты, связанные с НПР, исчисляются миллиардами долларов. На фармацевтическом рынке в 2007 году доля отечественных препаратов превышала 64%, а в последние годы в связи с импортозамещением значительно увеличилась [127].

В связи с переходом с ТН лекарственных препаратов на МНН на фармацевтическом рынке представлено большое число разных ЛС с одним и тем же действующим веществом. Выбор тактики лечения больного значительно усложнился с появлением дженериков оригинальных препаратов, существенно отличающихся по стоимости. Врачу необходимо запомнить большое число МНН препаратов; изучить по данным литературы их эффективность и, как следствие, накопить личный опыт по их применению. Важно определить приоритеты в выборе ЛС с учетом конкретной клинической ситуации; знать их дозы, кратность назначения, побочные эффекты, отличия новых препаратов от аналогичных старых, противопоказания при наличии сопутствующей патологии, взаимодействие лекарств в организме друг с другом, с пищей, биологическими веществами и т.п. [63]. Доля отечественных ЛС в 2007 г. на фармацевтическом

рынке превысила 64%, а в последнее десятилетие в связи с импортозамещением значительно увеличилась [127].

Клинические фармакологи систематизировали основные проблемы, связанные с применением ЛС. Они разнообразны по своей сути: применение ЛС при отсутствии показаний в инструкции для их назначения; неправильная доза и кратность назначения; неблагоприятные побочные реакции (НПР); отсутствие эффекта; злоупотребление лекарствами; несоблюдение больными схем лечения и др. [199]. Ошибки врачей при использовании ЛС в стационаре зарегистрированы у 3-16,9% больных, а потенциально опасны для здоровья пациента 2% из них. Ухудшение состояния здоровья после применения лекарств отметили 3-10% больных [228]. НПР могут быть причиной смерти больных, что отмечено специалистами в экономически развитых странах [160]. Существенно, что НПР при использовании различных ЛС в развитых странах занимают 4–6-е место среди причин смертности. А затраты, связанные с ними, исчисляются миллиардами долларов [63].

Для изучения возможных побочных реакций при использовании ЛС клиническими фармакологами проведен анализ 594 научных статей, опубликованных в 2007 году в 4 журналах: «Consilium Medicum», «Клиническая фармакология и фармакотерапия», «Терапевтический архив», «Клиническая медицина» [6]. Авторы отметили, что проблеме побочных реакций на медицинские препараты в отечественных медицинских изданиях уделяется явно недостаточное внимание. Только 99 (16,7%) статей содержали какую-либо информацию о НПР. В 1985 году состоялась международная конференция для специалистов в области фармаконадзора и редакторов нескольких медицинских журналов. Итогом явилась разработка рекомендаций, которые издательства должны внедрять в практику с целью привлечения медицинских работников для подготовки публикаций о НПР [263]. Аналогичный документ был подготовлен в 1997 году во Франции. Специалисты в области фармаконадзора считают, что информационная ценность публикаций в плане НПР крайне низкая. Даже, если имеются указание об их наличии, то отсутствуют альтернативные объяснения

этиологии их возникновения при лечении больных [6]. Об актуальности изучения НПР Советом Директоров Международного общества Фармакоэпидемиологов в 2004 году была создана специальная комиссия для разработки руководства к написанию статей о НПР, в состав которой вошли специалисты Северной Америки, Европы и Новой Зеландии [191].

В Государственной программе «Развитие здравоохранения» в России на период до 2025 года особое внимание уделяется удовлетворенности населения качеством медицинской помощи, в том числе медикаментозным обеспечением больных с различной патологией. Для оценки эффективности лечения больных издан Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». В нем четко определено, что формирование плана лечения при первичном осмотре больного должно осуществляться с учетом предварительного диагноза, клинических проявлений, тяжести заболевания, состояния пациента. Назначение ЛС необходимо проводить, основываясь на знании инструкций фирм производителей, возраста и пола больного, особенностей течения заболевания, наличия его осложнений и сопутствующей патологии. Коррекция плана лечения с использованием стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций проводится после проведения обследования больного, установления окончательного клинического диагноза.

16.09.2019 года вступили в силу «Требования к организации проведения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности», утверждённые Приказом МЗ РФ от 07.06.2019 № 381н. Одной из задач этого документа является оценка характера, частоты и возможных нарушений при оказании медицинской помощи, которые явились причиной ухудшения состояния здоровья и неудовлетворенности ее качеством. Для решения этой задачи рекомендовано использовать анализ данных амбулаторных карт и/или историй болезни методом случайной выборки. Это позволит оценить качество и безопасность лечения, в том числе медикаментозной терапии.

Охрана здоровья детей и подростков, своевременное и постоянное обеспечение их качественной медицинской помощью – одно из приоритетных направлений здравоохранения РФ. Атопический дерматит у данного контингента населения является лидирующей кожной патологией в структуре дерматозов различного генеза. АтД представляет собой междисциплинарную проблему, т.к. в повседневной клинической практике с ним сталкиваются врачи различных специальностей. Это обусловлено влиянием на течение заболевания различных эндо- и экзогенных провоцирующих факторов, среди которых важную роль играют различные сопутствующие заболевания, метаболические нарушения, которые способствуют развитию эндотоксими, затрудняют элиминацию аллергенов, влияют на иммунный статус и т.п. В связи с этим больные АтД обращаются не только к дерматологам, но и к педиатрам, терапевтам, аллергологам, иммунологам, гастроэнтерологам, оториноларингологам и другим специалистам. По данным ГКДЦ ДГКБ №13 только 12% больных АтД ранее наблюдались у дерматолога, 38% – у педиатра, 32% – у аллерголога или иммунолога. У каждого 4-го пациента (25,1%) имела место ошибка в диагностике, и как следствие, неадекватная терапия. Нередки случаи и гипердиагностики АтД.

Долгое время лечение АтД считали симптоматическим. Тактика лечения включала терапию, устраняющую зуд, воспаление на коже, восстановление эпидермального барьера, элиминацию аллергенов и различных триггеров. В тоже время методов лечения, позволяющих полностью вылечить пациента, пока нет, однако течение заболевания можно контролировать.

Условно-патогенная флора кожи (*Staphylococcus aureus* и *Malassezia spp.*) представляют собой суперантигены, нарушают целостность эпидермального барьера и приводят к «поликлональной активации» иммунного ответа. Они также принимают участие в аутоиммунном процессе заболевания. Доказано, что *S. aureus* способен даже изменять антигенный состав собственных тканей кожи пациентов с АтД [233].

Новая парадигма патогенеза АтД – основа для формирования терапевтического алгоритма. Иными словами, выбор тактики лечения АтД должен базироваться на обоснованности каждого этапа терапии и применении препаратов с доказанной эффективностью [101].

При выборе тактики лечения делается акцент на необходимость учета пяти основных критериев: зуд, сухость кожи, экзематозный процесс, аллергические реакции и кожные инфекции [250]. Современная концепция тактики лечения АтД, объединяя некоторые из перечисленных критериев, строится с учетом трех направлений: элиминация причинных триггеров, увлажнение кожи и восстановление эпидермального барьера, противовоспалительная терапия [103]. Профессором Ю.С.Смолкиным и соавт. (2016) [101] систематизированы данные литературы, в которой отражены ошибки врачей в выборе тактики лечения АтД.

1. Элиминационные мероприятия при АтД следует осуществлять только при наличии доказательной базы о связи обострений с конкретным аллергеном [140]. Доказано, что у детей до 2 лет с АтД в 50% случаев выявить причинно-значимые аллергены не удастся даже при использовании современных методов диагностики [155].

2. Не приемлемо понятие «гипоаллергенная диета», т.к. при доказанном факте выявления причинно-значимого аллергена диета должна быть только безаллергенной.

3. Неэффективность при АтД АГП, как I, так II поколений. Они отличаются только наличием выраженного седативного эффекта у АГП-1П, который за счет снотворного эффекта при тяжелом течении дерматоза, нестерпимом зуде улучшает состояние больного [16].

4. ТГКС – основные препараты при лечении АтД. Однако применение наружных дезинфицирующих средств и комбинированных ТГКС обосновано лишь при наличии инфекционных осложнений АтД и коротким курсом. Затем целесообразно использовать однокомпонентные препараты до достижения клинической ремиссии [227].

5. Неоправданное назначение пре-, пробиотиков и сорбентов при АД [265]. Дисбактериоз – это псевдоболь, которая якобы имеется у больных АД. Анализ данных за 2005 год о проведенной терапии АД в ГКДЦ ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова и опроса курсантов циклов детской дерматологии свидетельствует о сформировавшемся стереотипе лечения: АГП, кишечные ферменты и эубиотики и использование достаточно долго ТГКС.

6. Отсутствие взаимосвязи между нарушением эпидермального барьера, аллергической гиперчувствительностью к протеинам молока и лактазной недостаточностью [129].

7. Неоправданные рекомендации для использования в клинической практике препаратов на основании результатов отдельных исследований. Например, g-линолевой кислоты, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, высоких доз g-глобулинов и интерферона-g и т.п. [204].

8. Борьбу с ксерозом кожи необходимо начинать сразу с момента возникновения обострения АД. Следует избегать использования обычных средств для мытья, высушивающих кожу. Моющие средства должны не только очищать кожу, но и увлажнять ее. Не рекомендуется использовать ванны с настоем ромашки, коры дуба, чистотела и других лечебных трав. Небольшой противовоспалительный эффект трав несопоставим с выраженным высушивающим и дубящим действием. Усиливается зуд и, как следствие, вторичное инфицирование кожи [101]. По данным ГКДЦ ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова ванны с добавлением отваров высушивающих трав (череды, чистотела, лаврового листа) практиковали у 55% больных.

9. Показано чередование водных гигиенических процедур с бесконтактным увлажнением кожи термальной водой в аэрозольной форме. Ошибкой является втирание эмоленов в пораженные участки кожи, что способствует диссеминации золотистого стафилококка и липофильных дрожжей. Увлажняющий эффект при этом минимальный, а отрицательный эффект налицо.

10. Применять эмоленты следует только на очаги поражения, типичные для АД после устранения выраженного воспаления при дебюте заболевания за

счет использования ТГКС. Кожа при этом должна быть сухой, что типично для эритемато-сквамозной формы и при наличии умеренной лихенификации. Рациональное применение эмолентов способствует восстановлению эпидермального барьера и снижает частоты обострений АтД.

К.Н. Суворовой и К.Л. Варданян (2005) дополнен перечень вышеперечисленных ошибок.

1. Нарушение возрастных ограничений для применения ЛС.
2. Назначение ТГКС детям с АтД в 100% случаев при легкой и умеренной степени тяжести дерматоза.
3. Смешивание ТГКС с увлажняющими средствами.
4. Часто назначение детям фторированных и комбинированных ТГКС.
5. Использование ТГКС для профилактики обострений в период стойкой ремиссии (24,1%).
6. Отказ от водных процедур при обострении процесса (61,3%).
7. Отказ от использования смягчающих и увлажняющих средств при обострении заболевания (37,3%) и во время ремиссии (28,4%).
8. Самолечение и лечение парамедицинскими методами.
9. Игнорирование диспансерного учета, у дерматолога регулярно наблюдались 20,1% больных, у педиатра – 23,3%.

Причины ошибок в выборе тактики лечения АтД многочисленны: недостаточная подготовка по детской дерматологии, неумение правильно квалифицировать морфологические элементы на коже больного, отсутствие специфического диагностического критерия для АтД, возрастная эволютивная динамика патологического процесса, волнообразном течении с постепенной сменой провоцирующих факторов, наличие разнообразных дерматозов, для которых характерны экзематозные поражения кожи. Неправильно поставленный диагноз сопровождается неадекватной терапией.

Решение проблемы полипрагмазии в клинической медицинской практике – одно из условий совершенствования фармакотерапии в клинической амбулаторной практике. В мировом масштабе наблюдается тенденция разработки

и внедрения в практику здравоохранения новых ЛС. Одновременное назначение больному большого числа препаратов обозначается как полипрагмазия (ПП), которая в настоящее время считается одной из существенных проблем здравоохранения [61; 133; 139; 168]. Ее изучению посвящены исследования специалистов в разных странах [132; 151; 173; 218]. Существует несколько классификаций ПП. Одна из них базируется на числе назначенных больному ЛС: малая (одновременное назначение 2-4 препаратов), большая (5-9 ЛС) и чрезмерная (10 и более ЛС) [158; 189]. В основу другой классификации положены критерии обоснованности (рациональности) и необоснованности (нерациональности) назначения ЛС, что особенно значимо для многих хронических заболеваний в педиатрии [61], к которым относится и АД. Выявление потенциально неуместных назначений является актуальной задачей здравоохранения [129; 171; 172; 201]. Последствия полипрагмазии многочисленны [164; 207; 251]. Побочные эффекты терапии от одного ЛС могут расцениваться как самостоятельный симптом. Увеличивается риск лекарственных взаимодействий. Зарегистрировано замедление выведения лекарственных препаратов и увеличение периода их полураспада. Клинические последствия полипрогмазии могут проявляться патоморфозом клинической картины заболевания, неблагоприятными побочными реакциями, удлинением курса лечения или неэффективностью терапии. Значимы повышение стоимости лечения; увеличение числа срочных и повторных госпитализаций больного; снижение приверженности к терапии; невозможность объективного контроля эффективности терапии и, как следствие, расширение диагностического поиска; снижение качества жизни пациента. Причиной развития полипрагмазии могут быть клинические рекомендации, руководства профессиональных медицинских обществ, стандарты лечения, включающие в план комплексной терапии для лечения одной нозологической формы заболевания более 5 препаратов. При этом отмечено, что их эффективность соответствует высокому уровню доказательности – ПА и выше. Для улучшения доказательной базы полипрогмазии необходимы

клинические исследования по изучению целесообразности и обоснованности назначения ЛС [207].

Число больных с коморбидной патологией постоянно увеличивается, дети в этом плане не исключение. Специалисты различного профиля, следуя клиническим рекомендациям, назначают больным необходимые ЛС. Но нередко они не обращают внимания на уже получаемые больными препараты [173; 207]. В Великобритании, эту проблему пытаются решить, используя клинические базы данных или реестры пациентов [209]. Методы по изучению ПП базируются на использовании данных стационарных больных. В связи с этим применение любых подходов для анализа данной проблемы в амбулаторной клинической практике является актуальной задачей [167; 207]. На значимость проблемы ПП указывают факты ее регистрации у детей, госпитализированных в стационары [26; 58; 61; 160; 169; 208], и увеличение числа назначаемых лекарств в амбулаторных условиях [61]. Компьютеризация лечебных учреждений, внедрение и использование электронных карт пациентов в первичном звене значительно упрощает выявления пациентов с ПП [207]. По частоте ПП в амбулаторных условиях лидируют исследования, контролирующие назначение психотропных ЛС детям с различной профильной патологией [35; 117; 150; 188; 196; 245; 252].

В формировании полипрогмазии при лечении заболеваний различного генеза значимую роль играет агрессивностью рекламы в средствах массовой информации, доступность ЛС в аптечной сети, что способствует нерациональной терапии заболеваний. Кроме того, данной проблеме уделяется недостаточное внимание со стороны организаторов здравоохранения и ученых [47].

1.4 Приверженность к терапии детей и подростков с atopическим дерматитом

Специалисты ВОЗ считают, что приверженность пациентов к терапии – важный критерий эффективности при оказании медицинской помощи населению, а ее улучшение – отличная инвестиция при формировании программ оказания

медицинской помощи пациентам с хронической патологией [145]. Не случайно, проблема сотрудничества врача и больного с каждым годом становится все актуальнее. В тоже время она является и камнем преткновения современной медицины, т. к. выполнение режима приема препаратов, соблюдение пациентами всех рекомендаций – решающий фактор успеха или неуспеха лечения [45; 96]. Теоретические аспекты приверженности больных к терапии достаточно полно представлены в литературе [28; 37; 41; 67; 74; 119]. Приверженность пациентов к терапии – основа комплекса взаимоотношений «врач-пациент». Это отражено в изречении знаменитого врача Гиппократ: «Только тогда врач может вылечить больного, когда тот захочет этого». Практическое аналогичное высказывание принадлежит другому не менее знаменитому врачу Працельсу: «Три вещи образуют медицину: болезнь, больной и врач. Любое врачебное искусство будет напрасным, если больной не будет сотрудничать со своим врачом [122]. При отсутствии взаимопонимания между врачом и пациентом формируется порочный круг. Не соблюдение режима терапии приводит к снижению ее эффективности, бесполезным становится даже самое эффективное лекарство. В итоге болезнь прогрессирует, что приводит к частому пересмотру схем лечения и назначению новых ЛС. Врач разочаровывается в успехе лечения, снижается его профессиональный интерес к пациенту, создается впечатление «бесперспективности» больного. А у пациента формируется недоверие к профессионализму врача, происходит дискредитация веры в медицину и систему медицинской помощи [28].

Даже в развитых странах рекомендации врача выполняют всего 50% больных с различными хроническими заболеваниями [173]. Особенно проблема приверженности к лечению актуальна для развивающихся стран. Там на первое место, помимо личностных проблем, ставится низкий материальный уровень населения, ограничивающий его доступ к медицинской помощи и лекарствам [145]. В США эффективность лечения составляет всего у 30% больных, что объясняют низким уровнем комплаенса. В США ежегодно затраты на лечение в условиях стационара, как результата плохой приверженностью больных к

терапии, составляют около 100 млрд. долларов [169]. Обзор зарубежной литературы за 50 лет, посвященной проблеме приверженности к терапии, свидетельствует, что у 25 до 40 % пациентов приверженность была минимальной [149]. Низкий уровень приверженности к терапии при различной патологии – от 30 до 70% – отмечают и отечественные специалисты [45; 198]. Однако имеются сведения и о более высоких значениях этого показателя – 80-100% [122].

В России проблему приверженности больных к терапии изучают врачи различных специальностей: кардиологи и терапевты [50; 81; 122]; пульмонологи [84]; фтизиатры [29; 86]; психиатры [28], гастроэнтерологи [12], невропатологи [52]; дерматовенерологи [13; 24; 54; 65; 67; 74; 123; 170].

В диссертационной работе К.В. Монтеc Росель «Дерматофитии стоп у пациентов в стационаре многопрофильного лечебного учреждения: встречаемость, особенности течения, диагностики, лечения и тактика дальнейшего дерматологического сопровождения» (2020) в главе «Обзор литературы» достаточно полно систематизированы и представлены основные теоретические вопросы по проблеме приверженности к терапии в целом. Представлены результаты ее оценки при лечении больных с заболеваниями различного генеза, в том числе при дерматологической патологии [74].

Данная глава включает результаты, не вошедшие в выше названный обзор. В литературе дискутируется вопрос: «Можно ли отождествлять термины приверженность и комплаентность?» [111]. В толковом словаре русского языка под редакцией Д.Н. Ушакова дается следующее определение приверженности – «верность, преданность кому-чему-нибудь», а в толковом словаре С.И. Ожегова, Н.Ю. Шведова [73] – «преданный кому-нибудь, целиком отдающийся чему-нибудь».

Термин «комплаенс» стал использоваться в медицине во второй половине 20 века по предложению D.L. Sackett и R.B. Haynes [146]. COMPLIANCE (англ. compliance происходит от глагола to comply, что означает – исполнять, согласие, соответствие). В Оксфордском словаре английского языка COMPLIANCE означает действие в соответствии с указанием; повиновение [146]. Иными словами,

приверженность и комплаенс близки по смыслу: верность/согласие. Их можно трактовать, как верность назначенному врачом лечению или согласие исполнять его рекомендации. Это акцентирует внимание на факт участия пациента в лечении, а не слепого следования рекомендациям врача. В широком смысле приверженность/комплаенс можно обозначить, как двухстороннее совпадение желания пациента в плане приема лекарств, выполнения медицинских процедур и т.п. с рекомендациями врача [28]. В русскоязычной литературе можно встретить и другие определения комплаенса – «сотрудничество», «доверие», «согласие», «взаимопонимание» [28; 122]. У зарубежных авторов – «adherence» (строгое соблюдение правил и требований), «therapeutic alliance» (терапевтический союз) и «concordance» (согласие с назначенным лечением) [183]. Королевское Фармацевтическое Общество Великобритании заменил термин «compliance» на «concordance». Также предлагалось использовать термины «терапевтический альянс», «согласие с медицинскими рекомендациями», «приверженность терапии», «терапевтическое сотрудничество». Однако, термины «комплаенс» и «приверженность» в настоящее время используется для описания поведения больных при выполнении назначений врача.

Обсуждение вопроса об однозначности терминов «комплаенс», «приверженность» и «согласование» приводится в публикации С.И. Пиманова [82]. COMPLAENС определяется, как поведение пациента, соответствующее рекомендациям врача. Процесс назначения лечения – приоритет врача и не предполагает какого-либо его согласования с пациентом. Приверженность – прием ЛС, соблюдение диеты и выполнение мероприятий по изменению образа жизни в соответствии с медицинскими рекомендациями, причем пациент исходно согласился следовать таким назначениям [145]. СОГЛАСОВАНИЕ – это выполнение больным договоренности, достигнутой между ним и медицинским работником в отношении лечения. В этом случае врач, назначая лечение, учитывает пожелания, возможности и убеждения пациента. Пациент в свою очередь собирается следовать рекомендациям врача [145]. Термины «комплаенс» и «приверженность» являются традиционными [145]. Но «согласование» – относительно новый

термин, применяется, в основном, в Великобритании и часто используется в качестве синонима для терминов «приверженность» или «комплаенс». В Великобритании Национальный координационный центр (National Coordinating Centre for the Service Delivery and Organisation – NCCSDO), объединяющий ведущих специалистов в области медицины, фармации и этики, признал, что эти три термина в настоящее время можно применять как взаимозаменяемые.

Иными словами, комплаенс (приверженность) являются «терапевтическим инструментом», обеспечивающим заинтересованность пациента в процессе лечения, что способствует адекватному выполнению врачебных рекомендаций и позволяет объективно судить об эффективности лечения [32]. Например, больные, приверженные к лечению антибиотиками, обладают большей осведомленностью об их свойствах, используют их реже других пациентов и только по назначению врача [25].

Данные литературы свидетельствуют, что больные в большей степени доверяют врачам, умеющим подробно и в доступной форме дать информацию об их болезни, методах лечения, его эффективности. Врач обязательно должен быть внимательным и равнодушным [229]. Доверие врачу и взаимопонимание больного позволяют свести до минимума нарушения предписанных рекомендаций [41].

Особый интерес представляют совместные исследования проблемы приверженности к терапии врачей различных специальностей с психиатрами и клиническими фармакологами. Так при изучении приверженности к терапии женщин, страдающих раком молочной железы, онкологами и психиатрами выявлены когнитивные, эмоциональные особенности приверженности к терапии и значение стратегии совладающего поведения [96]. Среди когнитивных факторов, способствующих сильной приверженности к терапии отмечен высокий уровень доверия медицинскому персоналу, принятие болезни, высокая самоэффективность в ее преодолении. Эмоциональные факторы связаны с умеренным уровнем страха и тревоги за возможность прогрессирования заболевания. Именно они способствуют мотивированности пациента на

выполнение всех рекомендаций врача. Стратегия совладающего поведения представляет собой усилия, направленные на преодоление трудностей при тяжелом течении заболевания.

Впервые в дерматологической практике дана оценка приверженности к лечению больных микозами стоп с учетом ряда клинических критериев [74]. Автором применен нестандартный подход к оценке приверженности к терапии с использованием Spearman Rank Order Correlations, что позволило провести многофакторный анализ ситуации. «Максимальный уровень приверженности зарегистрирован у лиц пожилого (2,4 балла) и старческого (2,0 балла) возрастов, минимальный – у трудоспособного населения (1,4 балла). Уровень приверженности был выше при наличии онихомикоза, легких вариантах течения микоза стоп, отсутствии осложнений. Значение показателя достоверно возрастало с увеличением числа применяемых ранее топических антимикотиков (ТА) – от 1,8 балла (один ТА) до 2,5 балла (три и более ТА) ($p < 0,05$)».

Приверженность включает два значимых компонента: длительность курса терапии и аккуратность выполнения предписанных врачом схем лечения, в том числе пропуск дозы (так называемые «лечебные каникулы» сроком на 3 дня и более) [122]. Эти компоненты имеют различную значимость в определенных клинических ситуациях. При хронических заболеваниях, каковым является и АтД, приоритет принадлежит продолжительности курса терапии, а при остром течении заболевания, например, при отеке Квинке, – строгое соблюдение режима приема ЛС. Больного необходимо убедить, что лечение хронических заболеваний – длительное и его влияние на различные звенья патогенеза не мгновенное [126; 241]. Данные метаанализа 21 рандомизированного контролируемого исследования, включившего более 46,5 тыс. больных с различными соматическими заболеваниями, свидетельствуют, что хорошая приверженность к лечению статистически значимо сопровождалась снижением общей смертности [145].

Количественная оценка приверженности пациента к лечению проводится путем определения процента времени, в течение которого больной принимает

предписанную дозу препарата. Хорошей приверженностью считается показатель 80–100%, неудовлетворительной – ниже 70–80%. Если больной вдруг самостоятельно принимает дополнительную дозу препарата, то приверженность может быть и более 100% [122].

В литературе описано более 200 факторов, определяющих приверженность больных к лечению при различной соматической патологии [50; 254]. В связи с этим предпринята попытка систематизировать их по группам. Так, в обобщенном виде факторы, влияющие на комплаенс, сформулированы при его изучении у больных хроническим эрозивным гастритом [12]. Они обозначены как финансовая готовность оплачивать лечение, медико-социальные адаптированность, информированность, коммуникабельность индивида, отсутствие приверженности к лечению нетрадиционными методами, удовлетворенность лечением, доверие к тактике и стратегии лечащего врача, отсутствие склонности к медико-социальной изоляции, результативность ранее проведенной терапии.

Без привязки к нозологической форме заболевания в обобщенном виде они систематизированы Пимановым С.И. [82].

- Личностно-психологические характеристики пациента: возраст, пол пациента, уровень образования, сохранность личности, убеждения, этническая принадлежность, отношение к жизни как к ценности, надежды на будущее, отношение к медицине и лечению, способность понять объяснения врача, информированность об опасности заболевания, возможных методах лечения и прогнозе.
- Общественно-экономические: система здравоохранения в стране, уровень жизни общества и социальной группы, к которой принадлежит пациент, менталитет общества.
- социально-экономические особенности пациента: экономическая составляющая (доход), принадлежность к определенной социальной группе, стоимость лечения.

- Клинические проявления основного заболевания, на которое нацелено лечение; наличие сопутствующих заболеваний, которые необходимо лечить или они препятствуют применению основных ЛС, общее число препаратов.
- Личность врача: авторитет, квалификация, способность объяснить ситуацию, создать мотивацию к лечению; особенности ЛС – информация о нем, знание правил приема, форма, дозировка, кратность приема, сложность схемы лечения, переносимость, побочные явления от приема и вкуспрепарата. В тоже время для врачей особенно значимы факторы неприверженности к терапии. Анализ многочисленных публикаций по данной проблеме [24; 28; 34; 38; 41; 74; 119; 122; 181] позволил объединить их в 4 группы (таблица 1).

Каким же образом врач может повысить приверженность к лечению больных уже на амбулаторном приеме? Эти тезисы четко сформулированы в статье А.У. Джакубековой и К.Р. Казымбекова [33]: «При любой возможности четко озвучивать цели лечения. Обращать внимание на образ жизни пациента. Попытаться привлечь пациента к созданию плана лечения. Обсуждать вероятность побочных эффектов от принимаемых препаратов. Назначать приемлемые и предпочтительные с точки зрения пациента лекарственные формы. Назначать фиксированные комбинации и ретардные формы (при их наличии), что позволит сделать лечение более понятным и менее забываемым. Объяснить пациенту методику – как не забывать принять таблетки ежедневно. Выдавать рекомендации в читабельном виде. Учитывать финансовые возможности пациента».

Подводя итог данной главе, можно заключить, что краеугольным камнем в изучении причинно-следственных связей проблемы комплаенса является исследование коммуникативных способностей и образовательной деятельности врача в плане реализации приверженности и мотивированного отношения пациента к лечению.

Таблица 1– Факторы риска неприверженности больных к терапии

. Факторы, связанные с заболеванием	. Факторы, связанные с пациентом	. Факторы, связанные с врачом	. Факторы, связанные с лечением
<ul style="list-style-type: none"> • Хроническое заболевание • Выраженность клинических симптомов и скорость их развития • Отсутствие немедленного результата при нарушении режима или низкой дисциплине • Сопутствующая патология • Наличие противопоказаний для использования необходимых системных препаратов 	<ul style="list-style-type: none"> • Отрицание наличия болезни при отсутствии видимых симптомов • Молодой возраст, мужской пол, социальный статус • Низкий уровень образования, частая смена врачей • Доход пациента • Психологические особенности пациента, депрессия • Социальная изоляция и психиатрическая патология • непонимание целей терапии и назначений врача • непонимание факторов риска заболевания и его возможных последствий при отсутствии лечения • Недостаточная вовлеченность пациента в лечения • Несоблюдение предписаний врача • Отрицательная информация на проводимую терапию в средствах массовой информации • Личный негативный опыт и отрицательные результаты на проводимую терапию у родственников. • Затруднения у больного в самообслуживании из-за наличия проблем со зрением, неврологических симптомов, психоорганических изменений и др. • Наличие фармакофобии, например, стероидофобии • Интерес к паранаучным методам лечения • Плохая память и неспособность к концентрации внимания • Завышенные ожидания пациента от эффективности лечения • Формированию лекарственного негативизма, жалобы на то, что «перепробовали все, и ничего не помогает». • Соккрытие истинных причин неэффективности терапии (например, обвиняют медикаменты, а причина – нарушение диеты) 	<ul style="list-style-type: none"> • Нехватка времени на лечение • Ошибки в написании доз и кратности приема препаратов • Страх возможного риска от лечения, о котором говорит врач • Негативная критика врачом назначений коллег • Личные убеждения врача, подрывающие у больного веру в выздоровление • Недостаточность сведений, представляемых врачом и излишняя информация • Полипрогмазия и недоучет возможности несовместимости препаратов • Краткие, поверхностные рекомендации • Отказ от увеличения дозы для достижения цели лечения • Длительное время ожидания приема • Недостаточное взаимодействие врача, пациента и фармаколога • Непонятный подтекст врача • Недостаток специальных знаний у врачей по приверженности к лечению. 	<ul style="list-style-type: none"> • Сложные схемы приема препаратов • Режим дозирования, связь с приемом пищи • Длительность курса терапии • Некорректируемые побочные эффекты • Стоимость лечения и, как следствие «финансовое бремя» при хронических заболеваниях • Формирование у населения медикаментозной псевдограмотности средствами массовой информации • Плохие органолептические свойства лекарственного средства • Особенности финансирования здравоохранения, качество лекарств, отпускаемых бесплатно

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» в рамках кафедральной НИР «АТОПИК» в период с 2017 по 2021 гг. Клиническими базами для набора материала были ГАУЗ Московской области Подольский ГКВД, лечебно-диагностический центр «Астери-мед», Клиника «Семейная», медицинский центр «Здоровое поколение».

Методы исследования

Разделение детей с учетом возраста проведено в соответствии с классификацией, принятой в педиатрии: дети 7-11 лет, подростки 12-14 лет и 15-17 лет [23]. Согласно терминологии Фонда Организации Объединённых Наций, в области народонаселения (ЮНФПА) 12-14 лет – это ранний подростковый период, а 15-17 лет – поздний.

Сравнение данных официальной статистики распространенности и заболеваемости АтД населения, детей и подростков раннего периода (0-14 лет) и подростков позднего периода (15-17 лет) в РФ в целом и ее 8 ФО, гг. взяты пошагово [Статистические материалы МЗ РФ за 2009-2010 гг. и 2015-2016 гг.]. Используются ИПЗ (число случаев заболеваний, впервые зарегистрированных за календарный год) и ИПР (сумма числа впервые зарегистрированных случаев заболеваний за год плюс число больных, состоящих на диспансерном учете) при расчете на 100 тыс. изучаемого контингента населения.

Расчет показателя диспансеризации (ПД) больных АтД. Для этой цели использовано сопоставление ИПЗ и ИПР АтДв 2015 и 2016 гг. ПД вычислялся по

$$\text{формуле } \%: 100 - \frac{\text{ИПЗ}_{\text{АтД}} \cdot 100}{\text{ИПР}_{\text{АтД}}}$$

Аналитический метод использован для изучения соответствия фармакотерапии, назначаемой врачами для лечения АтД у детей в амбулаторной клинической практике, Государственному реестру лекарственных средств (ГРЛС),

ФКР РОДВК и инструкциям по медицинскому применению препаратов. Использовали МНН препаратов.

Психологический вербально-коммуникативный метод (метод анкетирования) использован для оценки приверженности больных АтД к терапии. Разработан авторский вариант индивидуальной регистрационной карты (ИРК) Google forms «Оценка уровня приверженности к лечению пациентов с АтД», которую разместили в интернете для заполнения дерматологами, участвующими в НИР «АТОПИК».

Оценку уровня приверженности пациентов к терапии проводили с использованием Шкалы Мориски-Грина, включающей 4 вопроса. Каждый ее пункт оценивали путем подсчета ответов: да (0 баллов) и нет (1 балл). Высокому уровню приверженности соответствовали 4 балла, недостаточной приверженности с риском развития неприверженности – 3 балла; полной неприверженности – 2 и менее баллов.

Ретроспективный анализ данных амбулаторных карт больных АтД проведен для изучения особенностей течения АтД; применяемых диагностических методов обследования больных для выявления триггерных факторов, отягощающих течение дерматоза; наличия консультаций смежных специалистов и анализа фармакотерапии основного и сопутствующих заболеваний. Для унификации исследования разработан авторский вариант индивидуальной регистрационной карты (ИРК) «Ретроспективный анализ амбулаторных карт больных АтД (данные за 2 года)».

Проспективный метод исследования применен для оценки эффективности разработанной тактики рациональной фармакотерапии, основанной на устранении выявленных недостатков при ретроспективном анализе. Использован авторский вариант ИРК.

Материалы исследования

Проанализировано 274 амбулаторных карт пациентов с АтД, обратившихся на прием в 2017-2019 гг. Детей в возрасте до 7 лет было всего 12. Не исключено, что этот контингент больных лечился у педиатров или аллергологов. Больных с

тяжелой степенью АТД было всего 11 и их обычно врачи направляли в стационар. Поэтому дети до 7 лет и больные с тяжелым течением АТД исключены из настоящего исследования. Ретроспективный анализ базируется на изучении данных 251 амбулаторной карты пациентов с АТД в возрасте от 7 до 18 лет. Разделение детей с учетом возраста проведено в соответствии с классификацией, принятой в педиатрической практике: дети (7-11 лет), подростки раннего (12-14 лет) и позднего (15-17 лет) периодов [23]. Число больных АТД с учетом возрастной градации было репрезентативным: 72 больных (28,7%), 81 (32,3%) и 98 (39%), соответственно.

Изучены данные 139 (55,4%) амбулаторных карт, полученных в регистратуре ГАУЗ МО «Подольский кожно-венерологический диспансер»; 65 (25,9%) заключений специалистов при обращении в клинику «Семейная» и 47 (18,7%) – на консультативный прием к ППС кафедры. Для единообразия исследования учитывались записи врачей, сделанные за последние 2 года. Определенные трудности возникли при оценке степени тяжести АТД. Только в 19 (7,6%) картах была отмечена степень тяжести АТД по шкале SCORAD, в 17,1% (43) – в диагнозе указывалась легкая/средняя степени. Остальным больным тяжесть определялась по данным объективного статуса и степени интенсивности зуда, которые указали врачи.

Оценка эффективности рациональной фармакотерапии проведена у 65 пациентов с АТД: дети 19 (29,2%); ранний 24 (36,9%) и поздний 22 (33,9%) подростковые периоды. Степень тяжести АТД по шкале SCORAD рассчитывали по формуле:

$$\frac{A}{5} + \frac{7B}{2} + C,$$

где А – распространенность процесса (правило девятки), В – сумма уровней интенсивности клинических симптомов (эритема, отек/папулы, корки/мокнутые, эскориации, лихенификация/шелушение, сухость кожи), С – интенсивность зуда по визуально аналоговой шкале (0 – отсутствие, 1 – слабый, 2 – умеренный, 3 – сильный).

Приверженность к терапии до лечения изучена у 131 пациента с АтД по данным ИРК Google forms, в заполнении которых приняли участие 12 дерматовенерологов. Сравнительный анализ приверженности к терапии до и после разработки образовательных программ для больных АтД и врачей проведен у 65 больных АтД.

Статистическая обработка результатов диссертационной работы выполнена на кафедре биоинженерии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова с использованием пакета статистических программ «STATISTICA». Описательная статистика количественных признаков представлена средним и среднеквадратичным отклонением ($M \pm m$). Для анализа нормально распределенных признаков применялся критерий Пирсона (χ^2). Корреляционный анализ Spearman's Rank Correlation (Sr) использовали для изучения связи переменных внутри групп. Гипотеза зависимости изучаемой пары переменных не отвергалась при значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ заболеваемости атопическим дерматитом детей и подростков в Российской Федерации, ее Федеральных округах за 8 лет (2009-2010; 2015-2016гг.)

Работа проводилась поэтапно [109]:

- 1 этап – Анализ ИПР и ИПЗ АтД населения РФ в целом,
- 2 этап – Анализ ИПР и ИПЗ АтД детей (0-14 лет) в РФ и ФО,
- 3 этап – Анализ ИПР и ИПЗ АтД подростков (15-17 лет) в РФ и ФО,
- 4 этап – Определение по данным официальной статистики контингентов риска по АтД,
- 5 этап – Расчет показателя диспансеризации и впервые взятых на учет детей и подростков с АтД в субъектах РФ в 2016 г.

1 этап

В таблице 2 представлены данные о распространенности АтД у населения РФ и ее 8 ФО.

Таблица 2 – ИПР АтД населения РФ и 8 ФО

Субъекты РФ	ИПР АтД на 100000 населения			
	2009	2010	2015	2016
РФ	480,0	462,9	435,8	439,2
Центральный ФО	383,4	364,8	302,2	284,7
Северо-Западный ФО	649,2	642,8	688,2	738,1
Приволжский ФО	573,4	572,5	553,1	560,0
Уральский ФО	517,4	536	484,6	468,6
Южный ФО	312,7	310,4	278,0	279,9
Северо-Кавказский ФО	304,0	300,7	309,3	338,2
Сибирский ФО	485,2	492,3	486,2	478,9
Дальневосточный ФО	426,4	484,4	536,1	547,4

В соответствии с таблицей 2 за последние 8 лет (2009, 2010, 2015, 2016.) ИПР АтД у населения РФ был стабильным: 480,0 (2009), 462,9 (2010), 435,8 (2015), 439,2 (2016). Наивысшее значение этого показателя зарегистрировано в Северо-Западном ФО: 649,2 (2005), 642,8 (2010), 688,2 (2015) и 738,1 (2016); наименьшее – в Северо-Кавказском ФО (304,0; 300,7; 309,3 и 338,2, соответственно) и Южном ФО (312,7; 310,4; 278,0 и 279,9).

Сравнительный анализ заболеваемости АтД населения РФ и 8 ФО представлен в таблице 3.

Таблица 3 – ИПЗ АтД населения РФ и 8 ФО

Субъекты РФ	ИПЗ АтД на 100000 населения			
	2009	2010	2015	2016
РФ	263,0	248,2	209,4	202,8
Центральный ФО	195,7	202,6	142,9	123,8
Северо-Западный ФО	309,4	302,7	299,5	330,2
Приволжский ФО	302,2	318,6	286,8	282,5
Уральский ФО	291,8	338,8	158,9	193,8
Южный ФО	181,0	167,3	115,5	130,8
Северо-Кавказский ФО	168,9	174,4	156,0	159,8
Сибирский ФО	269,3	262,2	245,5	223,7
Дальневосточный ФО	479,3	684,3	571,0	520,5

Данные таблицы 3 свидетельствуют, что ИПЗ АтД в РФ в целом за указанные годы был меньше ИПР в 2009 г. в 1,8 раза (263,0 против 480,0); в 2010 г. – в 1,8 раза (248,2 против 462,9); в 2015 г. – в 2,1 раза (209,4 против 435,8) и в 2016 г. – в 2,2 раза (202,8 против 439,2). Учитывая, что показатель распространенности является суммой числа больных, состоящих на диспансерном учете и впервые зарегистрированных в текущем году, можно полагать, что их отличие всего лишь в 1,9-2,2 раза может быть обусловлено несколькими причинами. Это снятие с учета ряда больных в связи с выздоровлением, изменением места жительства, неявкой на диспансерный учет и др. Стабильно высокие ИПЗ АтД за указанный период регистрировались в Дальневосточном ФО

(479,3; 684,3; 571,0 и 520,5 соответственно). Наименьшие значения имели место в Южном ФО (181,0; 167,3; 115,5 и 130,8 соответственно).

Анализ значений ИПР АТД у детей (0-14 лет) лет в РФ и 8 ФО представлен в таблице 4.

2 этап

Таблица 4 – ИПР АТД у детей (0-14 лет) в РФ и 8 ФО

Субъекты РФ	ИПР АТД на 100000 населения (0-14 лет)			
	2009	2010	2015	2016
РФ	1881,0	1847,2	1670,3	1657,2
Центральный ФО	1765,2	1687,2	1253,8	1192,0
Северо-Западный ФО	3057,1	3084,1	3038,8	3283,1
Приволжский ФО	2334,9	2315,4	2251,3	2192,4
Уральский ФО	2041,1	1943,8	1756,2	1723,6
Южный ФО	1301,6	1253,0	1040,1	1014,8
Северо-Кавказский ФО	573,2	713,4	651,5	693,6
Сибирский ФО	1094,4	1377,0	1315,4	1157,1
Дальневосточный ФО	3547,0	3550,7	3410,3	2877,9

Данные таблицы 4 свидетельствуют, что ИПР АТД у детей в 2009 и 2010 гг. по сравнению с 2015 и 2016 гг. был несколько ниже. Отмечен значительный диапазон его колебаний в ФО: от 573,2 (2009, Северо-Кавказский ФО) до 3550,7 (2010, Дальневосточный ФО). Наиболее высокие показатели зарегистрированы в Дальневосточном (3547,0; 3550,7; 3410,3 и 2877,9 соответственно) и Северо-Западном ФО (3057,1; 3084,1; 3038,8 и 3283,1 соответственно), а минимальные значения – в Северо-Кавказском ФО (573,2; 713,4; 651,5 и 693,6 соответственно).

Сравнение ИПР АТД у населения РФ и 8 ФО с таковым у детей (0-14 лет) представлено в таблице 5. В соответствии с данными таблицы 5 значительное преобладание ИПР АТД у детского контингента по сравнению с населением РФ в целом зарегистрировано в Дальневосточном ФО (разница в 5,3-8,3 раза). Несколько ниже этот показатель был в РФ, Центральном ФО, Северо-Западном ФО, Уральском ФО, Приволжском ФО и Южном ФО. Соотношение дети/население РФ колебалось от 3,6 раза (Южном ФО, Уральском ФО) до 4,8

раза (Северо-Западном ФО). Минимум зарегистрирован в Северо-Кавказском ФО и в Сибирском ФО (разница в 1,9-2,2 раза).

Таблица 5 – Сравнение ИПР АтД населения РФ, 8 ФО и детей (0-14 лет)

Субъекты РФ	Во сколько раз ИПР у детей > ИПР у населения РФ в целом			
	2009	2010	2015	2016
РФ	4,0	4,0	3,8	3,8
Центральный ФО	4,6	4,6	4,1	4,1
Северо-Западный ФО	4,7	4,8	4,4	4,4
Приволжский ФО	4,1	4,0	4,1	3,9
Уральский ФО	3,9	3,6	3,6	3,7
Южный ФО	4,2	4,0	3,7	3,6
Северо-Кавказский ФО	1,9	2,4	2,1	2,0
Сибирский ФО	2,2	2,8	2,7	2,4
Дальневосточный ФО	8,3	7,3	6,4	5,3

Иными словами, соотношение ИПР АтД у населения РФ, ее ФО с таковым у детей имеет широкий диапазон колебаний – 1,9-8,3 раза. Можно полагать, что причиной этого являются недостатки в диспансеризации данного контингента населения как у дерматологов, так и у смежных специалистов (педиатры, аллергологи и др.).

Результаты анализа значений ИПЗ АтД детей до 14 лет в РФ и ее 8 ФО представлены в таблице 6.

Таблица 6 – ИПЗ АтД детей до 14 лет в РФ и ее 8 ФО

Субъекты РФ	ИПЗ АтД на 100000 населения (0-14 лет)			
	2009	2010	2015	2016
РФ	1120,8	1068,2	878,7	836,7
Центральный ФО	1089,7	1033,8	678,8	611,0
Северо-Западный ФО	1644,8	1588,1	1697,2	1613,7
Приволжский ФО	1383,7	1362,7	1243,1	1170,0
Уральский ФО	1147,6	1351,3	506,6	478,7
Южный ФО	703,2	690,3	470,5	493,2
Северо-Кавказский ФО	356,2	415,7	326,0	305,7
Сибирский ФО	764,0	952,4	810,3	627,2
Дальневосточный ФО	2298,8	2332,4	1771,4	1649,1

Данные таблицы 6 свидетельствуют, что диапазон колебаний ИПЗ АтД у детей был также значительным: от 305,7 (2016, Северо-Кавказский ФО) до 2298,8 (2009, Дальневосточный ФО). Наиболее высокие ИПЗ зарегистрированы в Дальневосточном ФО (2298,8; 2332,4; 1771,4 и 1649,1) и Северо-Западном ФО (1644,8; 1588,1; 1697,2 и 1613,7), а минимальные – в Северо-Кавказском ФО (356,2; 415,7; 326,0 и 305,7. 6). Полученные данные свидетельствуют роли детей в эпидемиологии АтД.

3 этап

Таблица 7 – Распространенность АтД у подростков 15-17 лет в субъектах ФО

Субъекты РФ	ИПР АтД на 100000 населения (15-17 лет)			
	2009	2010	2015	2016
РФ	1133,7	1116,8	1140,6	1159,4
Центральный ФО	1091,7	1044,3	1034,4	932,7
Северо-Западный ФО	1919,5	2047,4	2132,0	2191,8
Приволжский ФО	1321,7	1325,9	1198,2	1250,7
Уральский ФО	1565,9	1612,5	1222,4	1098,3
Южный ФО	442,4	467,8	275,3	321,8
Северо-Кавказский ФО	663,7	593,9	909,3	839,0
Сибирский ФО	1465,0	1707,1	1144,0	963,5
Дальневосточный ФО	1602,3	1454,8	1692,1	1732,1

Данные таблицы 7 свидетельствуют, что диапазон колебаний ИПР АтД у подростков был значительным: от 275,3 (2010, Южный ФО) до 2191,8 (2016, Северо-Западный ФО). Максимальное значение ИПР зарегистрировано в Северо-Западном ФО (1919,5; 2047,4; 2132,0; 2191,8), менее высокие – в Дальневосточном ФО (1454,8-1732,1), Сибирском ФО (963,5-1707,1), Уральском ФО (1098,3-1612,5) и Приволжском ФО (1198,2-1325,9), а минимальное – в Южном ФО (275,3-467,8) и в Северо-Кавказском ФО (593,9-909,3).

Особый интерес представляло сравнение ИПР АтД у детей (до 14 лет) и подростков 15-17 лет (таблица 8), в соответствии с которой ИПР АтД у детей по сравнению с подростками был выше, более чем в 1,7-3,8 раза в Южном ФО (2,7-3,8), Дальневосточном ФО (1,7-2,4) и Приволжском ФО (1,7-1,8) ФО. В ряде ФО

Таблица 8 – Сравнение ИПР АтД у детей (до 14 лет) и у подростков (15-17 лет)

Субъекты РФ	Во сколько раз ИПР у детей больше ИПР у подростков			
	2009	2010	2015	2016
РФ	1,6	1,6	1,5	1,4
Центральный ФО	1,6	1,6	1,2	1,3
Северо-Западный ФО	1,6	1,5	1,4	1,5
Приволжский ФО	1,8	1,7	1,9	1,7
Уральский ФО	1,3	1,2	1,4	1,6
Южный ФО	2,9	2,7	3,8	3,1
Северо-Кавказский ФО	0,9*	1,2	0,7*	0,8*
Сибирский ФО	0,7*	0,8*	1,1	1,2
Дальневосточный ФО	2,2	2,4	2,0	1,7

* преобладание ИПР у подростков

это соотношение не превышало 1,6 раза: Центральный ФО (1,2-1,6), Северо-Западный ФО (1,4-1,5), Уральский ФО (1,2-1,6). Только в Северо-Кавказском ФО (2009, 2015, 2016) и Сибирском ФО (2009 и 2010) ИПР АтД у подростков был выше, чем у детей.

Данные о заболеваемости АтД подростков 15-17 лет в РФ и ее 8 ФО представлены в таблице 9.

Таблица 9 – ИПЗ АтД подростков 15-17 лет в РФ и ее субъектах

Субъекты РФ	ИПЗ АтД на 100000 населения (15-17 лет)			
	2005	2010	2015	2016
РФ	461,0	462,1	422,8	409,1
Центральный ФО	439,4	462,2	340,0	305,8
Северо-Западный ФО	541,1	570,4	660,8	700,5
Приволжский ФО	588,1	568,2	485,2	457,1
Уральский ФО	436,3	400,8	405,4	416,2
Южный ФО	251,3	327,3	248,2	349,0
Северо-Кавказский ФО	328,6	320,3	509,8	413,7
Сибирский ФО	493,8	487,9	434,4	403,2
Дальневосточный ФО	475,8	402,0	409,8	336,1

Анализ ИПЗ АтД по данным таблицы 9 свидетельствует, что диапазон его колебаний у подростков был значительным: от 248,2 (2015, Южный ФО) до 700,5 (2016, Северо-Западный ФО). Максимальный ИПЗ АтД зарегистрирован в

Северо-Западном ФО (541,1-700,5). В Приволжском ФО (457,1-588,1), Сибирском ФО (403,2-493,8) и Уральском ФО (400,8-436,4) ИПЗ в указанные годы всегда превышал 400. Минимальное значение ИПЗ зарегистрировано в Южном ФО (251,3-349,0).

Для оценки эпидемиологической значимости при АтД подростков 15-17 лет проведено сравнение их ИПЗ с таковыми у детей до 14 лет (таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение ИПЗ АтД детей и подростков в субъектах РФ

Субъекты РФ	Во сколько раз ИПЗ у детей превышает ИПЗ у подростков			
	2009	2010	2015	2016
РФ	2,4	2,3	2,1	2,0
Центральный ФО	2,5	2,2	2,0	2,0
Северо-Западный ФО	3,0	2,8	2,6	2,3
Приволжский ФО	2,3	2,4	2,6	2,5
Уральский ФО	2,6	3,4	1,2	1,1
Южный ФО	2,8	2,1	1,9	1,4
Северо-Кавказский ФО	1,1	1,3	0,6*	0,7*
Сибирский ФО	1,5	1,9	1,9	1,5
Дальневосточный ФО	4,8	5,8	4,3	4,9

* преобладание ИП у подростков над таковым у детей

Как следует из таблицы 10 преобладание заболеваемости АтД детей над таковой у подростков более чем в 4 раза зарегистрировано в Дальневосточном ФО (4,3-5,8); более чем в 2 раза в Северо-Западном ФО (2,3-3), Центральном ФО (2,0-2,5), Приволжском ФО (2,3-2,6). Только в Северо-Кавказском ФО (2015, 2016) ИПЗ АтД подростков был выше, чем у детей.

Полученные данные указали на необходимость проведения дополнительных исследований для выяснения значимости подростков в эпидемиологии АтД.

4 этап

ИПР и ИПЗ детей охватывает численность контингента от 0 до 14 лет, подростков – от 15 до 17 лет, т.е. всего 3 года. На рисунках 1 и 2 представлены данные о распространенности и заболеваемости АтД детей и подростков за 2015 и 2016 гг.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА																	
ИП в целом	1670,3														1140,6		
ИП на год жизни	119,3														380,2		
Возраст (годы)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
ИП в целом	878,7														422,8		
ИП на год жизни	62,7														140,9		
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ																	

Рисунок 1 – Распространенность и заболеваемость АтД детей (0-14 лет) и подростков (15-17 лет) в РФ в 2015 году по данным официальной статистики (ИП на 100000 населения)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА																	
ИП в целом	1657,2														1159,4		
ИП на год жизни	118,4														386,5		
Возраст (годы)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
ИП в целом	836,7														409,1		
ИП на год жизни	59,8														136,4		
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ																	

Рисунок 2 – Распространенность и заболеваемость АтД детей (0-14 лет) и подростков (15-17 лет) в РФ в 2016 году по данным официальной статистики (ИП на 100000 населения)

Они наглядно свидетельствуют, что ИПР АтД у детей составляли 1670,3 (2015) и 1657,2 (2016), а у подростков – 1140,6 (2015) и 1159,4 (2016). Если значение ИПР АтД распределить на каждый год жизни (14 лет), то у детей он составит 116,3 (2015) и 118,3 (2016), а у подростков (3 года) – 380,2 (2015) и 386,5

(2016). Иными словами, распространенность АтД у подростков в 3,2 (2015) и 3,3 (2016) раза выше, чем у детей.

Аналогичная закономерность выявлена и для ИПЗ АтД. У детей ИПЗ охватывающий возрастную группу от 0 до 14 лет, был высоким: 878,7 (2015) и 836,7 (2016), а подростков (15-17 лет) – значительно ниже: 422,8 (2015) и 409,1 (2016). При расчете ИПЗ детей на каждый год жизни его значение составило 62,7 (2015) и 59,8 (2016), а у подростков – 140,9 (2015) и 136,4 (2016). Преобладание ИПЗ АтД у подростков в 2,2 (2015) и 2,3 (2016) по сравнению с детьми свидетельствует об их значимости в эпидемиологии данного дерматоза.

5 этап

Рассчитан показатель диспансеризации детей и подростков с АтД в РФ в 2016 г. (таблица 11).

Таблица 11 – Показатели диспансеризации впервые взятых на учет детей и подростков с АтД в субъектах РФ в 2016 г.

Субъекты РФ	Дети 0-14 лет		Подростки 15-17 лет	
	Диспансерная группа (%)	Впервые взяты на учет (%)	Диспансерная группа (%)	Впервые взяты на учет (%)
РФ	49,5	50,5	64,7	35,3
Центральный ФО	48,7	51,3	67,2	32,8
Северо-Западный ФО	50,8	49,2	68,0	32,0
Приволжский ФО	46,6	53,4	63,5	36,5
Уральский ФО	72,2	27,8	62,1	37,9
Южный ФО	51,4	48,6	0	108,7
Северо-Кавказский ФО	55,9	44,1	50,7	49,3
Сибирский ФО	45,8	54,2	58,2	41,8
Дальневосточный ФО	42,7	57,3	80,9	19,1
г. Москва	48,3	51,7	73,6	26,4
г. Санкт-Петербург	47,1	52,9	77,1	22,9

Данные таблицы 11 свидетельствуют, что практически во всех ФО ПД детей был в пределах 50%. Диапазон колебаний его значений был незначительным – от 42,7% (Дальневосточный ФО) до 55,9% (Северо-Кавказский ФО). И только в

Уральском ФО он достигал 72,2%. Полученные данные свидетельствуют о том, что ежегодно впервые регистрируется детей, больных АтД, столько же, сколько состоит на диспансерном учете. Как можно оценивать это соотношение?

- Не все дети, обратившиеся к дерматологу, ставятся на диспансерный учет. Не исключено, что часть данного контингента состоит на учете у педиатров, аллергологов и пульмонологов (при наличии сопутствующей бронхиальной астмы, аллергического ринита или конъюнктивита).
- У большинства детей на протяжении 14-летнего возрастного периода происходит разрешение клинических проявлений заболевания, и они снимаются с диспансерного учета до достижения периода полового созревания.
- Неудовлетворенность медицинской помощью по месту жительства и лечение в других лечебных учреждениях: НИИ, аллергологические центры, кафедры кожных и венерических болезней, частные клиники и т.д.

С другой стороны, показатель диспансеризации подростков был значительно выше и в большинстве регионов превышал 60%. Диапазон его колебаний составлял от 50,7% (Северо-Кавказский ФО) до 80,9% (Дальневосточный ФО). Кроме того, в данной возрастной группе АтД впервые регистрировался у 19,1% (Дальневосточный ФО) – 49,3% (Северо-Кавказский ФО). А в Южном ФО диспансерная группа подростков вообще отсутствует, и все они зарегистрированы впервые. Как можно оценить полученные данные?

- Регулярное посещение дерматолога в связи с необходимостью получения медицинского заключения о наличии АтД по месту жительства в период приписки и призыва в армию.
- Постановка на диспансерный учет впервые юношей приписного и призывного возраста, ранее получавших лечение у других специалистов.
- Выявление АтД у юношей призывного и приписного возраста дерматологами военкоматов.
- Недостаточная эффективность терапии АтД в детском возрасте и, как следствие, персистенция заболевания в подростковом периоде.

- Поздняя манифестация АтД у подростков.

Полученные данные свидетельствуют о значимости подростков в эпидемиологии АтД. Этот факт требует дальнейшего серьезного анализа для выяснения особенностей обследования данного контингента, особенностей клинического течения АтД и эффективности используемой фармакотерапии в динамике.

3.2 Особенности течения атопического дерматита у детей в клинической практике по данным ретроспективного анализа амбулаторных карт

Особенности течения АтД у детей в клинической амбулаторной практике изучены путем ретроспективного анализа данных 251 амбулаторной карты [113]. Разделение детей с учетом возрастных групп (дети 7-11 лет), подростки раннего (12-14) лет и позднего периодов (15-17 лет) представлено на рисунке 3.

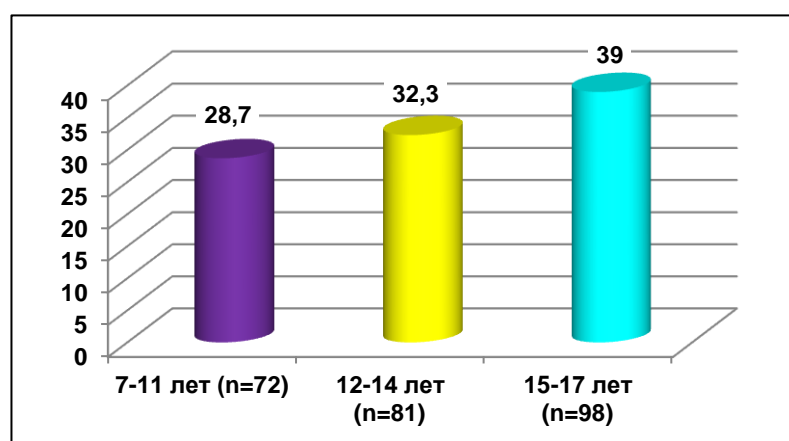


Рисунок 3 – Распределение детей с АтД с учетом возрастных групп (n=251, %)

Данные рисунка 3 свидетельствуют, что в выборке преобладали подростки 15-17 лет (39%). Детей (28,7%) и подростков 12-14 лет (32,3%) было практически одинаково. Гендерные характеристики больных в выбранных возрастных группах достоверно отличались ($\chi^2=26,497$, $p<0,001$; KKS=0,227, $p<0,05$) и представлены на рисунке 4.

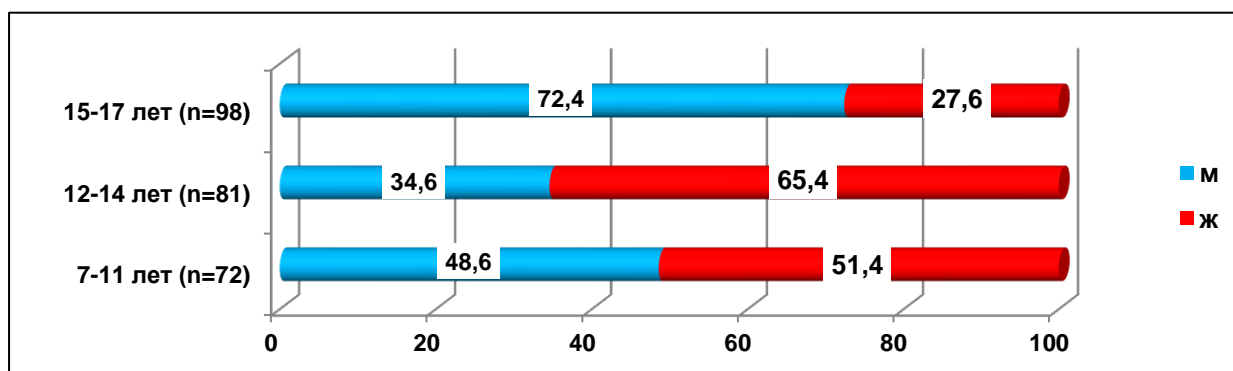


Рисунок 4 – Распределение детей различных возрастных групп с учетом пола (n=251, %)

На рисунке 4 видно, что в возрастной группе детей 7-11 лет число мальчиков (48,6%) и девочек (51,4%) достоверно не отличалось ($p > 0,05$). Среди подростков 12-14 лет в 1,8 раза преобладали девочки (65,4% против 34,6%), а среди подростков 15-17 лет, наоборот, в 2,6 раза юноши над девушками (72,4% против, 27,6%, соответственно). Полученные результаты согласуются с данными официальной статистики, свидетельствующими о значимости возрастного контингента 15-17 лет в эпидемиологии АтД. Это можно объяснить тем, что юноши 15-17 чаще обращаются к дерматологам для получения заключение дерматолога для медицинской комиссии в военкомате в период приписки.

Первичная манифестация АтД почти у 2/3 (63,7%) больных возникала в возрасте от года до 3 лет; у 21,1% – от 3 до 7 лет, редко до года (10,8%), а у единичных больных – от 7 до 12 лет (4,4%). В выборке преобладали больные с давностью заболевания 10 лет и более (58,2%). У 1/3 (31,1%) пациентов заболевание длилось от 5 до 10 лет. Лишь небольшая часть пациентов (9,9%) страдала АтД от года до 5 лет. Это естественно, учитывая преобладание возрастной группы 15-17 лет (39%) и возникновение первых признаков АтД у половины детей в возрасте до 3 лет (51,7%). Возможно, что одной из причин персистенции болезни могла быть и недостаточная эффективность проводимой терапии.

Записи в амбулаторных картах свидетельствуют, что обострения АтД наступало от воздействия различных факторов. К сожалению, только у 1/3

(87/34,7%) пациентов имеются заключения аллерголога, где указано, что причинно значимые аллергены были выявлены путем постановки кожных аллергических проб или при определении специфических IgE-антител. А у 2/3 больных (164 или 65,3%) оценка роли различных аллергенов в патогенезе АД (причина обострения) базировалась на данных анамнеза больного. Такую ситуацию можно объяснить тем, что аллергологическое обследование при АД в ФКР РОДВ (2016) является дополнительным методом. Но в клинических рекомендациях Союза педиатров России, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) (2016) этот метод – основной.

Причиной обострения АД у детей по данным амбулаторных карт служили 5 групп аллергенов (рисунок 5).

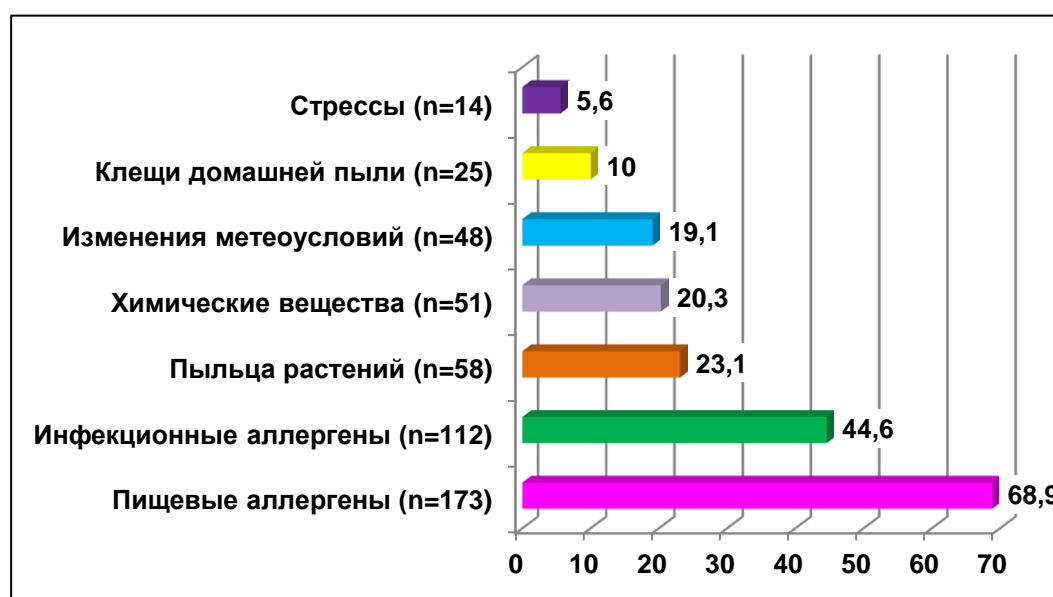


Рисунок 5 – Аллергены, являющиеся причиной обострения АД у детей (n=251,%)

В соответствии с рисунком 5 лидировали пищевые аллергены (68,9%). Второе место занимали инфекционные аллергены (44,6%). Реже причиной обострения были пыльца растений (23,1%), химические вещества (20,3%) и клещи домашней пыли (10%). Обострение АД наблюдалось в среднем от воздействия $1,6 \pm 0,7$ аллергенов. У каждого пятого больного (48/19,1%) процесс обострялся от воздействия климатического фактора. Крайне редко в амбулаторных картах регистрировалась роль нервного стресса как причины обострения дерматоза

(5,5%). В среднем на одного больного в различных возрастных группах приходилось одинаковое число аллергенов, играющих роль в патогенезе АтД: 7-11 лет ($1,75 \pm 0,82$), 12-14 лет ($1,82 \pm 0,84$) и 15-17 лет ($1,61 \pm 0,73$).

В тоже время установлено, что частота регистрации различных видов аллергенов коррелировала с учетом возраста ($KKS=0,405$; $p<0,05$) (рисунок 6).

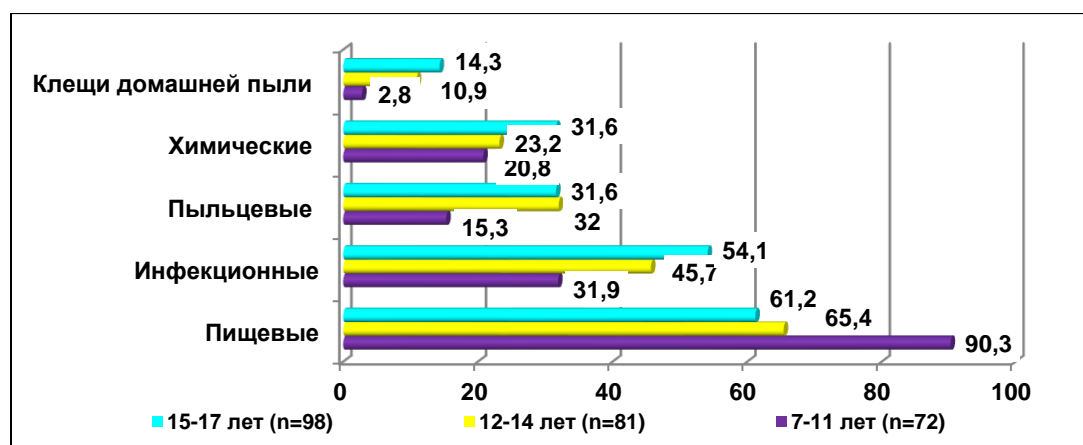


Рисунок 6 – Частота регистрации причинно-значимых аллергенов при АтД у детей различных возрастных групп (n=251, %)

Выявлено на рисунке 6, что роль пищевых аллергенов с возрастом уменьшалась и составляла у детей 90,3%; подростков 12-14 лет – 65,4%; 15-17 лет – 61,2%. По мере взросления детей значительно возрастала частота сенсibilизации к инфекционным аллергенам (31,9; 45,7% и 54,1%, соответственно); в меньшей степени – к пыльцевым (15,3%; 32,0% и 31,6% у подростков) и химическим (20,8%; 23,2% и 31,6%) аллергенам. Роль клещей домашней пыли была минимальной (2,8%; 10,9% и 14,3%).

Наличие данных о наследственной предрасположенности к атопическим заболеваниям в амбулаторных картах были у большинства пациентов (223 или 88,8%). Различий в частоте данного критерия с учетом возраста и пола больных не выявлено ($\chi^2=3,841$, $p>0,05$), но они имели место при анализе степени родства ($\chi^2=15,342$, $p<0,05$). Наследственная предрасположенность преобладала по 1 линии родства (87%), достоверно в 1,4 раза чаще по линии матери, чем отца (50,7% против 36,3%, $p<0,05$); по линии других родственников имела место всего в 13% случаев.

Зависимости обострений заболевания с учетом времени года не выявлено более чем у 1/3 (36,3%) пациентов. Обострения осенью (23,1%, весной (21,5%) и летом (21,5%) зарегистрированы одинаково часто ($p > 0,05$).

В течение последних 2 лет дети обращались к дерматологу 1-5 раз. Число посещений дерматолога (без учета обращений к смежным специалистам) за этот период коррелировало с возрастом ($KKS=0,245$; $p < 0,05$) и полом ($KKS=0,272$; $p < 0,05$) больных (таблица 12).

Таблица 12 – Число посещений дерматолога детьми с АтД различных возрастных групп за 2 года ($n=251$, абс.)

Возрастная группа	M±m в возрастной группе	С учетом пола больных			
		м	M±m	ж	M±m
7-11 лет ($n=72$)	2,21±0,85	35	2,26±0,87	37	2,16±0,81
12-14 лет ($n=81$)	2,16±0,78	28	2,14±0,74	53	2,17±0,797
15-17 лет ($n=98$)	1,74±0,81	71	2,06±0,78	27	2,56±0,85
KK Spearman = 0,245($p < 0,05$)		KK Spearman = 0,272 ($p < 0,05$)			

Данные таблицы 12 свидетельствуют, что подростки 15-17 посещали дерматолога реже (1,74±0,81 раз), чем дети 7-11 лет (2,21±0,85) и подростки 12-14 лет (2,06±0,78). Гендерные отличия в первых двух группах отсутствовали, а у подростков 15-17 лет юноши обращались к дерматологу реже (2,16±0,78), чем девушки (2,56±0,85). Возможно, косметические дефекты кожи у лиц женского пола играли более значимую роль, чем у юношей.

Стадия обострения АтД зарегистрирован в 3 раза чаще, чем неполной ремиссии (74,9% против 25,1%) ($p < 0,05$). Корреляция отсутствовала между частотой регистрации стадий обострения и неполной ремиссии и возрастом детей ($KKS=0,001$; $p > 0,05$). Для всех возрастных групп было характерно значительное преобладание стадии обострения (рисунок 7).

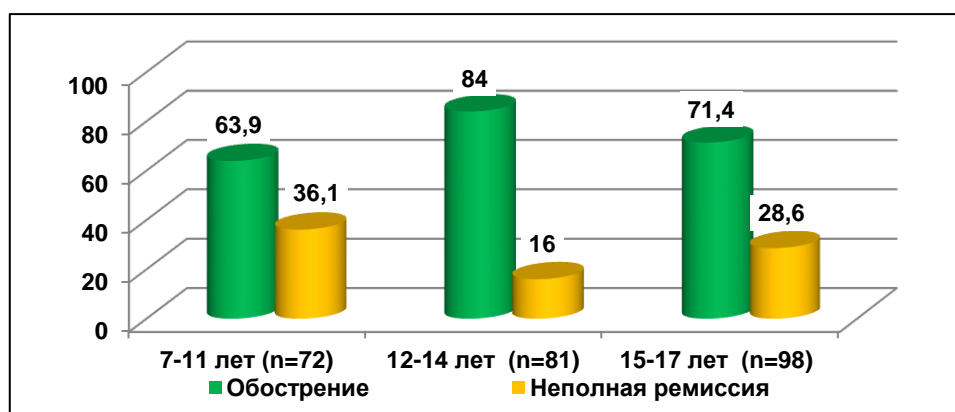


Рисунок 7 – Регистрации стадии обострения и неполной ремиссии при АтД у детей с учетом возраста (n=251, %)

На рисунке 7 видно, что у детей 7-11 лет стадия обострения встречалась в 1,8 раза чаще (63,9% против 36,1%), у подростков 12-14 лет – в 5,3 раза (44,0% против 16%), а 15-17 лет – в 2,5 раза (71,4% против 28,6%). Это свидетельствует и о том, что при улучшении состояния кожного покрова после проведенной терапии не все больные (36,1%, 16,0% и 28,6%, соответственно) посещали врача для оценки эффективности проведенной терапии, что косвенным образом свидетельствует о низкой приверженности к терапии. В первых двух группах различий по полу не установлено ($p > 0,05$). В группе подростков 15-17 лет число юношей, обратившихся к врачу в стадии неполной ремиссии, было в 1,8 раза больше, чем девушек (32,4% против 18,5%), что можно объяснить необходимостью юношам получить заключение дерматолога в период приписки независимо от стадии дерматоза.

В целом по выборке преобладало рецидивирующее течение АтД (84,4%). Редким был непрерывный вариант течения (12,4%) и крайне редким – первичная манифестация в позднем возрасте (3,2%). Установлена корреляция между возрастом детей и вариантом течения АтД ($KKS=0,199$; $p < 0,05$).

На рисунке 8 представлено распределение больных АтД с учетом варианта течения заболевания и возрастом детей, где видно отсутствие различий в частоте регистрации рецидивирующего течения АтД с учетом возраста: дети – 76,4%; подростки 12-14 лет – 86,5%; подростки 15-17 лет – 88,7%.

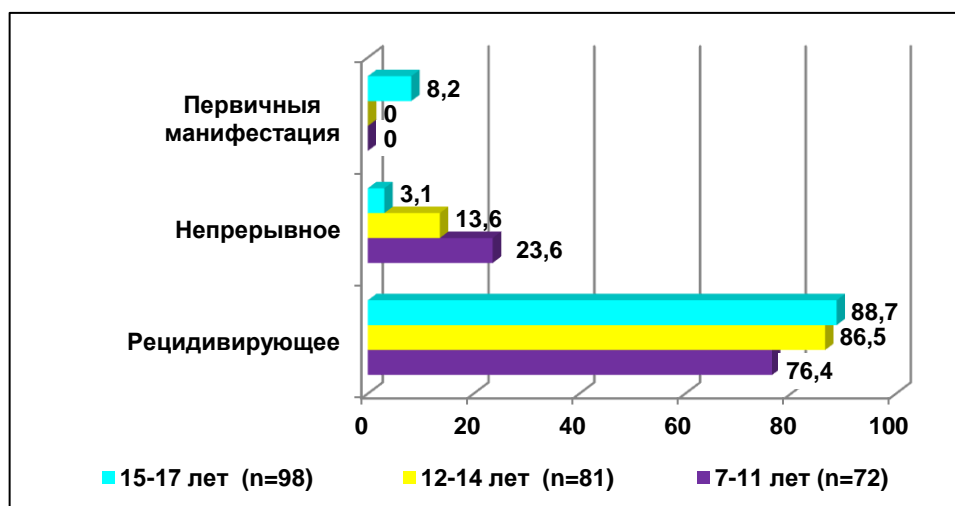


Рисунок 8 – Распределение больных АТД с учетом варианта течения заболевания и возрастом детей (n=251,%)

Непрерывное течение (рисунок 8) в 1,7 раза чаще наблюдалось у детей 7-11 лет по сравнению с подростками 12-14 лет (23,6% против 13,6%) и в 8,5 раза чаще по сравнению с подростками 15-17 лет (26,6% против 3,1%).

Поздняя первичная манифестация была типична только для подростков 15-17 лет (8,2%) и преобладала в 1,6 раза у юношей по сравнению с девушками (15,5% против 9,7%), что связано с первичным выявлением новых больных АТД среди юношей медицинскими комиссиями военкоматов.

В амбулаторной практике у детей в 3,2 раза среднетяжелая степень (76,9%) АТД преобладала над легкой степенью (23,1%). Корреляции между степенью тяжести АТД и возрастом больных (KKS=0,013; $p>0,05$) не выявлено. Во всех возрастных группах соотношение больных с легкой и среднетяжелой степенью составляло 1:3 и не отличалось от выборки в целом. Степень тяжести АТД не зависела и от гендерных характеристик пациентов (KKS=0,018; $p>0,05$).

Эритемато-сквамозная форма АТД встречалась в 2 раза чаще, чем эритемато-сквамозной с умеренной лихенификацией (66,5% против 33,5%, соответственно). Корреляции отсутствовала между частотой регистрации указанных клинических форм АТД и возрастом больных (KKS=0,101; $p>0,05$). Во всех возрастных группах соотношение больных с эритемато-сквамозной формой к эритемато-сквамозной с лихенификацией составляло 2:1 и не отличалось от выборки в целом. Частота регистрации клинических форм АТД не зависела и от

гендерных характеристик пациентов ($KKS=0,104$; $p>0,05$). Распространенный процесс наблюдался у 103 (41%) больных. Эти данные базируются на наличии в диагнозе определения «распространенный» АтД или на анализе данных объективного статуса, в котором перечисляются очаги поражения на коже больного.

«Атопический марш» по данным ретроспективного анализа имели 136 (54,2%) больных. Распределение пациентов с учетом клинических вариантов «атопического марша» представлено на рисунке 9.

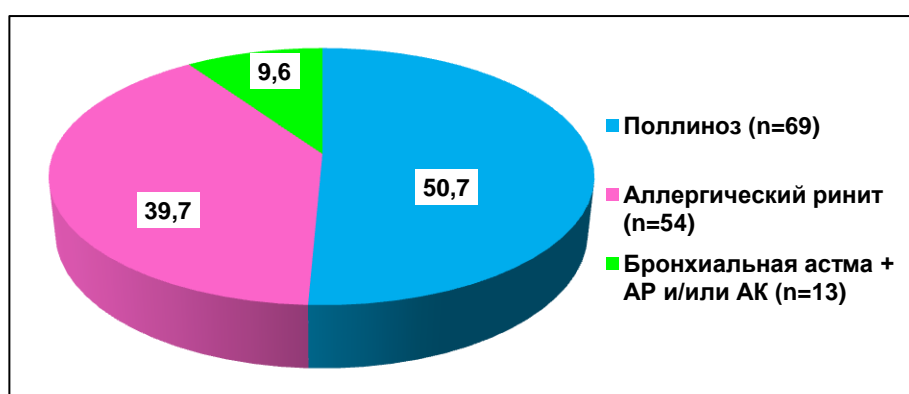


Рисунок 9 – Клинические варианты «атопического марша» у детей с АтД (n=136, %)

В соответствии с рисунком 9 в структуре «атопического марша» лидировал поллиноз (50,7%). Более трети пациентов (39,7%) имели аллергический ринит. Бронхиальная астма зарегистрирована у нескольких пациентов и только в сочетании с аллергическим ринитом и/или конъюнктивитом (9,6%). Опыт работы с больными АтД свидетельствует, что при наличии бронхиальной астмы дети с АтД наблюдаются у пульмонолога или аллерголога/иммунолога.

Корреляция отсутствовала между возрастом/полом пациентов с АтД и частотой регистрации «атопического марша» ($KKS=0,056$; $p>0,05$ и $KKS=0,05$; $p>0,05$, соответственно). Однако корреляция установлена между полом больных и наличием аллергического ринита ($KKS=0,133$; $p<0,05$), а также бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом и/или конъюнктивитом ($KKS=0,148$; $p<0,05$). Аллергический ринит в 1,5 раза чаще регистрировался у девочек/девушек по сравнению с мальчиками/юношами (59,3% против 40,7%). Бронхиальную

астму в сочетании с аллергическим ринитом и/или конъюнктивитом имели 11 лиц мужского пола и всего 2 – женского.

Выявлена корреляция между наличием у больных АтД «атопического марша», в структуре которого имеется аллергический ринит (n=128), и степенью тяжести кожного процесса (рисунок 10), (KKS=0,133; p<0,05).

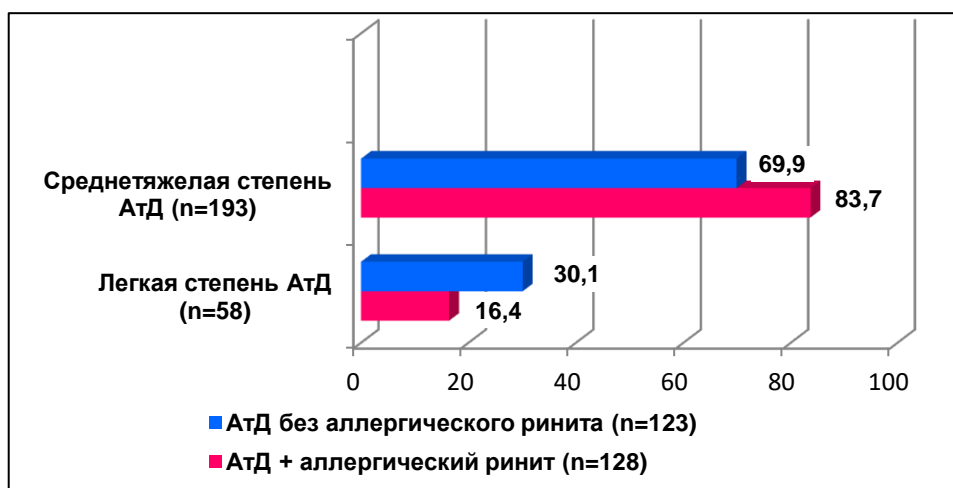


Рисунок 10 – Степень тяжести у больных АтД при отсутствии и наличии аллергического ринита в структуре «атопического марша» (n=128, %)

Данные рисунка 10 свидетельствуют, что при среднетяжелой степени АтД больных с наличием аллергического ринита было в 5,3 раза больше, чем при легкой степени (83,7% против 16,4%). В тоже время преобладание среднетяжелой степени АтД над легкой степенью у пациентов с отсутствием аллергического ринита в 2,3 раза (69,9% против 30,1%) указывает на влияние других факторов на тяжесть кожного процесса.

Пиодермия, как осложнение АтД, имела место у трети (78/31%) больных. Установлена взаимосвязь между частотой регистрации пиодермии и возрастом детей с АтД (KKS=0,157; p<0,05) (рисунок 11). Данные этого свидетельствуют об увеличении числа больных с АтД, осложненным пиодермией, по мере их взросления: 7-11 лет – 19,4%, 12-14 лет – 29,6%, 15-17 лет – 40,8%.

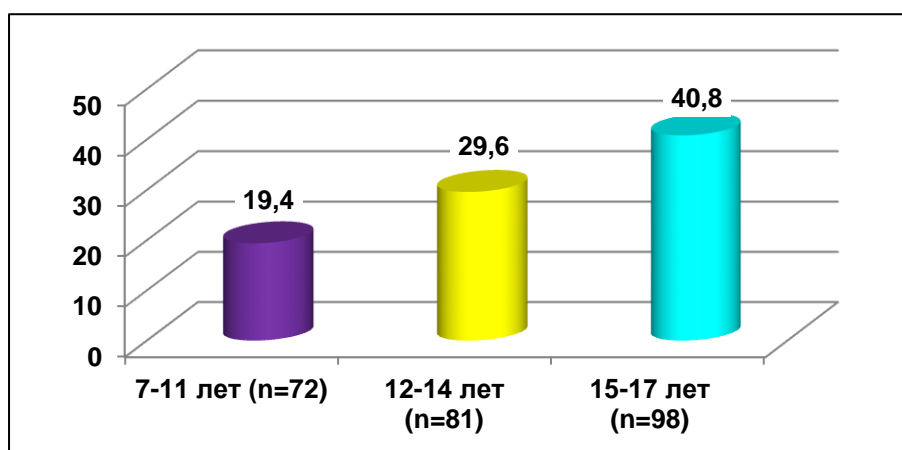


Рисунок 11 – Частота регистрации пиодермии, как осложнения АтД, с учетом возраста детей (n=251, %)

Кандидоз кожи и/или слизистых оболочек (СО) при АтД имели 48 (19,1%) больных. Распределение встречаемости кандидоза с учетом возраста представлено на рисунке 12.

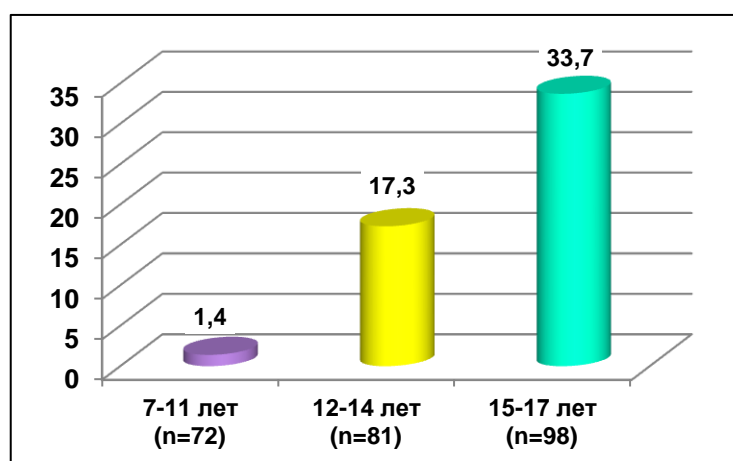


Рисунок 12 – Частота выявления кандидоза у детей с АтД с учетом возраста (n=251, %)

В соответствии с рисунком 12 подростков 12-14 (17,3%) и 15-17 лет (33,7%) он выявлен значительно чаще, чем у детей 7-11 лет (1,4%) (KKS=0,335; $p < 0,05$). В возрастной группе 12-14 лет кандидоз кожи и/или СО в 2,3 раза чаще регистрировался у девочек по сравнению с мальчиками (14,4% против 6,3%), а в группе подростков 15-17 лет различий по полу не выявлено (33,3% и 31%, соответственно).

В структуре кандидоза лидировал многоочаговый процесс (72,9%) (рисунок 13). Почти половина больных имела кандидоз крупных складок (ККС) в

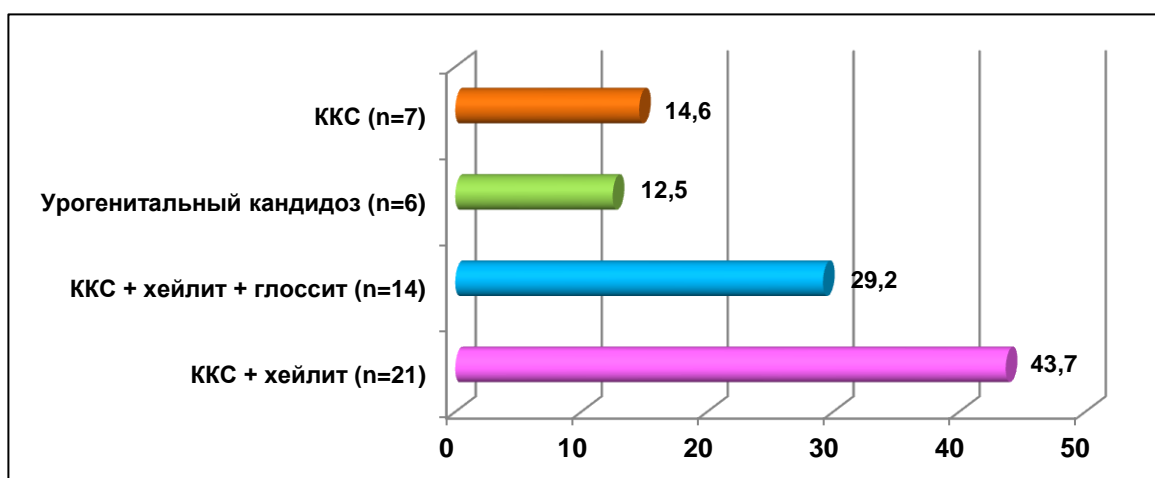


Рисунок 13 – Частота регистрации нозологических форм кандидоза кожи и/или СО у больных АтД (n=48)

сочетании с хейлитом (43,7%), более ¼ пациентов – ККС в сочетании с хейлитом и глосситом (рисунок 13). Изолированный ККС (14,6%) и урогенитальный кандидоз (12,5%) были у единичных пациентов. Иными словами, лидировал ККС (42/87,5%).

Сопутствующая патология является значимым триггерным фактором, отягощающим течение АтД. В 251 амбулаторной карте детей с АтД зарегистрировано 598 сопутствующих заболеваний различного генеза, в среднем $2,38 \pm 0,82$ на одного пациента. В расчет не брались острые респираторные заболевания и заболевания, входящие в группу «атопический марш» (аллергический ринит, конъюнктивит, бронхиальная астма).

Использование корреляционного анализа позволило выявить взаимосвязь числа сопутствующих заболеваний различного генеза

- с возрастом (KKS=0,297; $p < 0,05$),
- полом больных (KKS=0,150; $p < 0,05$),
- числом посещений врача дерматолога (KKS=0,439; $p < 0,05$),
- степенью тяжести (легкая, среднетяжелая) АтД (KKS=0,252; $p < 0,05$),
- течением АтД (рецидивирующее, непрерывное) (KKS=0,150; $p < 0,05$).

В таблице 13 приведены средние значения числа сопутствующих заболеваний у детей различных возрастных групп в целом и с учетом их пола.

Таблица 13 – Число сопутствующих заболеваний у больных АтД (n=251, абс)

Возрастная группа	M±m в возрастной группе	С учетом пола больных			
		м	M±m	ж	M±m
7-11 лет (n=72)	2,15±0,79	35	2,14±0,76	37	2,11±0,75
12-14 лет (n=81)	2,17±0,78	28	2,18±0,77	53	2,17±0,79
15-17 лет (n=98)	2,72±0,77	71	2,66±0,73	27	2,42±0,83
<i>KK Spearman = 0,297 (p<0,05)</i>		<i>KK Spearman = 0,150 (p<0,05)</i>			

Данные таблицы 13 свидетельствуют о преобладании сопутствующих заболеваний у подростков 15-17 лет (2,72±0,77) по сравнению с детьми 7-11 лет, (2,15±0,79) и подростками 12-14 лет (2,17±0,78) (KKS=0,297; p<0,05). С учетом пола группе подростков 15-17 лет сопутствующие заболевания лидировали у юношей (2,66±0,73) по сравнению с девушками (2,42±0,83) (KKS=0,150; p<0,05). Данный факт можно объяснить целенаправленным обследованием юношей приписного возраста по направлению медицинских комиссий военкоматов.

Почти половина детей с АтД (44,6%) имела два заболевания различного генеза, треть (33,4%) – три. Значительно реже АтД протекал на фоне одного сопутствующего заболевания (13,1%) или четырех (9,2%). Структура и частота регистрации клинических вариантов сопутствующей патологии при АтД у детей представлена на рисунке 14, в соответствии с которым практически половина детей с АтД имела патологию желудочно-кишечного тракта (49,8%), четверть (26,3%) – заболевания лор-органов. Реже регистрировались патология гепатобилиарной системы (13,5%), органов дыхания и сердечно-сосудистой системы (5,6%). Нередко у пациентов с той или иной патологией наблюдалось 2-3 заболевания из одной группы. Например, хронические тонзиллит и отит; тонзиллит и ларингит; гастрит, гастродуоденит, гастроэзофагеальный рефлюкс; холецистит и дискинезия желчевыводящих путей и тд.

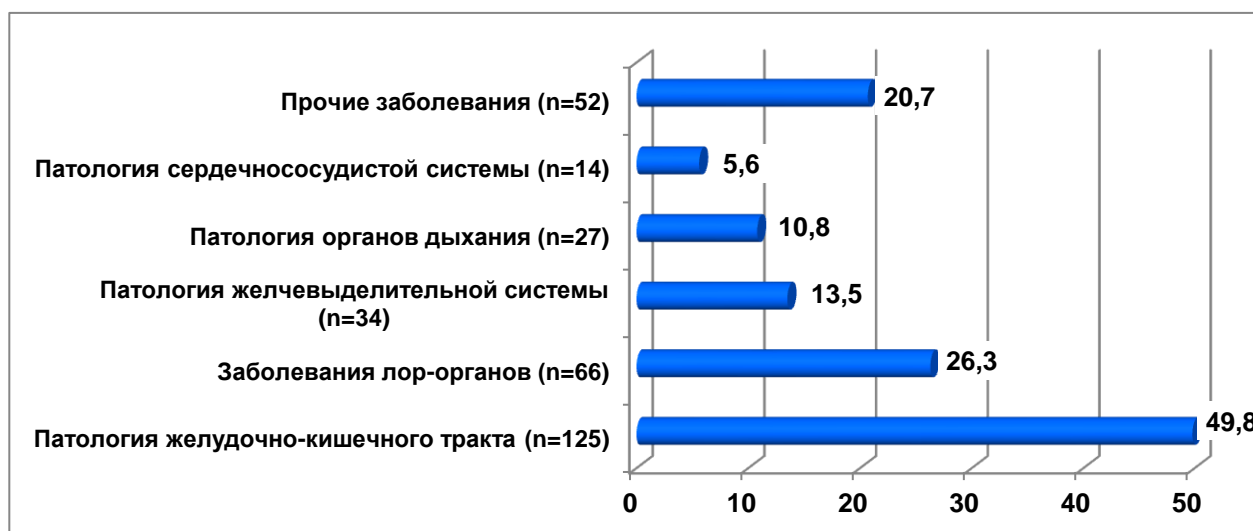


Рисунок 14 – Структура и частота регистрации клинических вариантов сопутствующей патологии у детей с АтД (n=251, %)

Установлена корреляция между числом сопутствующих заболеваний и степенью тяжести АтД у детей (KKS=0,252; $p < 0,05$) (рисунок 15).

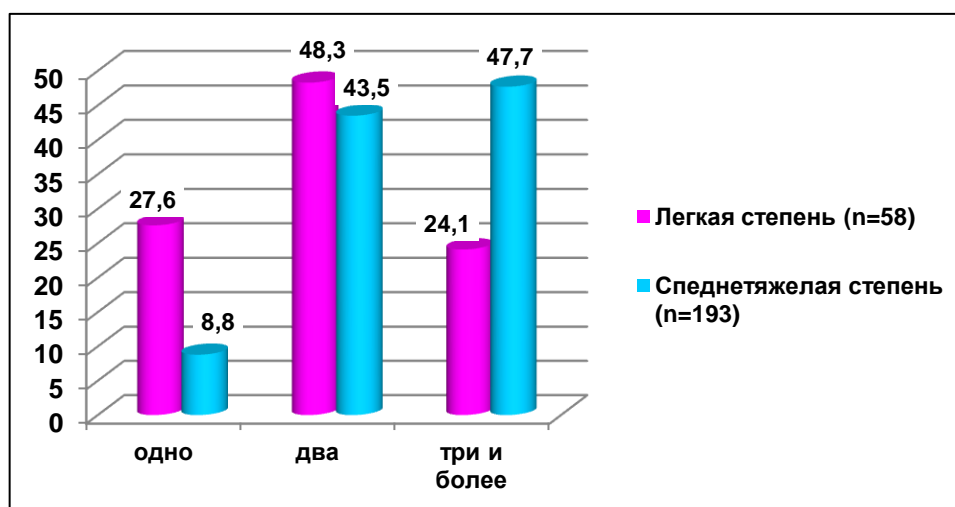


Рисунок 15 – Распределение детей с учетом степени тяжести АтД и частоты регистрации сопутствующих заболеваний (n=251, %)

Данные рисунка 15 свидетельствуют, что при АтД, протекающем на фоне одного сопутствующего заболевания легкая степень АтД регистрируется в 3,1 раза чаще, чем среднетяжелая (27,6% против 8,8%), а при наличии 3 и более сопутствующих заболеваний, наоборот, в 2 раза преобладает среднетяжелая степень (47,7% против 24,1%). При наличии 2-х сопутствующих заболеваний

достоверные отличия в частоте той или иной степени тяжести отсутствуют (48,3% и 43,5%). За 2 года у 143 (57%) больных АтД зарегистрировано обострение сопутствующих хронических заболеваний, в том числе у 39 (27,3%) по 2-3 раза. Их среднее число на одного больного составляло $1,6 \pm 0,6$, что требовало консультации смежных специалистов для назначения соответствующих ЛС.

Корреляционный анализ позволил выявить зависимость между течением АтД и числом сопутствующих заболеваний ($KKS=0,150$; $p<0,05$) (рисунок 16).

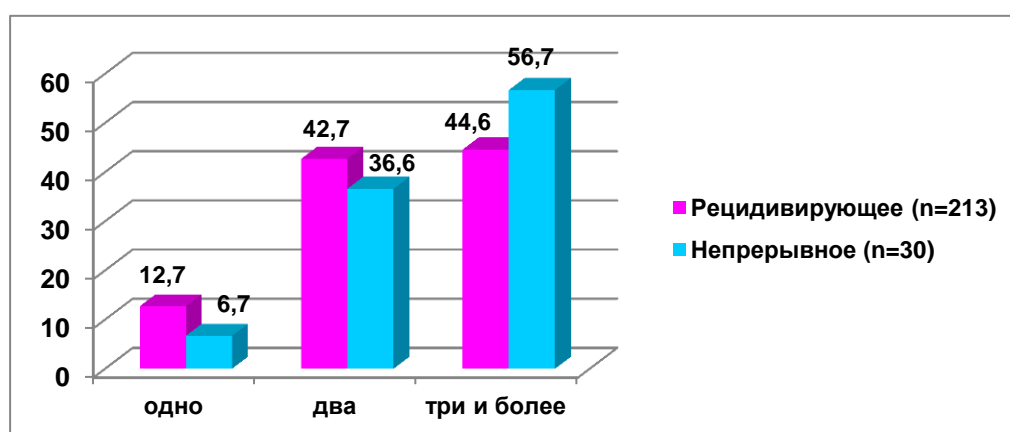


Рисунок 16 – Распределение детей с учетом течения АтД и числа сопутствующих заболеваний (n=251, %)

Установлено (рисунок 16), что частота непрерывного течения АтД возрастала по мере увеличения числа сопутствующих заболеваний: 6,7% (одно), 36,6% (два) и 56,7% (три и более). На фоне одного заболевания АтД у детей имел рецидивирующее течение в 12,7% случаев. При наличии 2-х и 3-х и более заболеваний рецидивирующее течение дерматоза регистрировалось одинаково часто (42,7% и 44,6%, соответственно).

Диагноз АтД ставится больным с учетом критериев J.M. Hanifin (1980), включающих данные анамнеза и характеристику клинических проявлений. Выделяют 5 основных и 17 дополнительных критериев. Диагноз АтД базируется при наличии трех основных и не менее трех дополнительных критериев.

Установлено, что практически во всех амбулаторных картах больных были отмечены 3 основных критерия АтД: зуд (98,8%), хроническое рецидивирующее течение дерматоза (97,2%), типичные высыпания и места их локализации (94,4%).

Критерий «атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность к ней» отмечен в 88,4% случаев. Эта цифра соответствовала числу больных с наличием наследственной предрасположенности к АТД. На начало заболевания в детском возрасте указали 2/3 врачей (67,7%). Из 17 дополнительных критериев диагностики АТД по J.M. Hanifin врачи использовали только 12, а частота их регистрации колебалась в широких пределах: от 4% до 100%. Практически во всех амбулаторных картах указаны критерии: сухость кожи (100%), белый дермографизм (98,8%), обострение АТД под влиянием провоцирующих факторов (94,4%). В половине случаев отмечены критерии: сезонность (58,2%) и повышение уровня общего или специфических IgE (53%). Хейлит / заеды имели место у 39,4% пациентов. Их манифестация не всегда совпадала с наличием у больного кандидозного процесса. Три критерия зарегистрированы у 1/3 пациентов: склонность к кожным инфекциям (31,1%), рецидивирующие конъюнктивиты (30,7%) и эозинофилия периферической крови (30,7%). Во всех случаях диагноз АТД базировался на наличии 3-4 основных и 2-5 дополнительных.

Характеристика течения АТД у детей в клинической амбулаторной практике по данным ретроспективного анализа дала возможность выявить особенности его течения и дать количественную оценку основным диагностическим критериям.

3.3 Соответствие фармакотерапии АТД у детей в амбулаторной клинической практике ФКР РОДВК (2016) и инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов

В настоящее время в дерматологической практике широко применяется ступенчатый подход при лечении АТД. Он вошел в ФКР РОДВК (2016) [115]; Клинические рекомендации Союза педиатров России, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (2016) [10], Европейские рекомендации по лечению атопического дерматита у взрослых и детей (2018) [94]. При легкой степени АТД (SCORAD < 20 баллов) следует использовать ТГКС или ТИКН; при

средней (SCORAD – 29-40 баллов) – седативные антигистаминные препараты, УФ-терапию, коррекцию психосоматического состояния, климатотерапию; при тяжелой (SCORAD>40 баллов) – системные глюкокортикостероиды и циклоспорин. В качестве базисной терапии обязательно используются эмоленты.

В соответствии ФКР РОДВК (2016) фармакотерапия АД у детей и подростков включает препараты различных фармакологических групп.

1. Наружная терапия: ТГКС, ТИКН, активированный пиритион цинка, препараты нафталанна, дегтя, ихтиола. Для лечения АД, осложненного вторичной инфекцией – анилиновые красители, ЛС с антибактериальными препаратами.

2. Системная терапия: АГП, циклоспорин, системные глюкокортикостероиды. По показаниям: системные антибактериальные и противовирусные препараты.

3. Фототерапия: узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 310-315 нм; ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона с длиной волны 340-400 нм; селективная фототерапия с длиной волны 280-320 нм.

4. Базисная терапия: смягчающие/увлажняющие средства; устранение провоцирующих факторов.

В ФКР РОДВ (2016) указано, что важным условием при лечении АД «является санация очагов хронической инфекции, нормализация деятельности желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей». Это обосновывает целесообразность направления детей с АД к смежным специалистам для обследования, постановки диагноза и назначения лечения. Сопутствующая патология является значимым триггерным фактором, отягощающим течение АД.

3.3.1 Спектр и частота лекарственных средств, включенных в ФКР РОДВК (2016), использованных врачами в клинической амбулаторной практике

Препараты с системным действием, рекомендованные ФКР РОДВК для

лечения АТД, по данным ретроспективного анализа амбулаторных карт составляли всего 25,7%. В 2,9 раза чаще назначались ЛС для лечения сопутствующей АТД патологии (74,3%) ($\chi^2=20,09$, $p<0,01$). Из 5 групп ЛС, предназначенных для системной терапии АТД (АГП, циклоспорин, системные глюкокортикостероиды (ГКС), антибактериальные и противовирусные препараты) врачи назначали только 2 группы (АГП и антибиотики). Циклоспорин, системные ГКС, противовирусные препараты не применялись. Это можно объяснить тем, что у всех больных была легкая или среднетяжелая степень АТД. Лидировали препараты, не входящие в ФКР. На протяжении 2 лет их назначали смежные специалисты и лично дерматологи. Все больные получали сорбенты (100%), 2/3 (61,4%) – различные витамины; половина – препараты для коррекции дисбиоза (51,4%) и ферменты (49,4%), около половины (42,6%) – мембраностабилизаторы, в пределах трети – десенсибилизирующие средства (39,8%), гастропротекторы (37,1%), ингибиторы протонного насоса (30,5%), четверть – иммуномодуляторы (24,7%). Другие системные ЛС назначались значительно реже: седативные препараты (15,9%), флуконазол (12%), желчегонные (10,8%) и антигельминтные средства (6%), прочие препараты (4%). Причем, нередко ЛС этих групп назначались больным неоднократно.

Спектр и частота назначения препаратов для наружного использования, включенных в ФКР, отражена на рисунке 17, данные которого свидетельствуют, что для наружной терапии за последние 2 года врачи назначали всем ТГКС (100%) и эмоленты (100%). Более трети (38,2%) получали ТИКН, четверть (25,5%) – препараты для лечения аллергического ринита/конъюнктивита. Реже назначали активированный пиритион цинка (13,7%) и препараты нафталина, дегтя и ихтиола (15,9%). В среднем на больного АТД приходилось ТГКС $2,5\pm 1,1$; эмолентов – $1,5\pm 0,7$; ТИКН – $0,4\pm 0,1$; активированного пиритион цинка – $0,13\pm 0,01$. Последний препарат назначался одинаково часто детям всех возрастных групп: 7-11 лет – 13,9%, 12-14 лет – 14,8%, 15-17 лет – 10,2%.

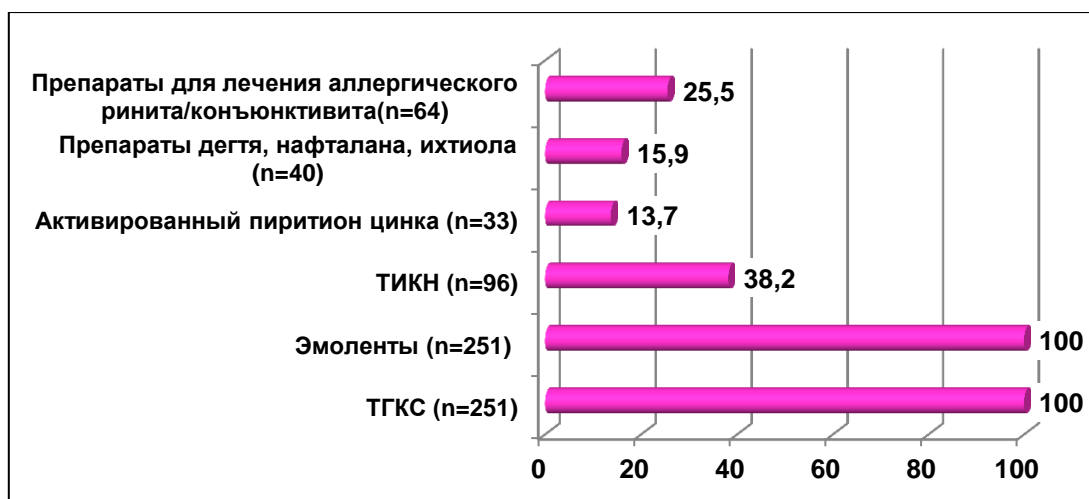


Рисунок 17 – Топические препараты, включенные в ФКР, и рекомендованные врачами детям с АтД (n=251, %)

Среди эмолентов врачи предпочитали липикар (31,9%). Реже, но практически одинаково часто, назначались локобейз рипеа (22%), топикрем (19,5%), сетафил (17,9%) и эмолиум (17,1%). Другие препараты использовали реже: гидрабио (11,6%), атодерм (8%), ихтиан (8%), мустела (5,6%) и ла-кри (4,8%).

В тоже время при наличии клинических манифестаций бактериальной и микотической инфекции только единичным пациентам врачи назначали топические антибактериальные средства (4,4%) и антимикотики (3,2%).

Далее дан анализ использования в клинической амбулаторной практике наиболее часто назначаемых врачами ЛС, включенных в ФКР РОДВК (2016).

3.3.2 Соответствие выбора антигистаминных препаратов (АГП) для лечения АтД у детей нормативным документам и их использования врачами в клинической амбулаторной практике

В соответствии с перечисленными выше российскими и европейскими клиническими рекомендациями по лечению АтД АГП входят в основную группу ЛС для системной терапии при среднетяжелом течении заболевания. В ФКР для дерматологов указано, что приоритет принадлежит АГП-1П (с седативным

эффектом), а в КР для педиатров, аллергологов и иммунологов – АГП-2П (без седативного эффекта).

Назначая АГП при АтД, врач должен знать факторы, влияющие на их выбор [110]:

1. Классификацию АГП с учетом их подразделения на препараты 1 и 2 поколения, их МНН и ТН.
2. Перечень АГП (МНН и ТН) для использования при АтД у детей в ФКР РОДВК.
3. Наличие в инструкциях по медицинскому применению ЛС показаний для использования при АтД.
4. Наличие или отсутствие у АГП седативного эффекта.
5. Степень тяжести АтД. Согласно ФКР РОДВК АГП следует назначить пациентам со среднетяжелой степенью заболевания.
6. Возраст больного.
7. Лекарственную форму препарата. Варьируют возрастные ограничения у одного и того же АГП, выпускаемого в виде раствора для инъекций, капель, таблеток, сиропов и т.п.
8. Не все АГП-2П препараты показаны для лечения АтД. Часть из них используется только для лечения клинических проявлений «атопического марша».
9. Побочные эффекты и противопоказания для использования.
10. Совместимость с другими препаратами при наличии сопутствующей патологии.

В данной главе методом ретроспективного анализа амбулаторных карт дан анализ правильности использования дерматологами в амбулаторной практике АГП для лечения АтД у детей различных возрастных групп.

В таблице 14 представлен полный перечень АГП 1 и 2 поколений, которые зарегистрированы в ГРЛС и разрешены для использования в клинической практике

Таблица 14 – АГП 1 и 2 поколений, зарегистрированных в ГРЛС (данные 2019 г.)

АГП 1 поколения (АГП-1П)	АГП 2 поколения (АГП-2П)
Дифенгидрамин	Цетиризин
Диметинден	Левोцетиризин
Хлоропирамин	Лоратадин
Прометазин	Эбастин
Клемастин	Фексофенадин
Хифенадин	Дезлоратадин
Мебгидролин	Рупатадин
Сехифенадин	Биластин
Итого: 8	Итого: 8

По данным амбулаторных карт АГП-1П получали 94,5% больных, АГП-2П – 83,5%. В нарушении ФКР АГП-1П (91,4%) и АГП-2П (94,) назначались практически всем больным при легкой степени тяжести. Оценка приоритетов дерматологов в использовании АГП свидетельствует, что врачи за последние 2 года назначали больным с АтД АГП 617 раз, в том числе два ЛС в 53,4% случаев, а три – в 46,6%, в среднем $2,48 \pm 0,51$ на больного.

При анализе возрастных ограничений для применения АГП нарушения выявлены в 16 (2,6%) из 617 случаев. Это касается 4 препаратов. Фексофенадин, рупатадин и биластин, показанные с 12-летнего возраста, врачи назначали 30 больным, в том числе 10 (33,3%) более молодым пациентам. А сехифенадин, показанный с 18 лет, всем 6 пациентам рекомендован неправильно.

Все АГП-1П, обладающие седативным эффектом, имеют в инструкциях показания для лечения АтД. Из 8 АГП-2П только 3 (цетиризин, левоцетиризин, лоратадин) могут применяться для лечения как АтД, так и аллергического ринита, и конъюнктивита. Однако врачи назначали их только в 38,6%, 35,4% и 5,6% случаев, соответственно. Остальные 5 АГП-2П показаны для лечения других аллергических заболеваний, среди которых аллергический ринит и аллергический конъюнктивит, которые нередко сопутствуют АтД (таблица 15).

Таблица 15 – АГП-2П с отсутствием показаний для лечения АтД

МНН	ТН	Показания
Эбастин	эбастин, кестин, эспа-бастин	Аллергический рино-конъюнктивит
Фексофенадин	телфаст, фексадин, динокс, фексофенадин-Акрихин, аллерфекс, бексист-сановель, фексофаст, гифаст, аллегра	Аллергический ринит, поллиноз
Дезлоратадин	эриус, дезлоратадин, дезал, элизей, эзлор, эзлор Солюшн Таблетс, лордестин, блогир-3, дезлоратадин-Тева, дезлоратадин канон, делорсин, эслонтин, дезлоратадин-Вертекс	Аллергический ринит
Рупатадин	Рупафин	Аллергический ринит
Биластин	Никсар	Аллергический рино-конъюнктивит

NB. Все 5 препаратов этой группы можно использовать для лечения аллергического ринита, а 3 – и для аллергического конъюнктивита.

Установлена обратно пропорциональная зависимость между частотой использования АГП-2П, представленных в таблице 15, при АтД с наличием «атопического марша и без него ($KKS=-0,738$; $p<0,05$). На рисунке 18 представлена частота назначения АГП-2П, предназначенных для лечения только аллергических ринита/конъюнктивита, большим АтД с «атопическим маршем» (136) и без него (115). Данные рисунка 18 наглядно свидетельствуют, что АГП-2П, предназначенные только для лечения сопутствующей АтД аллергической патологии слизистых оболочек (ринит, конъюнктивит), врачи назначали в 1,5 раза чаще при ее отсутствии, чем при наличии (46,1% против 31,6%).

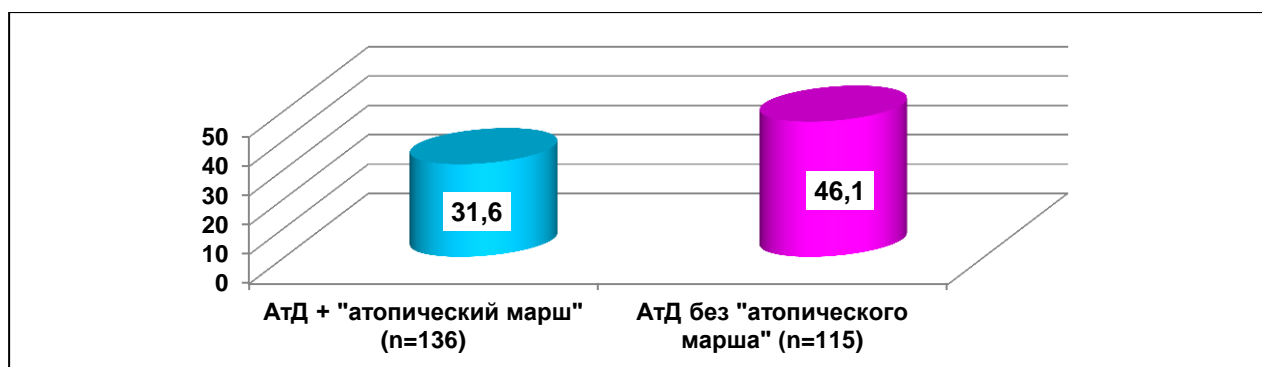


Рисунок 18 – Частота назначения АГП-2П, показанных для лечения аллергического ринита/конъюнктивита, больным АтД с «атопическим маршем» и без него (%)

На рисунке 19 представлены приоритеты при использовании этих АГП-2П у больных с АтД при отсутствии «атопического марша».

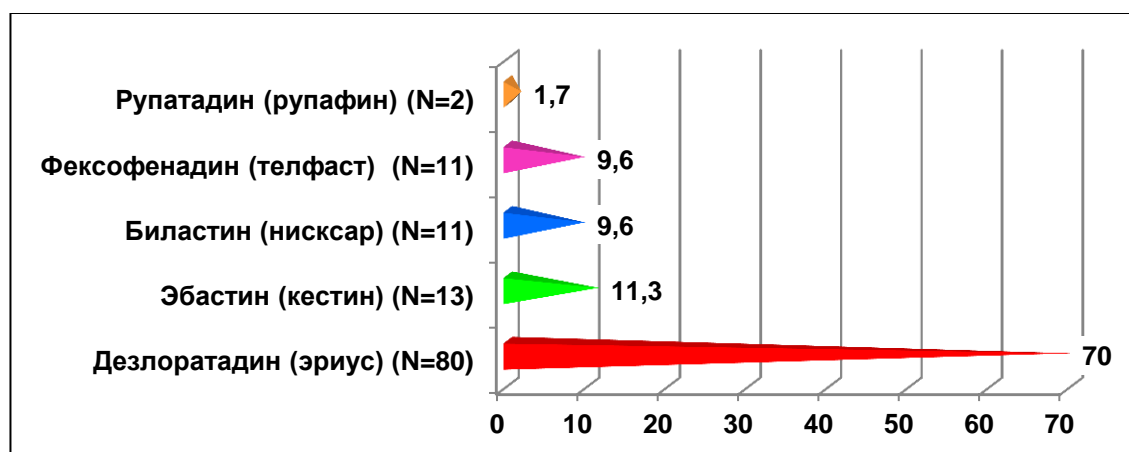


Рисунок 19 – Спектр и частота использования при АтД АГП-2П для лечения аллергических ринита/конъюнктивита (n=115, %)

Данные рисунка 19 свидетельствуют, что лидировал дезлоратадин (эриус, 70% больных). Реже рекомендовали эбастин (кестин, 11,3%), фексофенадин (телфаст, 9,6%), биластин (никсар, 9,6%) и рупатадин (рупафин, 1,7%).

Частотой использования при АтД АГП-2П, предназначенных для лечения аллергических ринита/конъюнктивита, коррелировала с возрастом детей (KKS=0,140; $p < 0,05$) (рисунок 20).

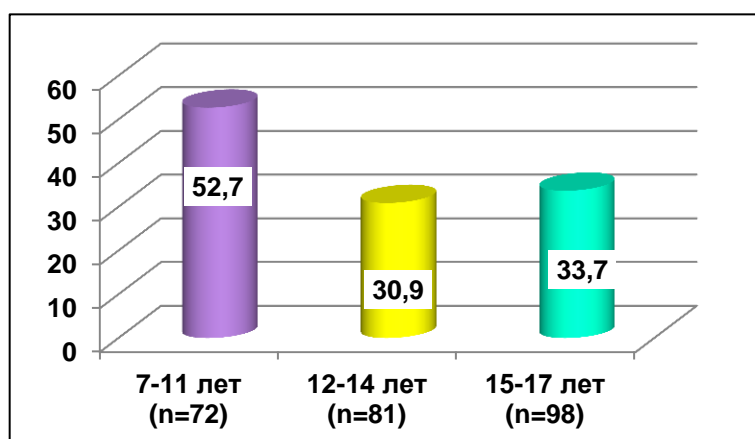


Рисунок 20 – Частота использования АГП-2П при АтД, показанных только для лечения аллергических ринита/конъюнктивита (n=251, %)

На рисунке 20 видно, что в целом по выборке назначение этих АГП-2П подросткам 12-14 лет по сравнению с детьми (7-11 лет) практиковалось в 1,9 раза реже (52,7% против 30,9%), а в группе подростков 15-17 лет – в 1,7 раза (52,7% против 33,7%).

Выявлена зависимость между частотой назначения этих АГП-2П при отсутствии «атопического марша» и возрастом больных АтД (KKS=0,248; $p < 0,05$) (рисунок 21).

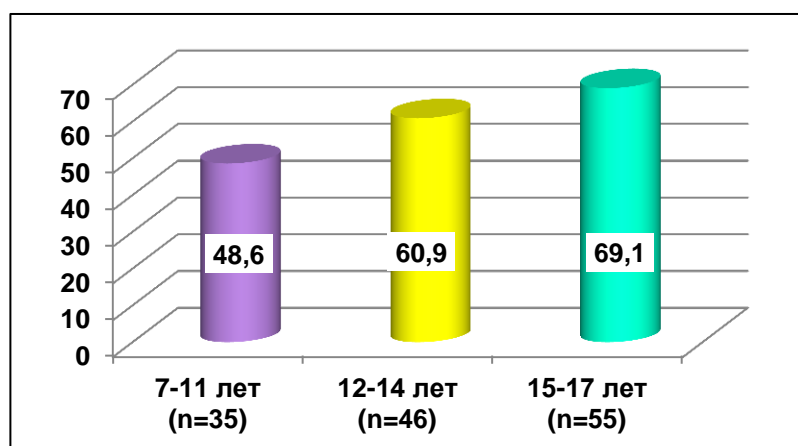


Рисунок 21 – Частота использования АГП-2П при АтД без «атопического марша», показанных только для лечения аллергических ринита/конъюнктивита (n=136, %)

Данные рисунка 21 свидетельствуют, что частота использования при АтД без «атопического марша» этих АГП-2П увеличивалась с возрастом пациентов от

48,6% (7-11 лет) до 69,1% (15-17 лет). Достоверные различия отсутствовали в обеих группах подросткового периода (60,9% и 69,1%, соответственно).

Клинические проявления «атопического марша» были представлены аллергическим ринитом как монопатология и его сочетанием с аллергическим конъюнктивитом (поллинозом). В связи с этим изучена частота назначения АГП-2П, не имеющих показаний для лечения кожной патологии, при наличии аллергии слизистых оболочек и без них. Установлена корреляция между частотой назначения данных АГП-2П при АтД с аллергическим ринитом и без него, а также при наличии поллиноза и без него.

При АтД без аллергического ринита указанная группа АГП-2П назначалась в 3 раза чаще, чем при его наличии: 75% против 25% (KKS=0,302; $p<0,05$). Достоверные различия в 3-х возрастных группах отсутствовали и практически соответствовали таковым в целом по выборке: 73,3%; 72,0%; 75,6% против 23,7%; 28,0% и 24,4%, соответственно. А при отсутствии поллиноза они назначались в 2,3 раза чаще, чем при его наличии (69,8% против 30,2%) (KKS=0,405; $p<0,05$). Достоверных различия имели место только в группе детей 12-14 лет (44% против 56%) и отсутствовали у детей 7-11 лет (76,3% против 23,7%, соответственно), а также у подростков 15-17 лет (72,7% против 27,3%).

Корреляция отсутствовала между использованием данной группы АГП-2П и клинической формой АтД (KKS=0,083; $p>0,05$), но выявлена зависимость между частотой назначения данной группы АГП-2П и стадией течения АтД (обострение и неполная ремиссия, KKS=0,138; $p<0,05$) (рисунок 22). Данные рисунка 22 свидетельствуют, что при назначении для лечения АтД с «атопическом маршем» данных АГП-2П в 1,7 раза чаще регистрировалась стадия обострения (60,6% против 34,9%). При их использовании при АтД без «атопического марша», наоборот, в 1,7 раза чаще формировалась стадия неполной ремиссии (65,1% против 39,4%). Можно полагать, что способствовало недостаточно контролируемому течению заболевания.

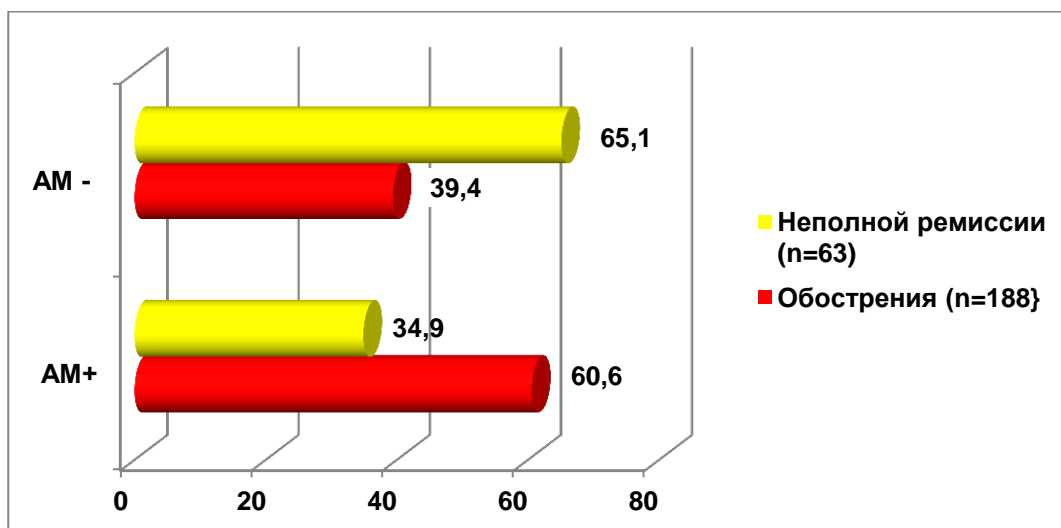


Рисунок 22 – Частота регистрации стадий обострения и неполной ремиссии при АТД без «атопического марша» и при его наличии у больных, получавших АГП-2П, с отсутствием показаний для лечения кожной аллергии (n=251, %)

3.3.3 Соответствие выбора ТГКС для лечения АТД у детей нормативным документам и их использования врачами в клинической амбулаторной практике

Данные ФКР РОДВК (2016) свидетельствуют, что:

- ТГКС являются препаратами первой линии для наружной противовоспалительной терапии АТД;
- для лечения АТД у детей (без указания возраста) можно использовать: гидрокортизон, гидрокортизона-17 бутират, мометазона фуруат, флутиказона пропионат;
- ТГКС классифицируются по составу действующего вещества (простые и комбинированные) и по силе противовоспалительной активности (слабые, средней силы, сильные и очень сильные).

По данным ретроспективного анализа за 2 года (2018-2019) однокомпонентные ТГКС (1К-ТГКС) получали все дети с АТД в возрасте от 7 до

18 лет (100%), трехкомпонентные (3К-ТГКС) – более половины (54,8%), двухкомпонентные (2К-ТГКС) – треть (30,7%).

Приоритеты врачей в выборе однокомпонентных ТГКС для лечения АД у детей представлены на рисунке 23.

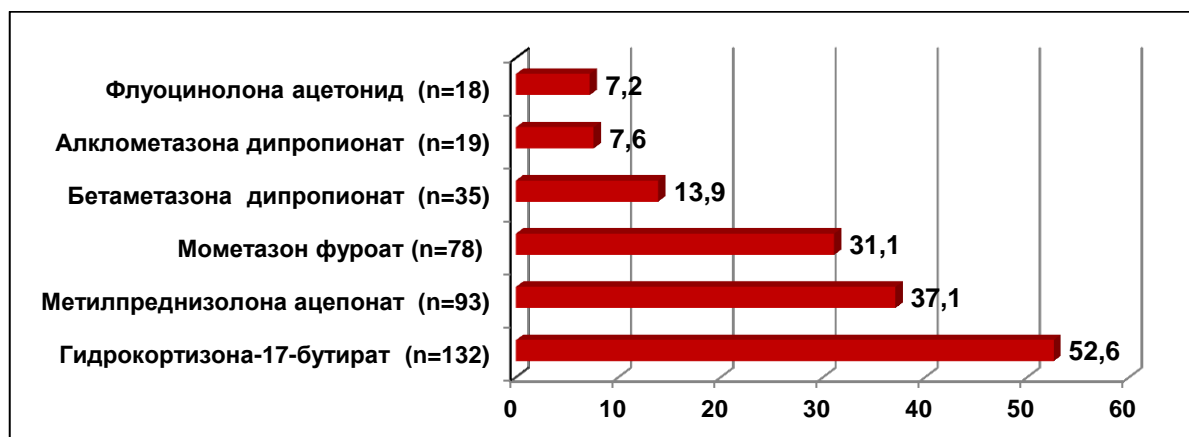


Рисунок 23 – Приоритеты в использовании 1К-ТГКС при АД у детей (n=251, %)

Данные рисунка 23 свидетельствуют, что из группы 1К-ТГКС более половины детей в целом по выборке получали гидрокортизона-17 бутират (52,6%), треть – метилпреднизолона ацепонат (31,7%) и мометазона фуруат (31,1%). Реже назначались бетаметазона дипропионат (13,9%), алклометазона дипропионат (7,6%) и флуоцинолона ацетонид (7,2%).

Приоритеты врачей в выборе 2К-ТГКС для лечения АД у детей представлены на рисунке 24.

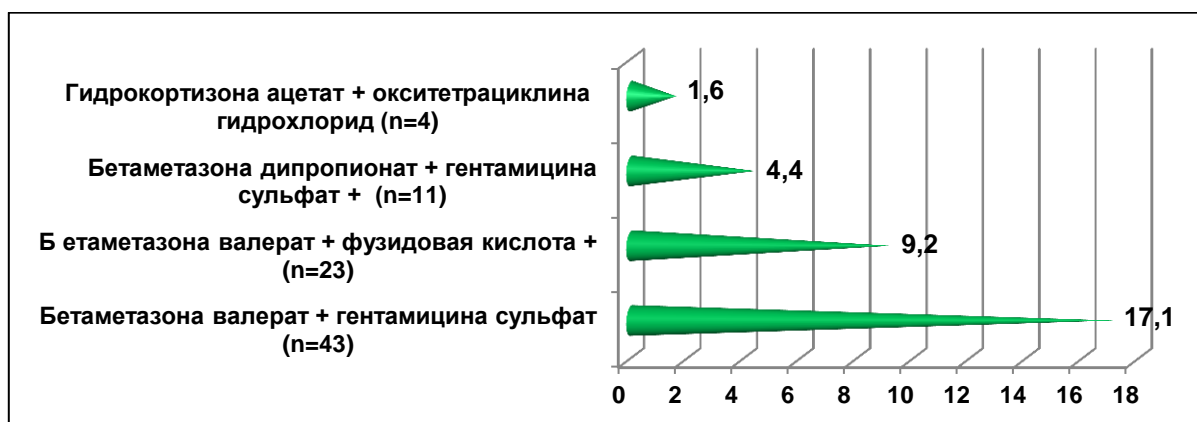


Рисунок 24 – Приоритеты в использовании 2К-ТГКС при АД у детей (n=251, %)

Из рисунка 24 следует, что 2К-ТГКС врачи рекомендовали реже: бетаметазона валерат + гентамицина сульфат 17,1% больным, бетаметазона валерат + фузидовая кислота – 9,2%, бетаметазона дипропионат + гентамицина сульфат – 4,4% и гидрокортизона ацетат + окситетрациклина гидрохлорид – 1,6%.

Приоритеты врачей в выборе 3К-ТГКС для лечения АД у детей представлены на рисунке 25.

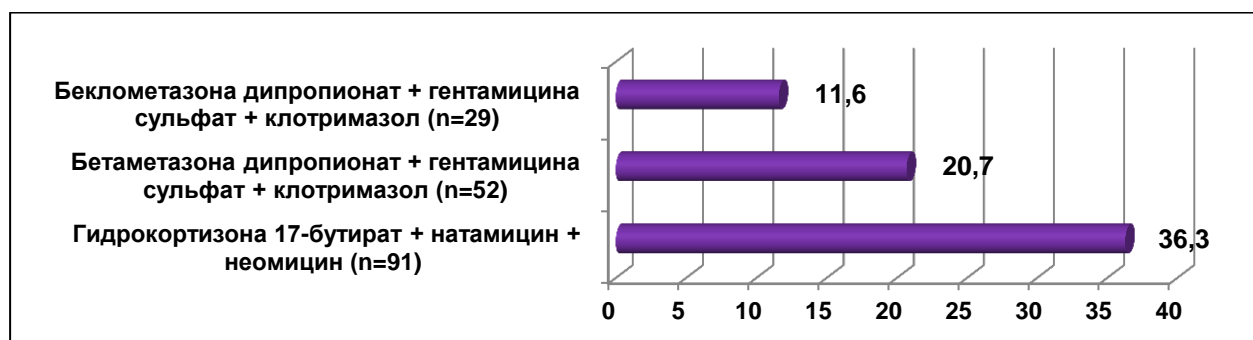


Рисунок 25 – Приоритеты врачей в использовании 3К-ТГКС для лечения АД у детей (n=251, %)

В соответствии с рисунком 25 из 3К-ТГКС более 1/3 (36,3%) пациентов получали гидрокортизона-17-бутират + натамицин + неомицин; 1/5 (20,7%) – бетаметазона дипропионат + клотримазол + гентамицина сульфат и 11,6% – беклометазона дипропионат + клотримазол + гентамицина сульфат.

В инструкциях по медицинскому использованию лекарственных средств существуют разногласия в возрастных ограничениях при использовании ТГКС из группы бетаметазона дипропионата. Эти ЛС имеют одну и ту же концентрацию кортикостероида и выпускаются в одинаковой лекарственной форме. Но одни препараты разрешены с 6-месячного возраста (белодерм, белосалик), другие – с года (акридерм, акридерм Гента, акридерм СК, акридерм ГК, бетлибен, бетасал), третьи – с 2 лет (белодерм экспресс, редерм, дипросалик, канизон плюс, тридерм). В инструкции к бетаметазону указано, что его можно применять у детей в период роста только по абсолютным показаниям. В соответствии с этим значимо сообщение из США [210]. Там за десятилетний период (1997-2007) было зарегистрировано 202 случая нежелательных лекарственных реакций от применения ТГКС: депигментация, атрофия, синдром Кушинга, задержка роста. В

79,4% случаях они были обусловлены использованием ТГКС, содержащих бетаметазон, а в 27,5% – это были препараты, содержащие бетаметазона дипропионат и клотримазол. Проведенное изучение супрессии гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы при использовании ТГКС (крем лотризон) из группы бетаметазона дипропионата при микозах стоп и гладкой кожи позволило установить угнетение функции коры надпочечников у 39,5% и 47,1% больных, соответственно [39]. В постмаркетинговом отчете автором зарегистрировано 65 осложнений у взрослых больных (46 – надпочечниковая недостаточность и у 32 – синдром Кушинга), а также 29 осложнений у детей (11 – надпочечниковая недостаточность, 17 – синдром Кушинга и 13 – отставание в росте).

В Клинических рекомендациях Союза педиатров России, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, РОДВК (2016) написано, что «Применение сильных фторированных стероидов, к которым относится бетаметазона дипропионат, в педиатрической практике нежелательно в силу высокого риска развития стероидных нежелательных лекарственных реакций. В частности, в США двухкомпонентный препарат, имеющий в составе бетаметазона дипропионат и клотримазол, разрешен к применению с 17 лет, а монокомпонентные препараты бетаметазона дипропионата имеют ограничение до 12 лет. В связи с этим при лечении инфицированных поражений у детей, в особенности при их локализации на чувствительных участках кожи, предпочтительным является применение комбинированных препаратов, имеющих в составе слабый ТГКС — гидрокортизон».

Противоречия существуют и для препаратов на основе бетаметазона валерата: фуцикорт и бемилон разрешены с года, а клеоре – с 2 лет.

Выявленные недостатки при назначении ТГКС в амбулаторной практике для лечения АД у детей, нами условно ранжированы на 6 групп [114].

1 группа. В соответствии с инструкциями по медицинскому применению ТГКС возрастных нарушений не выявлено. Диссонанс имел место только для ТГКС на основе бетаметазона дипропионата. Монокомпонентный бетаметазона дипропионат (акридерм) в возрасте до 12 лет назначили 11 (15,3%) детям; 2-х

компонентный ТГКС (бетаметазона дипропионат + гентамицина сульфат; акридерм гента) – 3 (1,4%) в возрасте до 17 лет; 3К-ТГКС (бетаметазона дипропионат + клотримазол + гентамицина сульфат, акридерм ГК) – 45 (20,3%).

2 группа. Стереотипы при использовании одних и тех же ТГКС для лечения детей с АД по мере их взросления. Общепринято считать, что при выборе ТГКС для лечения АД у детей следует соблюдать следующую последовательность: на I этапе назначать негалогенизированные препараты (гидрокортизона-17-бутират, метилпреднизолона ацепонат), на II – содержащие атомы хлора (беклометазона дипропионат, мометазона фуруат, алклометазона дипропионат), на III – препараты, содержащие атомы фтора (бетаметазона дипропионат и валерат, триамценолона ацетонид, флуметазона пивалат, флуоцинолона ацетонид) и в последнюю очередь атомы хлора и фтора (клобетазона пропионат). В нашей выборке дети были в возрасте от 7 до 18 лет. Учитывая, что давность заболевания более чем у половины из них превышала 10 лет (58,2%), то частота использования сильных ТГКС, в том числе, хлорированных и фторированных, должна была возрастать по мере взросления детей. Такой подход, учитывая данные литературы, приводит к снижению частоты рецидивов заболевания и способствует трансформации непрерывного течения дерматоза в рецидивирующий процесс [263]. Анализ частоты назначения различных ТГКС с учетом возраста представлен в таблице 16.

Таблица 16 – Спектр и частота назначения негалогенизированных и галогенизированных ТГКС детям с АД с учетом возраста (n=251, %)

МНН ТГКС	7-11 лет	12-14 лет	15-17 лет
Гидрокортизона 17-бутират	68,1	74,1	71,4
Метилпреднизолона ацепонат	50	27,2	35,7
Мометазона фуруат	33,3	37,2	20,4
Бетаметазона дипропионат	12,5	32,1	17,3
Бетаметазона валерат	18,1	11,1	13,3
Флуоцитанола ацетонид	12,5	6,2	4,1
Беклометазона дипропионат	8,3	14,8	11,2
Алклометазона дипропионат	4,2	6,2	11,2
Гидрокортизона ацетат	4,2	0	1

Данные таблицы 16 свидетельствуют, что в клинической амбулаторной практике врачи использовали всего 9 МНН ТГКС, причем лидировали только 3 из них. Учитывая, что давность заболевания практически всегда соответствовала возрасту пациентов, можно было полагать, что частота использования ТГКС, содержащих атомы хлора и фтора должна была возрастать по мере их взросления. Однако такой закономерности не выявлено. Статистическая обработка материала свидетельствует о наличии различий в назначении ТГКС у детей с учетом возраста ($\chi^2=32,082$; $p<0,01$).

Во всех возрастных группах приоритетными были два негалогенизированных препарата. Это гидрокортизона 17-бутират: 7-11 лет (68,1%); 12-14 лет (74,1%); 15-17 лет (71,4%) ($p>0,05$) и метилпреднизолона ацепонат, который чаще назначали детям 7-11 лет (50%) по сравнению с подростками раннего (27,2%) и позднего (35,7%) периодов. Частота использования препарата с атомом хлора (мометазона фуруат) убывала по мере взросления детей: 7-11 лет – 33,3%; 12-14 лет – 37,2%; 15-17 лет – 20,4%. ТГКС из группы очень сильных препаратов, бетаметазона дипропионат, рекомендовали значительно реже, и он лидировал в возрастной группе 12-14 лет (32,1%), а подросткам 15-17 лет начался в 1,8 раза реже (17,3%).

Стереотипы в выборе ТГКС и эмпирическое назначение из года в год одних и тех же препаратов могло быть причиной недостаточной неэффективности терапии и персистенции АД в старших возрастных группах.

3 группа. Нецелевое использование «комбинированных ТГКС, содержащих антибактериальные и противогрибковые средства, при отсутствии клинических проявлений вторичного инфицирования кожи. Их необоснованное применение может способствовать дополнительной сенсibilизации пациента» (ФКР РОДВК, 2016).

Анализ нецелевого использования 2К- и 3К-ТГКС с учетом возрастных групп представлен на рисунке 26.

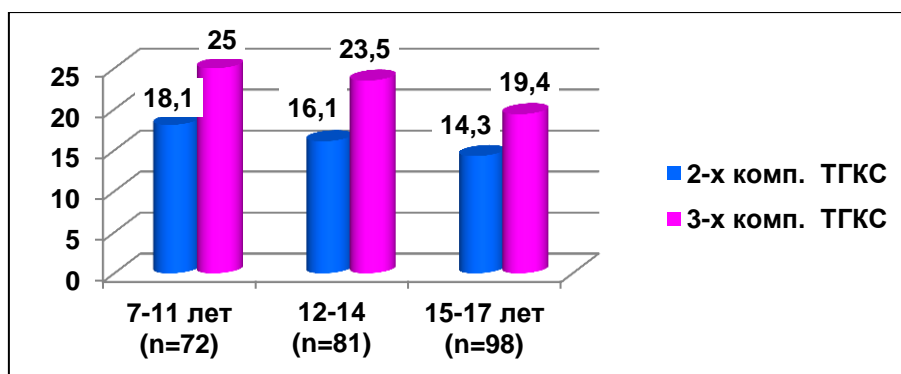


Рисунок 26 – Частота назначения комбинированных 2К- и 3К-ТГКС у детей различных возрастных групп при и отсутствии бактериальной и микотической инфекции (n=251, %)

На рисунке 26 отчетливо видно, что комбинированные ТГКС назначались врачами при отсутствии клинических маркеров вторичного инфицирования кожи бактериальной и микотической инфекцией. Частота их использования незначительно уменьшалась по мере взросления детей: 2К-ТГКС от 18,1% (7-11 лет) до 14,3% (15-17 лет); 3К-ТГКС от 25% до 19,4%, соответственно.

Проведен анализ частоты использования 2К- и 3К-ТГКС с антибиотиками при АтД, осложненном вторичной пиодермией, и без нее. Вторичная пиодермия при АтД в течение 2-х лет была выявлена у трети (78/31%) больных. В ее структуре преобладали поверхностные клинические варианты (71/91%): вульгарное, стафилококковое импетиго, остиофолликулиты. Глубокие варианты пиодермии (фолликулиты, фурункулы, эктимы) зарегистрированы у единичных пациентов (7/9%). Обычно, сначала врачи для подсушивания пустул назначали пациентам анилиновые красители или повидонйод, а затем комбинированные ТГКС 2К- и 3К-ТГКС с антибиотиками (крем или мазь).

На рисунке 27 представлены данные, отражающие частоту назначения комбинированных ТГКС с антибиотиками при АтД, осложненном вторичной пиодермией, и без нее. Установлена взаимосвязь между этими критериями: при назначении 2К-ТГКС (KKS=0,144; $p<0,05$) и 3К-ТГКС компонентных (KKS=0,114) ТГКС.

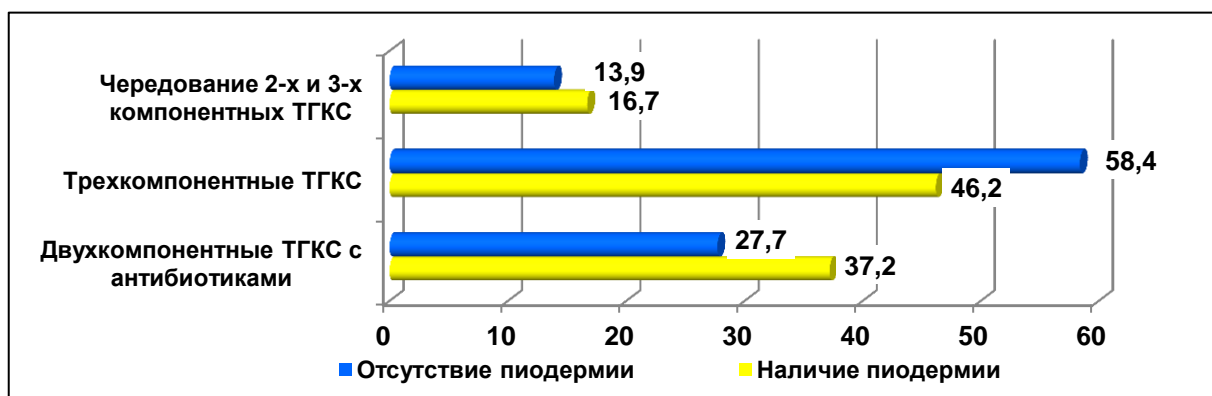


Рисунок 27 – Частота назначения комбинированных ТГКС с антибиотиками при АТД, осложненном вторичной пиодермией, и без нее (n=251, %)

В соответствии с рисунком 27, комбинированные ТГКС с антибиотиками назначались врачами как при наличии вторичной пиодермии, так и при ее отсутствии, но с разной частотой для 2К-ТГКС, 3К-ТГКС, и при их чередовании. Так 2К-ТГКС с антибиотиками при пиодермии (37,2%) назначались несколько чаще, чем без нее (27,7%). А 3К-ТГКС лидировали при отсутствии пиодермии (58,4% против 46,2%). При чередовании 2К- и 3К-ТГКС при пиодермии и без нее эти препараты использовались одинаково часто (16,7% и 13,9%).

Полученные данные свидетельствуют, что комбинированные ТГКС с антибиотиками при АТД в амбулаторной практике нередко назначались эмпирически – как при пиодермии, так и при ее отсутствии.

4 группа. Нецелесообразность назначения комбинированных ТГКС, содержащих антибиотики на фоне системной антибактериальной терапии для лечения сопутствующих заболеваний, особенно при отсутствии клинических проявлений пиодермии.

По данным записей в амбулаторных картах больных АТД системную антибактериальную терапию врачи назначали 84 (33,5%) больным. На рисунке 28 представлена частота использования 2К- и 3К-ТГКС с антибиотиками при пиодермии и ее отсутствии на фоне применения системной антибактериальной терапии.

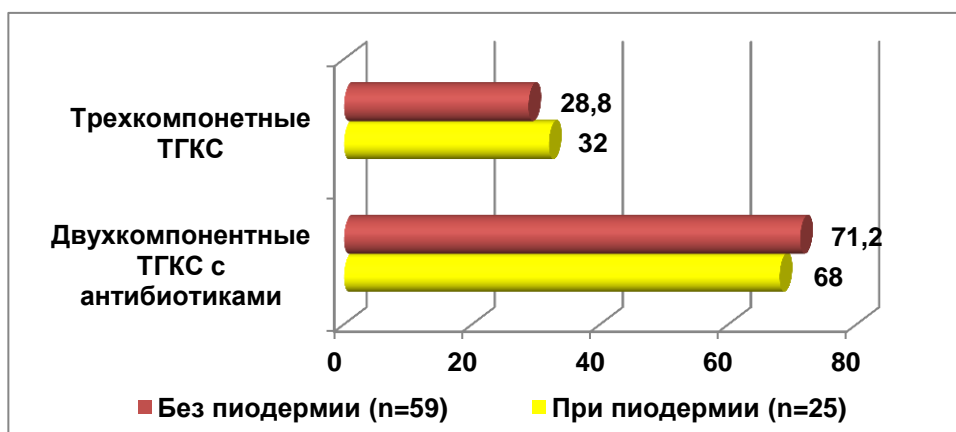


Рисунок 28 – Частота назначения ТГКС с антибиотиками на фоне системной антибактериальной терапии при АТД с пиодермией и без нее (n=84, %)

На рисунке 28 видно, что на фоне системной антибактериальной терапии 2К-ТГКС с антибиотиками назначались одинаково часто, как при пиодермии (68%), так и при ее отсутствии (71,2%); а 3К-ТГКС – у 32% и 28,8% больных, соответственно.

Полученные данные свидетельствуют, что назначение смежными специалистами системной антибактериальной терапии по поводу сопутствующих заболеваний не всегда учитывалась дерматологами при выборе наружных ЛС для лечения пиодермии, как осложнения АТД. С другой стороны, ошибкой было использование комбинированных ТГКС с антибиотиками на фоне системной антибактериальной терапии при отсутствии пиодермии. Такой подход может являться предпосылкой для возникновения кандидоза, который в данной ситуации трактуется как осложнение медикаментозной терапии. Нами ранее доказано, что АТД при гиперколонизации организма больного дрожжеподобными грибами рода *Candida spp.* протекает значительно тяжелее [107].

При АТД КК и/или СО выявлен у 48 (19,1%) больных. Использование корреляционного анализа позволило установить связь двух переменных – частота регистрации кандидоза и возраст пациентов ($KKS=0,335$; $p<0,05$) (см. главу 3.2)

Особый интерес представляло изучение частоты возникновения КК и/или СО у 48 больных АТД на фоне использования как системных антибиотиков, так и ТГКС с их содержанием. Анализ проведен у подростков 12-14 лет и 15-17 лет, т.к. у детей 7-11 лет зарегистрирован всего 1 случай кандидоза. Как было отмечено

ранее (глава 3.2), кандидоз достоверно в 1,9 раза чаще наблюдался у подростков 15-17 лет (33,7%) по сравнению с 12-14 годами (17,7%).

Из 47 подростков с АтД, имеющих клинические проявления КК и/и СО, системные антибиотики получали более половины больных (25 /52,1%). Частота регистрации кандидоза с учетом двух возрастных групп подростков отражена на рисунке 29.

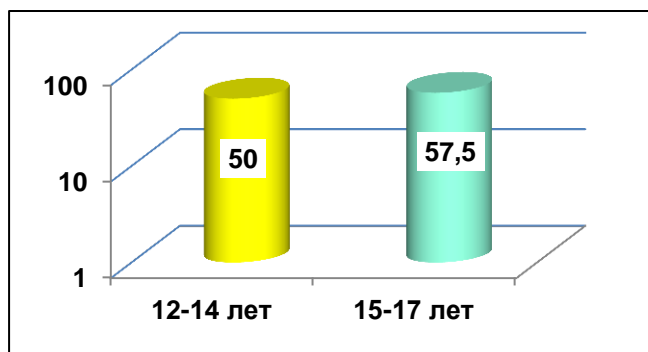


Рисунок 29 – Доля подростков с КК и/или СО, получавших лечение системными антибиотиками (n=47, %)

Данные рисунка 29 свидетельствуют об отсутствии различий в частоте регистрации КК и/или СО на фоне системной антибактериальной терапии в обеих подростковых группах (50% и 57,5%). В то же время системный антимикотик флуконазол (по 50-150 мг в зависимости от возраста) врачи назначали только 3 (6,4%) пациентам.

На рисунке 30 представлено распределение подростков, имеющих кандидоз, и получавших накануне 2К-ТГКС с антибиотиками для лечения АтД.

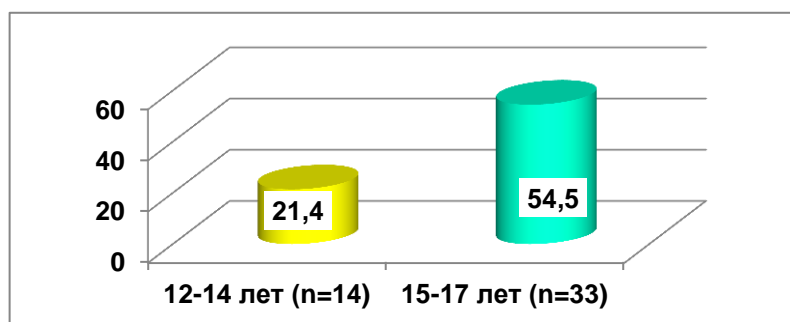


Рисунок 30 – Доля подростков с КК и/или СО, получавших накануне 2-х компонентные ТГКС с антибиотиками (n=47, %)

Данные рисунка 30 свидетельствуют, что при наличии КК и/или СО 2К-ТГКС с антибиотиками накануне в 2,5 раза чаще рекомендовали подросткам 15-17 лет по сравнению с 12-14 годами (54,5% против 21,4%, $\chi^2=4,363$; $p<0,05$). Можно полагать, что нецелевое использование 2К-ТГКС с антибиотиками при АтД, особенно в сочетании с системными антибиотиками, является предиктором возникновения КК и/или СО.

Выявлены нарушения при выборе врачами 3К-ТГКС для лечения кандидоза в области складок. При АтД у детей на участки с тонкой нежной кожей рекомендуется назначать негалогенизированные ТГКС. На рисунке 31 представлены данные о частоте назначения при кандидозе крупных складок 3К-ТГКС с антибиотиками и антимикотиками подросткам 12-14 и 15-17 лет. Данные которого свидетельствуют, что при наличии кандидоза при АтД подросткам обеих возрастных групп часто назначались 3К-ТГКС (78,6% и 90,9%; $\chi^2=1,134$; $p>0,05$). Лидировал 3К-ТГКС с атомом F (бетаметазона дипропионат + гентамицина + клотримазол). Указания на длительность курса лечения в амбулаторных картах отсутствовали.

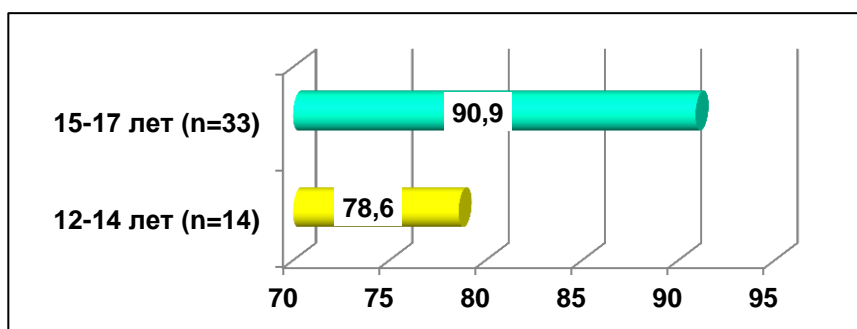


Рисунок 31 – Частота назначения подросткам при кандидозе кожи 3К-ТГКС (n=47, %)

Учитывая, что топика очагов АтД и кандидоза не совпадает, то на очаги АтД целесообразно использовать ТГКС, а кандидоза кожи – топические антимикотики, обладающие доказанным антибактериальным и противовоспалительным эффектом. Возникновение при АтД клинических проявлений кандидоза на участках кожного покрова, нетипичных для основного

заболевания является косвенным доказательством снижения иммунитета и его можно оценивать, как медикаментозное осложнение нерациональной терапии.

5 группа. Редкое использование в амбулаторной практике методов обследования для выявления инфекционных аллергенов, играющих роль в патогенезе АД. В ФКР РОДВК методы иммунодиагностики являются дополнительными и, зачастую, либо не назначаются врачами, либо пациенты отказываются их выполнять. На рисунке 32 представлена частота иммунодиагностики для выявления IgE к *Malassezia* spp., суперантигена *S. aureus*, IgM и IgG к *Candida* spp.

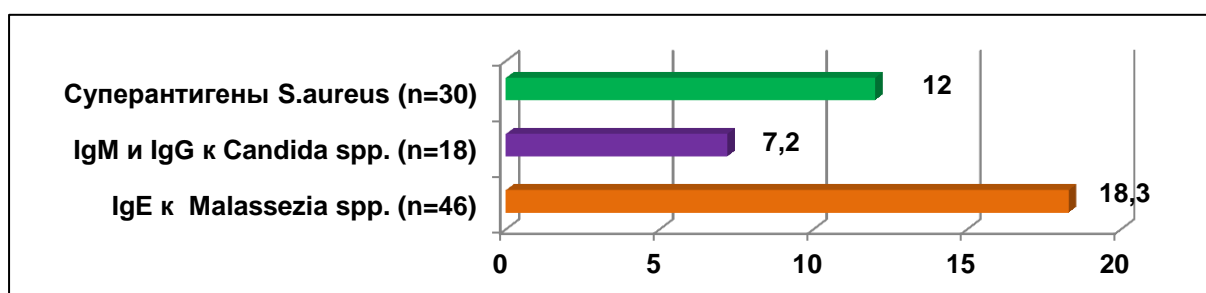


Рисунок 32 – Частота применения методов иммунодиагностики при АД у детей (n=251, %)

Данные рисунка 32 свидетельствуют, что результаты определения IgE к *Malassezia* spp. в амбулаторных картах были всего у 46 (18,3%) пациентов; суперантигена *S. aureus* – у 30 (12%); IgM и IgG к *Candida* spp. – у 7,2%. Изучение тактики наружной терапии у больных АД при наличии положительных результатов, указывающих о наличии сенсибилизации к *Malassezia* spp., свидетельствует об отсутствии логики со стороны врача при выборе ТГКС. При повышенном титре IgE-антител к *Malassezia* spp. в 32,6% случаев необоснованно назначались 2К-ТГКС с антибиотиками и в 26,1% – 1К-. 3К-ТГКС применяли всего 41,3% больным.

6 группа. Нарушение методик применения ТГКС. Назначая ТГКС желательно указать пациенту какую площадь очагов поражения можно обрабатывать данным препаратом при его использовании. Обязательно в амбулаторной карте следует отметить кратность назначения ЛС и длительность курса терапии. Обычно ТГКС можно использовать на участки кожного покрова,

площадь которых не превышает 20%. По данным амбулаторных карт распространенный процесс наблюдался у 103 (41%) больных.

Кратность назначения ТГКС была указана только в трети (88 или 35,1%) амбулаторных карт, несмотря на то, что этот фактор значим в терапии АД. Например, метилпреднизолона ацепонат и мометазона фуруат следует наносить 1 раз в сутки; бетаметазона валерат, преднизолон и гидрокортизона 17-бутират — 1–3 раза в сутки; гидрокортизон — 2–3 раза в сутки. А отметка о длительности курса терапии отсутствовала во всех картах.

Таким образом, ретроспективный анализ амбулаторных карт позволил определить приоритеты врачей в использовании ТГКС для лечения АД, сделать акцент на несоответствиях их выбора с учетом возраста пациентов, клинических проявлений и наличия вторичной пиодермии как осложнения заболевания, а также установить частоту развития кандидоза кожи, как медикаментозного осложнения терапии. Такой подход к оценке использования ТГКС в клинической практике – основа для разработки рекомендаций для устранения выявленных недостатков.

3.3.4 Соответствие выбора топических ингибиторов кальциневрина (ТИКН) для лечения АД у детей нормативным документам и их использования врачами в клинической амбулаторной практике

В ФКР РОДВК (2016) дана характеристика ТИКН и определены показания для их применения при лечении АД:

- ТИКН могут использоваться при всех степенях тяжести заболевания, начиная с легкой;
- являются альтернативой ТГКС;
- являются препаратами выбора при использовании на проблемных участках кожного покрова с тонкой и нежной кожей (лицо, шея, складки);
- рекомендуется использовать при отсутствии эффекта при лечении ТГКС;

- ТИКН представлены двумя препаратами: пимекролимус (элидел) и такролимус (протопик); пимекролимус можно применять в течение длительного времени при легкой и среднетяжелой степенях у детей, начиная с 3-х-месячного возраста, и у взрослых; такролимус применяется в возрасте старше 2 лет при среднетяжелой и тяжелой степенях АД, как препарат второй линии, при неэффективности других методов терапии.
- не рекомендуется назначать ТИКН при бактериальной, грибковой и вирусной инфекции кожи.

Ретроспективный анализ позволил дать оценку практике использования ТИКН при данном АД. На протяжении последних двух лет эти препараты назначались более чем трети пациентов (96 или 38,3%). Лидировал пимекролимус (элидел, 83,3%), такролимус (протопик) назначали реже (16,7%).

Практика назначения ТИКН резко отличалась у детей различных возрастных групп (рисунок 33).

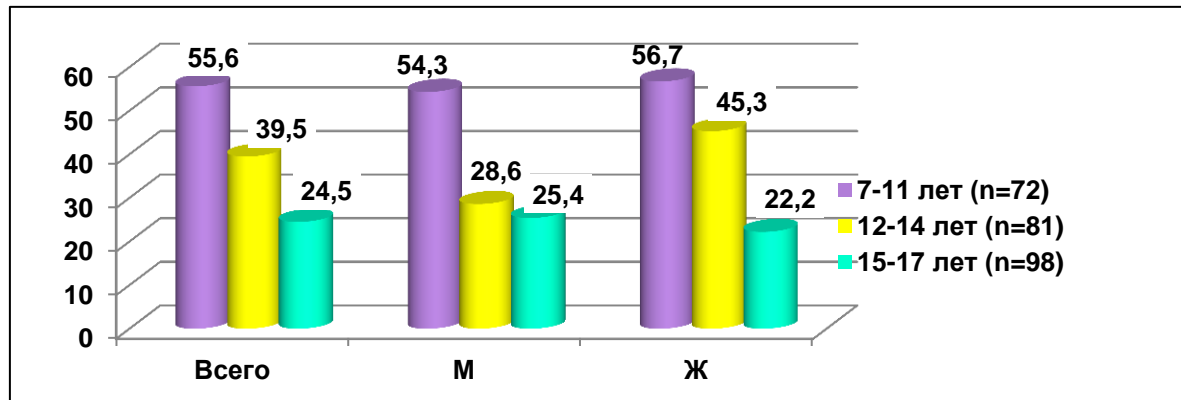


Рисунок 33 – Частота использования ТИКН при АД у детей различных возрастных групп (n=251, %)

Данные рисунка 33 свидетельствуют, что частота назначения детям с АД ТИКН практически вдвое снижалась по мере их взросления от 55,6% (7-11 лет) до 24,5% (15-17 лет). В возрасте 7-11 лет она не отличалась от таковой как в целом по выборке (55,6%), так и с учетом их пола (мужчины – 54,3% и женщины – 56,7%). В возрасте 12-14 лет ТИКН в целом по выборке назначали в 1,4 раза реже, чем детям 7-11 лет (39,5% против 55,6%; $p < 0,05$). Статистически значимые

отличия выявлены с учетом пола только для возрастной группы 12-14 лет: девочкам ТИКН назначались в 1,6 раза чаще, чем мальчикам (45,3% против 28,6%, соответственно, $\chi^2=4,363$; $p<0,01$). В возрасте 15-17 лет практика назначения ТИКН была минимальной при отсутствии различий как в целом по выборке (24,5%), так и с учетом пола (мужчины – 25,4%, женщины – 22,2%, $p>0,05$). Можно полагать, что при отсутствии эффекта от проводимой ранее терапии с использованием ТГКС в возрастной группе 12-14 лет девочки и их родители были более заинтересованы в использовании других ЛС для устранения дефектов на коже. Не исключено, что необходимость длительно использовать данные препараты приводила к снижению приверженности к лечению подростков 15-17 лет.

Проведен анализ практики назначения ТИКН детям различных возрастных групп с учетом степени тяжести АтД (рисунок 34).

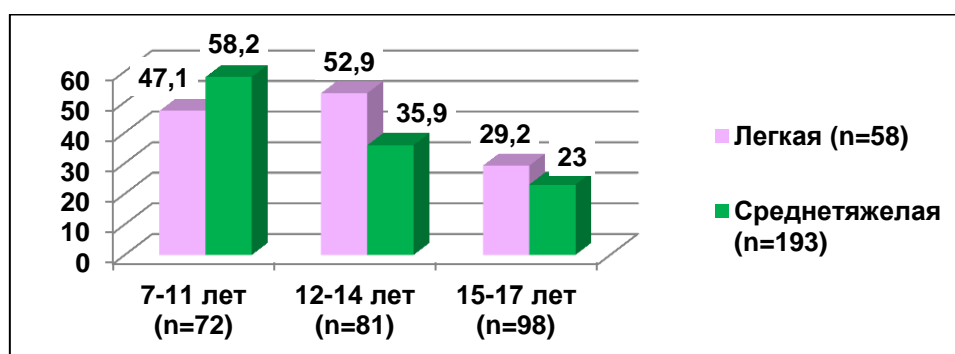


Рисунок 34 – Частота назначения ТИКН детям различных возрастных групп с учетом степени тяжести АтД (n=251, %)

Данные рисунка 34 свидетельствуют, что при среднетяжелой степени АтД частота назначения ТИКН по мере взросления детей уменьшилась в 2,5 раза от 58,2% (7-11 лет) до 23,0% (15-17 лет). Максимальная частота назначений ТИКН при легкой степени зарегистрирована у подростков 12-14 лет (52,9%), минимальная – у подростков 15-17 лет (29,2%).

Учитывая, что ТИКН нельзя назначать при осложнении АтД вторичной пиодермией, дана оценка практики их использования в данной ситуации (рисунок 35). Вторичная пиодермия зарегистрирована у 78 (31,1%) детей с АтД.

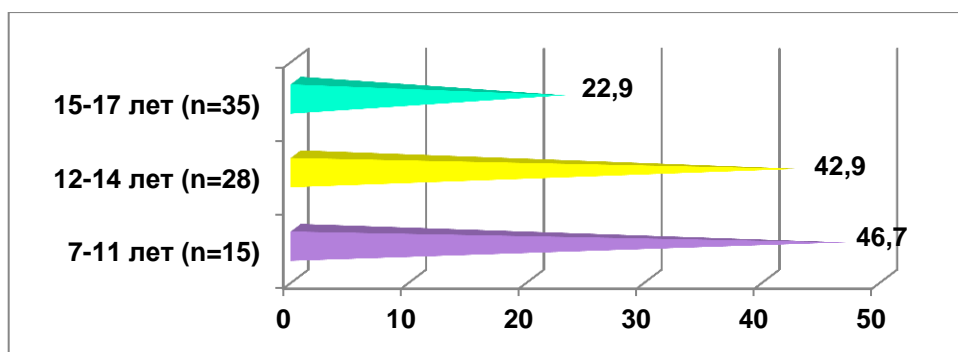


Рисунок 35 – Нецелевое использование ТИКН у детей при АД, осложненном вторичной пиодермией (n=78, %)

Данные рисунка 35 наглядно свидетельствуют, что врачи назначали ТИКН при АД, осложненном вторичной пиодермией. Это нарушение преобладало и регистрировалось одинаково часто при лечении подростков обеих возрастных групп (42,9% и 46,7%). В 2 раза реже имело место у детей 7-11 лет (22,9%).

Дана оценка практики использования ТИКН у детей с АД с учетом клинической формы дерматоза (рисунок 36). Эритематосквамозную форму АД имели 167 (66,5%) больных, эритематосквамозную с лихенификацией – 84 (33,5%).

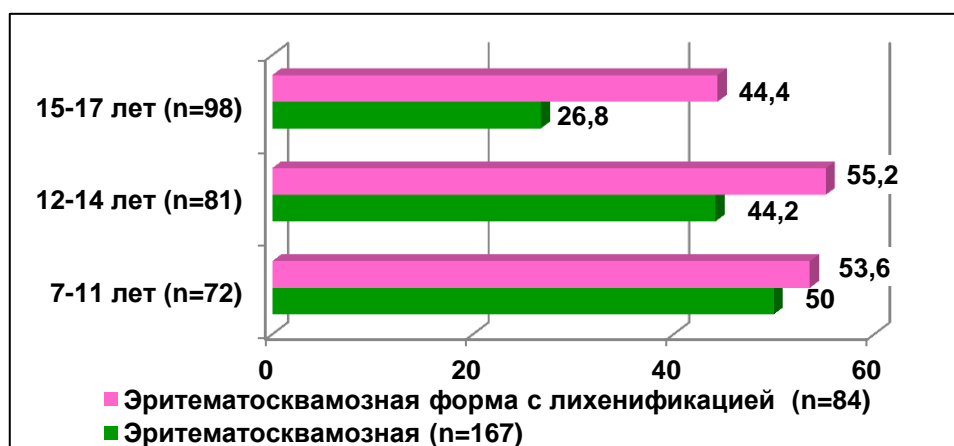


Рисунок 36 – Назначение ТИКН при АД детям различных возрастных периодов с учетом клинической формы заболевания (n=251, %)

Данные рисунка 36 наглядно свидетельствуют, что ТИКН больным всех возрастных периодов врачи чаще назначали при наличии лихенификации: 44,4% (7-11 лет), 55,2% (12-14 лет) и 53,6% (15-17 лет). Однако достоверные различия по сравнению с эритематосквамозной формой имели место у детей 7-11 лет (в 1,7

раза; 44,4% против 26,8%) и у подростков 12-14 лет (в 1,3 раза, 55,2% против 44,2%). Полученные данные, с определенной долей вероятности, свидетельствуют, что длительное персистирование АтД, формирование среднетяжелой степени и лихеноидной формы заболевания заставляет врачей менять тактику лечения и использовать весь имеющийся арсенал топических препаратов [114].

3.3.5 Соответствие выбора эмолентов для лечения АтД у детей нормативным документам и их использования врачами в клинической амбулаторной практике

В соответствии с ФКР РОДВК наружные увлажняющие и смягчающие средства (эмоленты) необходимо назначать всем больным АтД независимо от степени тяжести заболевания. В амбулаторной практике эмоленты получали все больные АтД и были представлены 9 препаратами (рисунок 37).

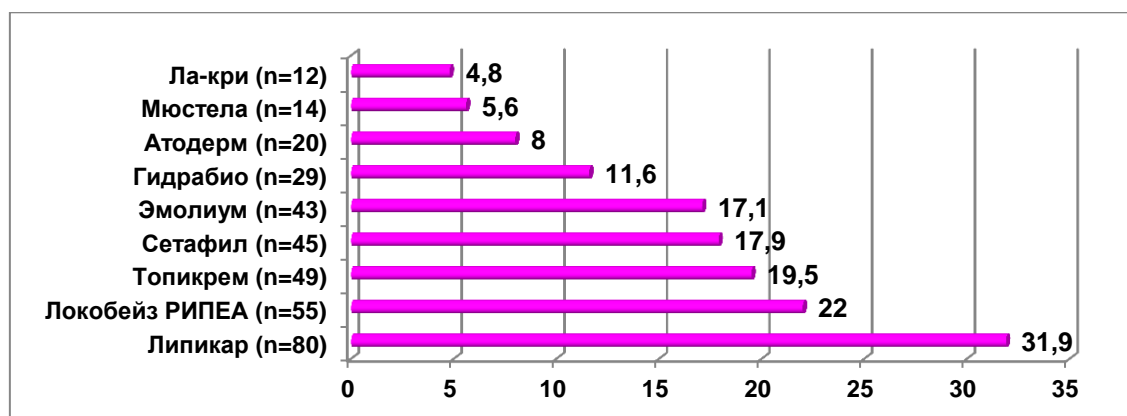


Рисунок 37 – Спектр и частота назначения эмолентов больным АтД (n=251,%)

В соответствии с рисунком 37 в клинической амбулаторной практике врачи отдавали предпочтение липикару (31,9%). Реже, но практически одинаково часто, назначались локобейз РИПЕА (22%), топикрем (19,5%), сетафил (17,9%) и эмолиум (17,1%). Другие препараты использовали не часто: гидрабио (11,6%), атодерм (8%), мюстела (5,6%) и ла-кри (4,8%).

3.3.6 Целесообразность использования системных антибиотиков для лечения АтД у детей в клинической амбулаторной практике

В соответствии с ФКР РОДВК (2016) «системные антибиотики дерматологи могут использовать для лечения рецидивирующей или распространенной бактериальной инфекции, сопровождающейся повышенной температурой тела, наличием регионарного лимфаденита, иммунодефицитного состояния, распространенных форм вторичного инфицирования кожи».

По данным ретроспективного анализа АБП при АтД назначали 97 (38,6%) пациентам. Антибиотики были представлены кларитромицином (43,3%), амоксициллином (29,9%), амоксиклавом (26,8%). Показаниями для их назначения была не вторичная пиодермия, как осложнение АтД, а сопутствующая патология различных органов и систем [112]. Почти в половине случаев их назначали при обострении гастродуоденальной патологии (44 или 45,4%), реже – тонзилита (29 или 29,9%) и бронхита (15 или 15,5%). Отдельным пациентам проводили повторные курсы терапии (9 или 9,2%).

Сопутствующую гастродуоденальную патологию имели 94 (37,5%) больных АтД. Среди ее нозологических форм лидировал гастрит (51/56,7%), второе место занимал гастродуоденит (37/38,9%). Язвенная болезнь зарегистрирована у единичных больных (6/5,6%). Антигеликобактерную терапию с использованием антибиотиков (амоксицилина и кларитромицина) получали 44 (46,8%) больных, что может свидетельствовать о наличии обострения гастродуоденальной патологии. Однако, запись консультации гастроэнтеролога за этот период была только у трети пациентов (16 / 36,4%). Не исключено, что больные не могли попасть на консультацию к специалисту, поэтому дерматологи назначали терапию, используя ранние рекомендации гастроэнтеролога. Важно отметить, что у половины больных (23/52,8%) при использовании схем антигеликобактерной терапии, включающей антибиотики (амоксициллин и кларитромицин), зарегистрирован КК и/или СО, который расценивался как медикаментозное

осложнение антибактериальной терапии. В то же время системный антимикотик (флуконазол) назначали только в 12% случаев.

3.4 Приверженность к терапии детей и подростков, больных атопическим дерматитом

В оценке приверженности (комплаенса) к терапии больных АтД приняли участие 12 врачей, ведущих амбулаторный прием. Для унификации исследований на каждого пациента врач заполнял ИРК (Приложение А), которая была размещена на сайте интернета – электронный ресурс «Google Форма». Получен массив данных о приверженности к терапии 131 пациента с АтД в возрасте от 7 до 18 лет. Ответы на вопросы для изучения приверженности к терапии детей, в большинстве случаев, давали родители. Только небольшая часть подростков (13%) отвечала на вопросы самостоятельно. COMPLAENS оценивали по Шкале Мориски-Грина. Связи переменных внутри групп оценивали с использованием критерия Пирсона (χ^2).

Средний балл комплаенса в целом по выборке составлял $2,3 \pm 1,5$ балла. Это является свидетельством о недостаточной приверженности к терапии с высоким риском развития неприверженности к ней.

Распределение опрошенных детей по полу не отличалось: мальчиков и юношей было 66 (50,5%), девочек и девушек – 65 (49,5%). Анализ гендерных различий приверженности к терапии показал отсутствие различий в значении комплаенса (баллы) с учетом пола: $2,3 \pm 1,4$ (мужской), $2,2 \pm 1,5$ (женский).

Оценка комплаенса проведена с учетом возраста: дети 7-11 лет (37 или 28,2%), подростки 12-14 лет (41 или 31,3%) и 15-17 лет (53 или 40,5%) (таблица 17). Выборки больных репрезентативны для статистической обработки.

Таблица 17 – Распределение детей, больных АтД, с учетом возраста и величины комплаенса

Возрастная группа	Значение комплаенса (баллы)
7-11 лет (N=37)	3,1±1,3
12-14 лет (N=41)	2,5±1,5
От 15-17 лет (N=53)	1,5±1,2
$\chi^2=20,09; p<0,01$	

Установлена зависимость между возрастом детей и величиной комплаенса, который достоверно уменьшался в 2,1 раза по мере взросления детей: от 3,1±1,3 (7-11 лет) до 1,5±1,2 (15-17 лет) баллов ($\chi^2=20,09; p<0,01$).

Статистический анализ показал достоверное наличие взаимосвязи комплаенса у больных АтД со степенью тяжести заболевания, оцененной по шкале SCORAD (таблица 18).

Таблица 18 – Значение комплаенса у детей в возрасте до 18 лет с учетом степени тяжести АтД по шкале SCORAD

Возрастная группа	Значение комплаенса (баллы)
Легкая степень (до 20 баллов)	2,86±0,91
Средняя степень (от 20 до 40 баллов)	2,27±1,53
Тяжелая степень (более 40 баллов)	0,62±0,15
$\chi^2=20,09; p<0,01$	

Данные таблицы 18 свидетельствуют, что при легкой степени значение комплаенса составляло 2,86±0,91 балла, при средней – 2,27±1,53, тяжелой – 0,62±0,15 ($\chi^2=20,09; p<0,01$). Учитывая достоверное наличие взаимосвязи комплаенса с возрастом больных АтД (таблица 17), проведен анализ зависимости комплаенса от тяжести заболевания по шкале SCORAD с учетом возраста детей. Учитывая, что пациентов с тяжелой степенью было всего 13 и они в трех возрастных группах были единичными, то расчет проведен только для легкой и средней степеней АтД (таблица 19).

Таблица 19 – Зависимость комплаенса от тяжести АтД по шкале SCORAD с учетом возраста детей

SCORAD	Значение комплаенса (баллы)		
	7-11 лет	12-14 лет	15-17 лет
До 20 баллов	3,6±0,5	3,1±0,6	2,3±0,9
20-40 баллов	2,8±1,5	2,4±1,5	1,5±1,3
χ^2	15,507, p<0,05	15,507, p<0,05	20,09, p<0,01

Данные таблицы 19 свидетельствуют о снижении величины комплаенса с учетом нарастания степени тяжести АтД по шкале SCORAD, как в целом по выборке, так и в отдельных возрастных группах. У детей 7-11 лет и подростков 12-14 лет значение комплаенса при среднетяжелой форме АтД по сравнению с легкой уменьшалось в 1,3 раза ($\chi^2=15,507$; $p<0,05$), а у подростков позднего 15-17 лет – уже в 1,5 раза ($\chi^2=20,09$; $p<0,01$). Не исключено, что именно низкая приверженность к терапии способствовала формированию более тяжелого течения заболевания. Можно также полагать, что неэффективность терапии была связана неадекватно подобранным лечением и необоснованными материальными затратами. Больные переставали верить в возможность улучшения состояния здоровья.

Величина комплаенса зависела от варианта течения АтД (таблица 20).

Таблица 20 – Значение комплаенса у детей в возрасте 7-17 лет с учетом варианта течения АтД

Течение АтД	Число больных	Среднее значение комплаенса
Непрерывное	30	1,7±1,6
Рецидивирующее	90	2,4±1,4
$\chi^2=9,488$; $p<0,05$		

Данные таблицы 20 свидетельствуют, что наименьшее значение комплаенса имели пациенты при непрерывном течении АтД (1,7±1,6 баллов). При рецидивирующем течении величина комплаенса была в 1,4 раза больше

(2,4±1,4). Можно полагать, что это связано с верой родителей пациентов и самих больных в возможность купировать заболевания с помощью ЛС.

Установлена зависимость между значением комплаенса и наличием у больных сопутствующих заболеваний различного генеза, которые имели место у большинства больных (98 или 74,8%). При их наличии величина комплаенса была достоверно ниже (2,1±1,4 балла), чем при их отсутствии (2,8±1,5) (таблица 21).

Таблица 21 – Значение комплаенса у больных АтД с учетом наличия и отсутствия других заболеваний различного генеза

Наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний	Число больных	Значение комплаенса (баллы)
Нет заболеваний	33	2,8±1,5
Есть заболевания	98	2,1±1,4
$\chi^2=9,488; p<0,05$		

Полученные результаты указали на целесообразность оценить значение комплаенса с учетом числа нозологических форм сопутствующей патологии органов и систем у больных АтД (таблица 22).

Таблица 22 – Значение комплаенса у больных АтД с учетом числа нозологических форм сопутствующей патологии

Число сопутствующих АтД заболеваний различного генеза	Число больных	Значение комплаенса
Нет заболеваний	33	2,8±1,5
1-2 заболевания	70	2,2±1,4
3 и более	28	1,6±1,5
$\chi^2=15,455; p<0,01$		

Данные таблицы 22 свидетельствуют, что значение комплаенса зависело от числа нозологических форм сопутствующей патологии. Если у больных АтД имелось 3 и более различных заболеваний органов и систем организма, то величина комплаенса была в 1,4 раза ниже, чем при наличии всего 1-2 нозологий (1,6±1,5 против 2,2±1,4 баллов; $\chi^2=15,455, p<0,01$). Максимальное значение

комплаенса было у пациентов с отсутствием сопутствующей патологии ($2,8 \pm 1,5$ балла).

Достоверной взаимосвязи между величиной комплаенса и наличием у больных АтД клинических проявлений «атопического марша» (бронхиальная астма, аллергический ринит и/или конъюнктивит) не выявлено ($p > 0,05$).

Данные опросника (рисунок 38) свидетельствуют, что большинство родителей и самих больных (83,2%) после посещения врача понимали, как лечить АтД и величина комплаенса у них составляла $2,5 \pm 1,4$ балла. Лишь в 16,8% случаев методика лечения была понятна не всегда и значение комплаенса было в 2 раза ниже ($1,2 \pm 1,1$) ($\chi^2 = 9,488$; $p < 0,05$).

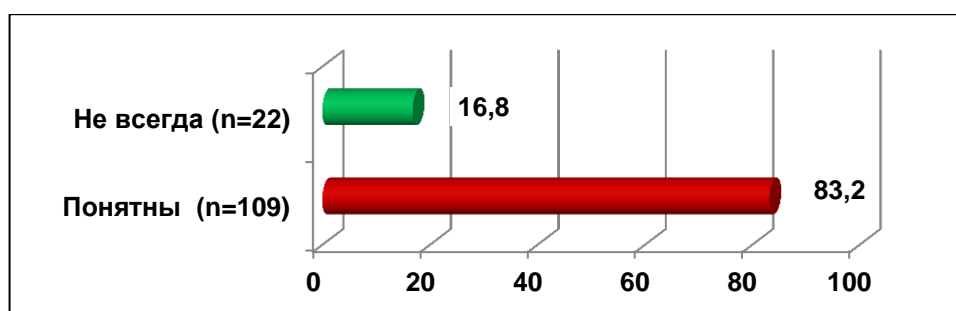


Рисунок 38 – Понимание родителями и больными рекомендаций врача (%)

Оценка предпочтений родителей пациентов с АтД и самих больных в выборе ЛС показала, что 80,1% из них придерживаются рекомендаций врачей (рисунок 39). Однако в 10,7% случаев на назначение врача может повлиять фармацевт. Лишь 9,2% пациентов отметили, что они предпочитают самостоятельно выбирать препараты.

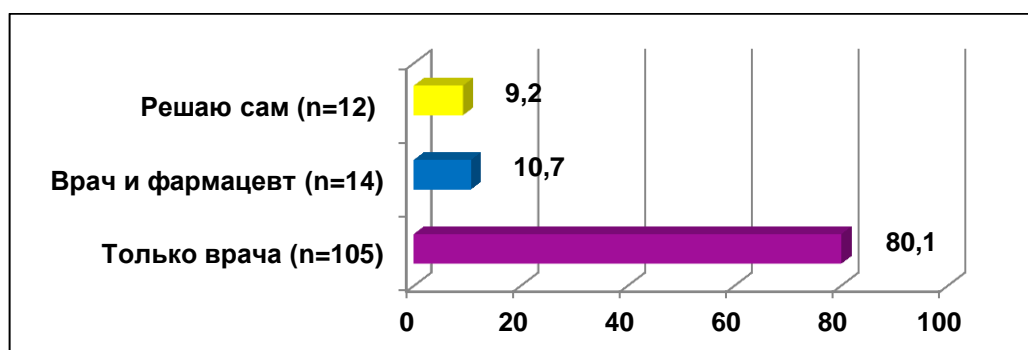


Рисунок 39 – Предпочтение родителей и пациентов с АтД в выборе лекарственных средств (%)

Стоимость лекарственных препаратов была значима для 45% больных, а для 38,2% играла роль не всегда. Редко этот фактор при покупке препарата не имел значения (12,2%) и только в единичных случаях предпочтение отдавалось более дешевым лекарствам (4,6%).

Интересно отметить, что уровень комплаенса у больных АтД был разным при выборе препаратов, как с высокой, так и с низкой стоимостью (таблица 23).

Таблица 23 – Влияние стоимости препарата на значение комплаенса

Значение стоимости лекарственных средств для больного АтД	%	Значение комплаенса
Да (n=59)	45,0	2,1±1,5
Не всегда (n=50)	38,2	2,4±1,5
Покупаю более дешевый (n=6)	4,6	1,9±1,1
Не имеет значения (n=16)	12,2	2,9±1,4
$\chi^2=21,026; p<0,01$		

Данные таблицы 23 свидетельствуют, что при выборе более дешевого препарата величина комплаенса была крайне низкой (1,9±1,1 балла). Максимальное значение зарегистрировано в случаях, когда цена ЛС не имела значения (2,9±1,4), ($\chi^2=21,026; p<0,05$). Можно думать, что покупая дешевый препарат, больные материально особо не страдали и допускали нарушение при его использовании. А когда цена препарата не имела значения, то больные полностью доверяли врачу и четко придерживались схем лечения. Иными словами, стоимость терапии при АтД не влияет на комплаенс.

Импортозамещение в современной клинической практике приобретает значение в выборе тактики лечения. В связи с этим проведен анализ изучения приоритетов родителей и/или больных АтД в выборе оригинальных препаратов и дженериков (рисунок 40).

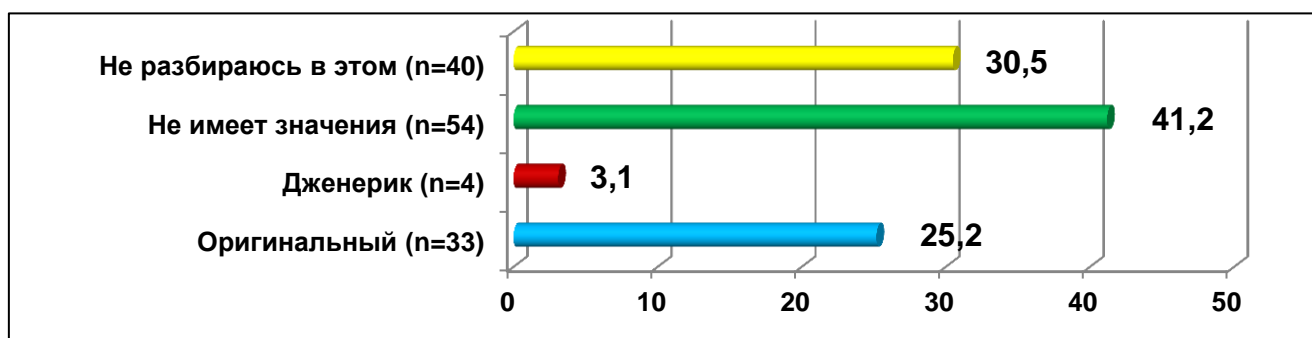


Рисунок 40 – Приоритеты родителей и/или больных АТД в выборе оригинальных препаратов или дженериков (%)

Данные рисунка 40 свидетельствуют, что оригинальный препарат предпочитали только $\frac{1}{4}$ (25,2%) больных АТД. Для 41,2% пациентов этот фактор не имел значения, а треть (30,5%) из них не разбиралась в данном вопросе. Предпочтение дженерикам отдали единичные больные (3,1%). Это подтверждает факт, что профессионализм и авторитет врача играют важную роль в выборе терапии именно он должен уметь правильно объяснить пациенту целесообразность и необходимость использования рекомендуемых им препаратов. Об этом напрямую свидетельствует более высокий показатель комплаенса у больных, для которых принадлежность к оригинальным препаратам или дженерикам роли не играла ($2,7 \pm 1,4$ балла) по сравнению с другими ответами ($\chi^2=21,026$; $p<0,01$). Эти пациенты полностью доверяют врачу.

Существенное значение при лечении АТД играет соблюдение больными режима лечения.

Установлено, что самодисциплина значимо влияет на уровень комплаенса. Значение комплаенса с учетом отношения больного и/или его родителей к режиму приема ЛС представлено в таблице 24.

Таблица 24 – Значение комплаенса у больных АТД с учетом отношения больного и/или его родителей к соблюдению режима терапии

Показатель	Забываете ли вы принять препарат?	Пропускаете ли Вы прием лекарства,	
		если чувствуете себя хорошо?	если чувствуете себя плохо?
Да	$1,3 \pm 1,1$	$0,7 \pm 0,9$	$1,0 \pm 1,2$
Нет	$3,5 \pm 0,8$	$3,0 \pm 1,0$	$3,0 \pm 1,1$
χ^2	$13,277$, $p<0,01$	$13,27$, $p<0,01$	$13,277$, $p<0,01$

Из таблицы 24 видно, что более половины больных АтД (56,5%) забывали принимать препарат в период лечения, или были невнимательны к часам его приема (51,1%). Треть пациентов (37,4%) пропускала прием ЛС, когда чувствовала себя плохо и практически столько же (32,1%), когда чувствовала себя хорошо. Естественно, что в случаях, когда больные забывали принять назначенные врачом препараты, уровень комплаенса был минимальным ($1,3 \pm 1,1$ баллов), а при регулярном приеме увеличивался в 2,7 раза ($3,5 \pm 0,8$). Это соотношение было равнозначным в случаях, когда пропуск наблюдался, если больной чувствовал себя хорошо или плохо ($\chi^2=13,277$; $p<0,01$).

Результаты анализа о влиянии характеристики препарата на комплаенс представлены на рисунке 41.

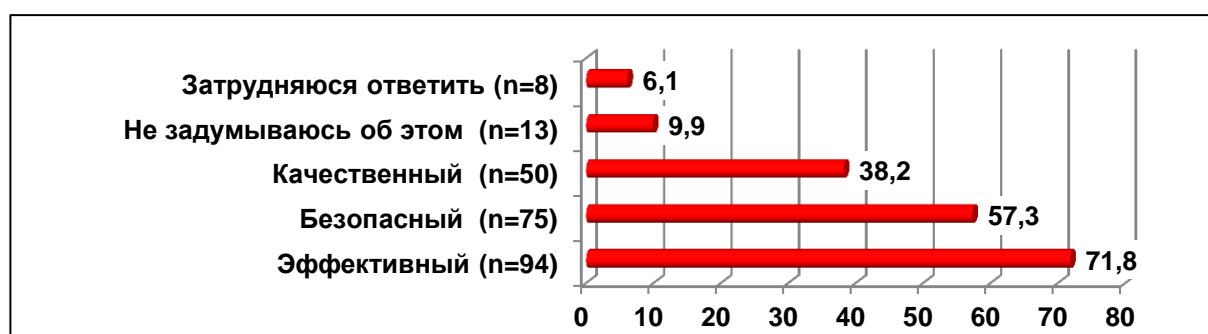


Рисунок 41 – Характеристики препарата важные для больного АтД (%)

Данные рисунка 41 свидетельствуют, что для большинства (71,8%) пациентов с АтД наиболее значима эффективность препаратов, а более половина из них (57,3%) обращают внимание на его безопасность и внимательно изучают инструкцию. Качество препарата значимо для трети (38,2%) больных.

Подводя итог данной главы, можно сделать заключение, что анализ приверженности больных к лечению – важный инструмент в руках врача для увеличения эффективности. Для повышения приверженности к терапии детей с АтД особое внимание следует уделять больным старшей возрастной группы, пациентам с более тяжелым течением заболевания, при наличии сопутствующей патологии различного генеза. Они нуждаются в активной мотивации, подробном консультировании и динамическом наблюдении.

3.5 Рациональный подход к фармакотерапии атопического дерматита у детей в клинической амбулаторной практике

3.5.1 Разработка стратегии и тактики рациональной фармакотерапии атопического дерматита легкой и среднетяжелой степени у детей в клинической амбулаторной практике

Оценка качества оказания медицинской помощи на уровне первичного звена – важная задача современного здравоохранения и основа для разработки стратегии по ее улучшению [83]. В основу разработки рационального подхода к фармакотерапии АД у детей в амбулаторной клинической практике положено несколько составляющих.

1. Ретроспективный анализ амбулаторных карт для выявления *несоответствий, допускаемых врачами при назначении пациентам с АД топической и системной терапии*. Для этой цели использованы алгоритмы терапии, представленные в ФКР РОДВК, а также официальные данные о препаратах из инструкций по медицинскому применению (показания, противопоказания, возрастные ограничения, кратность назначения, длительность курса терапии, побочные эффекты, взаимодействие с другими ЛС) (см. главу 3).

2. Разработка на основе выявленных недостатков *стратегии* для рациональной фармакотерапии АД в рамках существующих стандартов.

3. Разработка *тактики* рациональной фармакотерапии АД, основанной на многовариантном анализе причин неэффективности предшествующей терапии заболевания; базирующейся на индивидуальных особенностях течения дерматоза; исключении стереотипов в выборе препаратов; соблюдении основных алгоритмов терапии, представленных в ФКР РОДВК, с учетом особенностей ЛС, указанных в инструкциях по медицинскому применению; использовании дополнительных методов исследования (таблица 26).

4. *Оценка эффективности рациональной фармакотерапии АД легкой и средней тяжести у детей в амбулаторной практике*.

5. *Оценка приверженности к терапии* пациентов с АтД и их родителей в динамике – до разработки стратегии рациональной фармакотерапии и после ее внедрения в клиническую практику.

6. *Подготовка информационных материалов для пациентов с АтД* о принципах и безопасности применения ТГКС с последующим размещением в свободном доступе в сети Интернет.

7. Подготовка материалов для повышения уровня профессиональных знаний дерматовенерологов в системе непрерывного медицинского образования.

Этапы стратегии, позволяющие оценить реальную клиническую ситуацию на амбулаторном приеме

1. *Анализ данных анамнеза с акцентом на особенности течения АтД в динамике* (увеличение числа рецидивов в год, площади очагов поражения, трансформация рецидивирующего течения заболевания в непрерывное, частота использования антибиотиков для лечения сопутствующей патологии и др.).

2. *Анализ сопутствующей патологии (значимые триггеры):* нозологические формы заболеваний, частота обострений, их связь с течением АтД, проводимая терапия. Наличие заключений смежных специалистов, результатов лабораторных исследований, подтверждающих клинический диагноз, и рекомендаций по тактике лечения.

3. *Оценка наличия в амбулаторных картах результатов обследования больных АтД, перечень которых представлен в ФКР РОДВК:*

- Наличие 3 основных и 3 дополнительных критериев АтД по Hanifin и Rajka.
 - Общий анализ крови для выявления эозинофилии.
 - Содержания общего и специфических IgE-антител в сыворотке крови.
- Результаты кожного тестирования больных аллергенами в случае отсутствия достаточного числа дополнительных диагностических критериев АтД.
- Дерматоскопия для дифференциальной диагностики с другими дерматозами.

- Консультация врача аллерголога-иммунолога для решения вопроса о проведении аллерген специфической иммунотерапии (АСИТ).

4. *Анализ предшествующей терапии АтД, выяснение соответствия ее ФКР РОДВК и инструкциям по медицинскому применению ЛС, оценка ее эффективности.*

5. *Оценка объективного статуса при личном осмотре пациента:* интенсивность зуда, степень тяжести по шкале SCORAD, течение заболевания (рецидивирующее, непрерывное, первичная манифестация), стадия (обострение, неполная/полная ремиссия), распространенность процесса, клиническая форма (эритемато-сквамозная, эритемато-сквамозная с лихенификацией, лихеноидная и др.), наличие «атопического марша», вторичной пиодермии, кандидоза кожи и/или СО и их клинические варианты.

6. *Проведение дополнительных методов исследования, позволяющих выявить патогенетически значимые факторы хронизации АтД.*

- Стафилококковый энтеротоксин А – IgE-антитела
- Специфические IgE-антитела к *Malassezia*
- IgM- и IgG-антитела к *Candida*
- Эозинофильный катионный протеин (ЭСР)
- Микроскопия соскобов с кожи и СО для выявления псевдомицелия и подтверждения клинического диагноза «Кандидоз»
- Посев отделяемого зева и носа на флору и чувствительность к антибиотикам

7. *Разработка индивидуального плана лечения АтД с учетом особенностей его течения, результатов дополнительных методов обследования и устранения недостатков, выявленных при анализе записей в амбулаторной карте. Оценка эффективности терапии в динамике и при диспансерном наблюдении за пациентами.*

3.5.2 Реализации на практике стратегии и тактики рациональной фармакотерапии АтД легкой и среднетяжелой степени у детей в клинической амбулаторной практике

Особенности течения АтД у детей от 7 до 18 лет оценены у 65 пациентов. Для унификации исследования на каждого пациента заполнялась ИРК. Средний возраст больных составил $12,8 \pm 2,8$ лет. Распределение больных АтД с учетом возрастных групп представлено на рисунке 42.

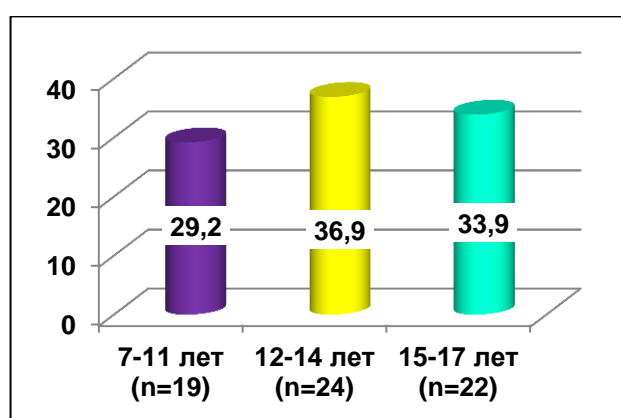


Рисунок 42 – Распределение детей с АтД с учетом возрастных групп (n=65, %)

На рисунке 42 отчетливо видно, что число детей в трех возрастных практически не отличалось: 27,2% (7-11 лет), 36,9% (12-14), 33,9% (15-17) ($p > 0,05$). Отсутствовали также гендерные различия: мальчиков/юношей (47,7%) и девочек/девушек (52,3%) было практически поровну.

Анализ данных амбулаторных карт позволил выявить частоту регистрации критериев, указывающих на необходимость совершенствования тактики обследования и лечения АтД (таблица 25).

Данные таблицы 25 свидетельствуют, что 20% пациентов с АтД отметили увеличение числа рецидивов в год. В целом по выборке этот показатель составил $1,7 \pm 0,9$. Каждый третий пациент (35%) отметил увеличение площади очагов поражения. Существенно, что у 12 (54,5%) подростков 15-17 лет очаги поражения стали появляться на тыльной поверхности кистей, а у 8 (12,3%) рецидивирующее течение трансформировалось в перманентное.

Таблица 25 – Критерии 1-3 этапов стратегии по данным амбулаторных карт детей больных АтД (n=65, %)

Критерии	Число больных	
	Абс.	%
Увеличение числа рецидивов в год	13	20,0
Увеличение площади очагов поражения	21	35,0
Трансформация рецидивирующего течения в непрерывное течение	8	12,3
Данные о наличии сопутствующей патологии различных органов и систем (детализация представлена ниже).	53	81,5
Наличие 3 основных и 3 дополнительных критериев АтД по Hanifin и Rajka	63	96,9
Общий анализ крови для выявления эозинофилии: выше нормы в норме	65	100,0
	18	27,7
	47	72,3
Общий IgE: выше нормы в норме	65	100,0
	35	53,8
	30	46,2
Специфические IgE-АТ к <i>Malassezia</i> spp.	10	15,4
Стафилококковый энтеротоксин А (IgE-АТ)	8	12,3
Эозинофильный катионный протеин (ЭСР)	23	35,4
Кожное тестирование больных с аллергенами	40	61,5
Консультация врача аллерголога-иммунолога	36	55,4

Учитывая, что повышенный уровень общего IgE зарегистрирован у 53,8% больных, актуально проведение дополнительных методов иммунодиагностики. В то же время, определение специфических IgE-АТ к *Malassezia* spp. (15,4%) и стафилококкового энтеротоксина А (IgE-АТ, 12,3%) практиковалось редко. Эозинофилия в крови имела место у 27,7% больных, в том числе при обострении АтД, при наличии аллергического ринита и поллиноза. Определения уровня эозинофильного катионного протеина (ЭСР), повышение которого даже при нормальном уровне эозинофилов в крови свидетельствует об активной фазе аллергического воспаления в коже и СО, проведено у трети (35,4%) больных.

Только 55,4% детей с АтД имели запись о консультации врачом аллергологом-иммунологом, а 2/3 (61,5%) пациентам проведено кожное тестирование с аллергенами.

Сопутствующую патологию различных органов и систем имели 53 (81,5%) больных АтД, структура и частота регистрации которой представлена на рисунке 43.



Рисунок 43 – Структура и частота регистрации сопутствующей патологии у детей с АтД (n=65, %)

Данные рисунка 43 свидетельствуют, что половина детей с АтД имела патологию ЖКТ (50,8%). У каждого пятого пациента (21,5%) имелись заболевания ЛОР-органов. Реже наблюдались заболевания органов дыхания (10,8%) и патология желчевыделительной системы (9,2%). Частота их обострения в год была индивидуальной и колебалась от 1 до 3. Связь обострений АтД с обострениями сопутствующей патологии отметила треть пациентов (17/32,1%). Заключение смежных специалистов в амбулаторных картах имелись у 45 (84,%) пациентов. В момент заполнения ИРК для проспективного анализа системные антибиотики для лечения сопутствующей патологии получали 24 (36,9%) больных АтД.

Клиническая характеристика больных АтД (n=65). Данные анамнеза свидетельствуют, что ТГКС для лечения АтД 2-3 раза в год использовали практически все дети с АтД (59/90,8%), системные антибиотики 1-2 раза в год – каждый третий пациент (21/32,3%). Наличие стрессовых ситуаций 2-3 раза в год отметили 2/3 (42/64,6%) пациентов. Установлено также, что в пищевом рационе

более чем у половины пациентов (35/53,8%) преобладали продукты с повышенным содержанием углеводов и обладающие бродительным эффектом. Перечисленные факторы способствуют гиперколонизации кожи пациентов с АтД бактериальной и/или микотической флорой.

Распределение детей с АтД с учетом длительности свидетельствует, что 87,7% детей болеют АтД свыше 5 лет, а более половины (58,5%) – более 10 лет. Рецидивирующее течение АтД имели 55 (84,6%) больных, непрерывное – 10 (5,4%). Среднее число рецидивов за предыдущий год составляло $1,7 \pm 0,9$. Эти данные с определенной долей вероятности могут свидетельствовать о недостаточной эффективности проводимой терапии.

Особенности течения заболевания представлены на рисунках 44-46.

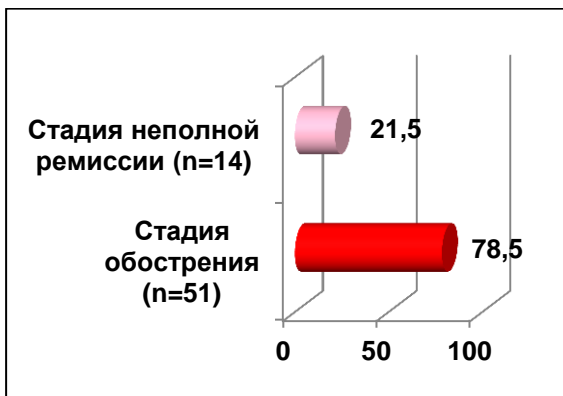


Рисунок 44 – Распределение детей с АтД с учетом стадии заболевания (n=65, %)

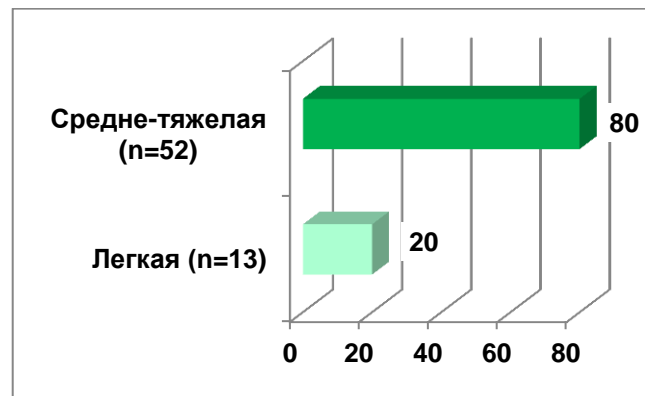


Рисунок 45 – Распределение детей с АтД с учетом степени тяжести заболевания (n=65, %)

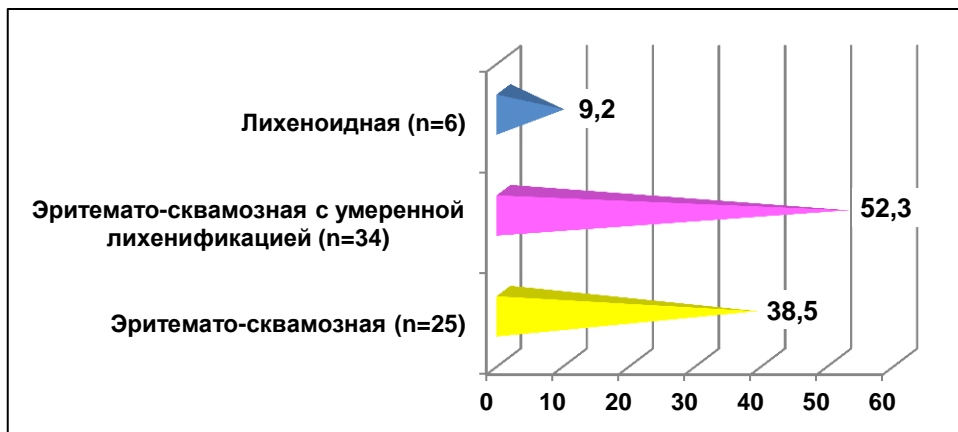


Рисунок 46 – Распределение детей с АтД с учетом клинической формы заболевания (n=65, %)

Данные рисунках 44-46 наглядно свидетельствуют, что, несмотря на периодически получаемое лечение, более $\frac{3}{4}$ (78,5%) детей обращаются к врачу в стадии обострения, преобладает (80%) среднетяжелая степень заболевания и клинические формы с лихенификацией (61,5%).

Выбор тактики лечения АтД зависит от наличия вторичного бактериального и микотического инфицирования кожи, клиническими маркерами которых является пиодермия, кандидоз кожи и малассезиоз, частота регистрации которых представлена на рисунке 47.

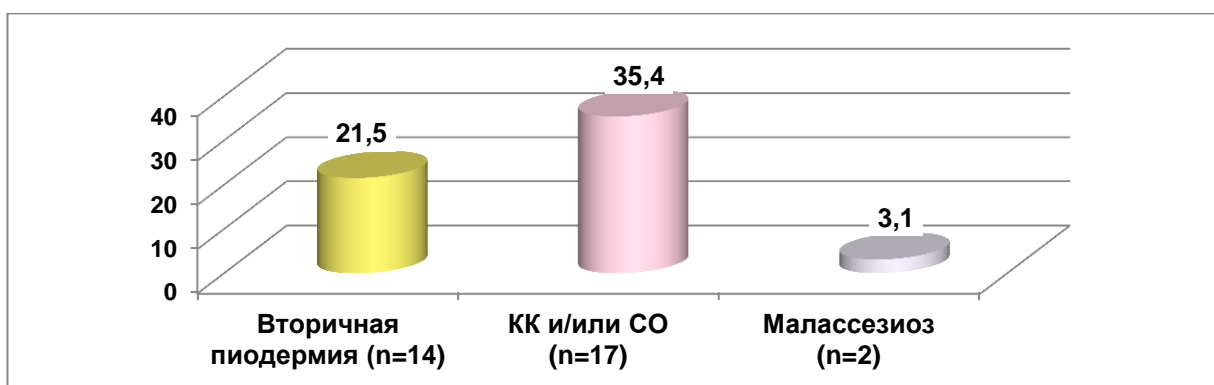


Рисунок 47 – Частота регистрации клинических маркеров бактериальной и микотической инфекции у детей с АтД (n=65, %)

На рисунке 47 видно, что в амбулаторной практике практически у каждого третьего ребенка АтД осложнялся КК и/или СО (35,4%), а у каждого пятого (21,5%) – вторичной пиодермией. Крайне редко (3,1%) можно было увидеть клинические проявления малассезиоза (себорея).

Частота регистрации нозологических форм кандидоза на рисунке 48.

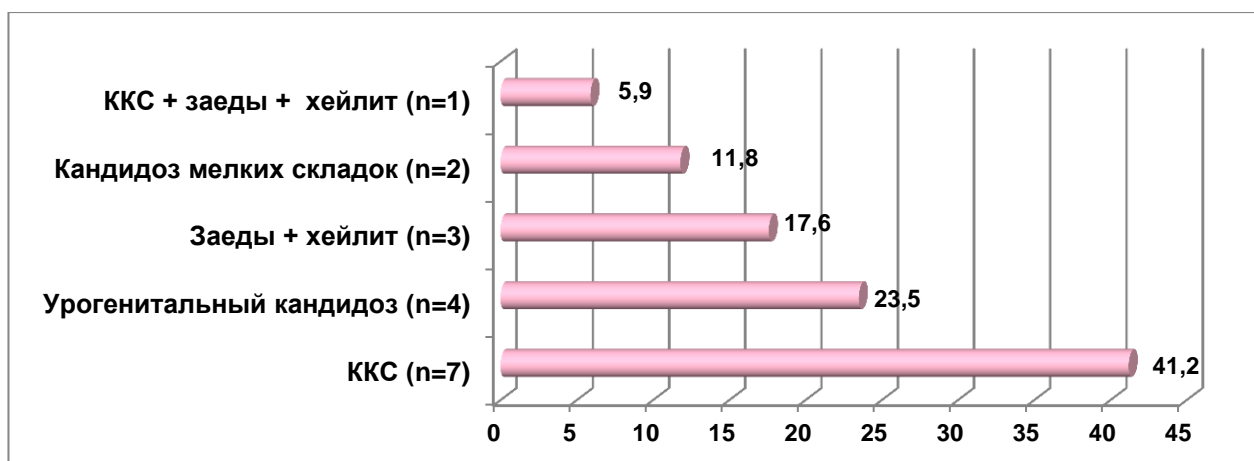


Рисунок 48 – Структура и частота регистрации нозологических форм кандидоза у детей с АтД (n=48, %)

На рисунке 48 видно, что структура кандидоза была представлена 5 нозологическими формами. Лидировал ККС, доля которого в виде монопатологии составлял 41,2%, а в сочетании с хейлитом и заедами 5,9%. Доля урогенитального кандидоза равнялась 23,5%, хейлит и заеды – 17,6%, кандидоза мелких складок (область ануса) – 11,8%.

Вторичная пиодермия у $\frac{3}{4}$ пациентов была представлена стафилококковым импетиго (16/76,2%), у $\frac{1}{4}$ – вульгарным импетиго (5/23,8%).

При определении частота регистрации «атопического марша» и его клинических вариантов установлено, что «атопический марш» имела половина (49,2%) детей с АтД. Среди нозологических форм «атопического марша» лидировал поллиноз (46,9%), в 1,3 раза реже встречался аллергический ринит (37,5%). Бронхиальная астма была у единичных пациентов (5/15,6%) (рисунок 49).

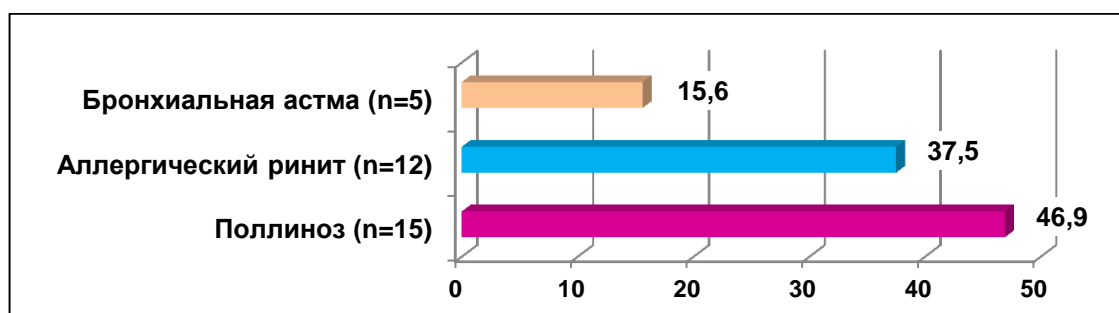


Рисунок 49 – Частота регистрации нозологических форм «атопического марша» у детей с АтД (n=32, %)

*Лабораторное обследование больных АтД для выявления сенсibilизации к липофильным дрожжам рода *Malassezia spp.*, *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*) и *Candida albicans* (*C. albicans*).* На иммунологическое обследование для выявления инфекционных аллергенов направляли всех больных. Результаты представили 53 (81,5%) пациента. Частота регистрации положительного антительного ответа к инфекционным триггерам представлена на рисунке 50.

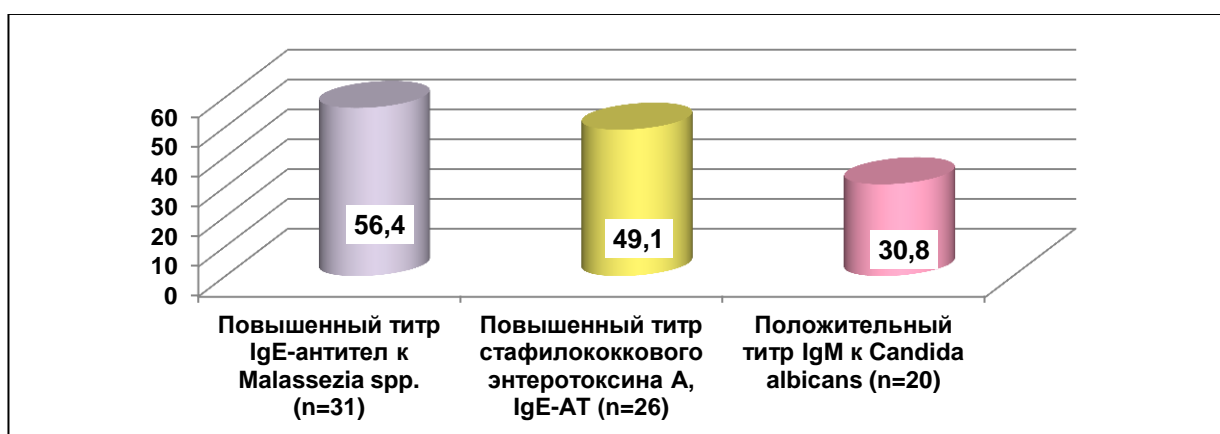


Рисунок 50 – Частота выявления повышенных титров антител к инфекционным аллергенам у детей с АтД (n=53, %)

Данные рисунка 50 свидетельствуют, что более половины детей (56,4%) с АтД имели повышенный уровень IgE-АТ к *Malassezia spp.*, среднее значение которых составляло $3,7 \pm 1,4$ kUA/L. Повышенный титр стафилококкового энтеротоксина А (IgE-АТ) имела половина (49,1%) больных при среднем значении $3,9 \pm 1,9$ МЕ/мл. Положительный результат с целью выявления специфических IgM-АТ к *C. Albicans* зарегистрирован у каждого третьего (30,8%) больного. Следует отметить, что это было характерно для всех пациентов с клиническими манифестациями кандидоза (17/85%) и только у 3 (15%) при их отсутствии.

Определение ЭСР проведено 36 пациентам с отсутствием эозинофилии в общем анализе крови. Повышенное значение ЭСР зарегистрировано у 17 (47,2%), что свидетельствует о недостаточной информативности общего анализа крови для оценки активности аллергического процесса.

Подготовка для больных и/или их родителей информации «Как правильно применять ТГКС при АД», которой присвоен QR-код и она размещена в свободном доступе в сети Интернет (сайт: <https://drive.google.com/file/d/1jz-oYkGq4HAuqlRJYhJArEb4E-RGu3By/view>) (см.ниже).

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С
АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

**КАК ПРАВИЛЬНО
ПРИМЕНЯТЬ ТОПИЧЕСКИЕ
КОРТИКОСТЕРОИДЫ ПРИ
АТОПИЧЕСКОМ
ДЕРМАТИТЕ**




1. Наведите камеру Вашего мобильного телефона на QR- код
2. Скачайте памятку для пациента

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ФГБОУ ВО МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ПИЩЕВЫХ ПРОИЗВОДСТВ

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

**«КАК ПРАВИЛЬНО
ПРИМЕНЯТЬ ТОПИЧЕСКИЕ
КОРТИКОСТЕРОИДЫ ПРИ
АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ»**

д.м.н., профессор Т.В.Соколова
д.м.н., профессор Е.Н.Саверская
М.С. Давиденко



Тактика рационального подхода к фармакотерапии АтД легкой и среднетяжелой степеней у детей в клинической амбулаторной практике.

Реализация стратегии многовариантного анализа причин неэффективности предшествующей терапии АтД по данным ретроспективного анализа позволила разработать тактику рациональной фармакотерапии заболевания. Она базируется на индивидуальных особенностях течения дерматоза у каждого конкретного пациента; исключении стереотипов в выборе препаратов; соблюдении основных пунктов ФКР РОДВК и инструкций к ЛС; использовании дополнительных методов исследования при отсутствии и/или недостаточной эффективности предшествующей терапии. При выборе топической терапии учитывались основные механизмы патологического процесса: аллергическое воспаление в коже, нарушение целостности эпидермального барьера, гиперколонизация кожи бактериальной и микотической флорой.

В таблице 26 представлена тактика рациональной фармакотерапии АтД у детей в возрасте от 7 до 18 лет. В проспективном исследовании с целью получения достоверных результатов для оценки эффективности терапии использовались ЛС, дозы которых отражены в графе 2, таблица 26. Длительность курса терапии зависела от индивидуальных особенностей течения заболевания, но не превышала таковые в инструкциях к препаратам. Выбор топических препаратов проводился с учетом конкретной клинической ситуации на момент обращения пациента и корректировался в процессе лечения с учетом результатов обследования у каждого конкретного больного.

Таблица 26 – Тактика рациональной фармакотерапии АтД у детей в амбулаторной клинической практике¹

Клинические варианты АтД	Препараты (МНН)
<i>Системная терапия</i>	
АтД, сопровождающийся сильным зудом.	АГП-1 поколения: хлоропирамин 12,5 мг (7-14 лет) или 25 мг (старше 14 лет) 2 раза в сутки.
АтД + «атопический марш» (аллергический ринит, поллиноз).	АГП-2 поколения: левоцетиризин 5 мг однократно независимо от приема пищи.

Продолжение Таблицы 26

АтД + сопутствующая соматическая патология, требующая назначения АБП.	АБП ² назначал смежный специалист после установления окончательного диагноза.
<i>ЛС для наружной терапии</i>	
АтД без клинических манифестаций бактериальной и микотической инфекции, 1 рецидив в год; эффективность ТГКС при их использовании ранее.	1К-ТГКС метилпреднизолона ацепонат или 2К-ТГКС (метилпреднизолона ацепонат + мочевины) 1 раз в день ³ .
АтД без клинических манифестаций бактериальной и микотической инфекции, среднетяжелая степень, рецидивы 2-3 раза в год, непрерывное течение, недостаточная эффективность ТГКС, стероидофобия у детей и/или их родителей.	ТИКН такролимус (мазь 0,1%), наносить 2 раза в сутки. При положительной динамике затем использовали 0,03% мазь. Курса до 6 нед Поддерживающая терапия 2 раза в нед с нанесением на участки типичной локализации АтД ⁴ .
АтД + вторичная пиодермия. - без системных АБП по поводу СЗ - при назначении системных АБП для лечения СЗ.	1. Туширование пустул фукорцином или повидон-йодом 2-3 раза в день. Курс 1-2 дня. Затем 2К-ТГКС бетаметазона валерат + фузидовая кислота ⁵ . 2. Утром 2К-ТГКС без антибиотика – метилпреднизолона ацепонат + мочевины, вечером – крем с серебром (сульфатиазол) или мазь с повидон-йодом ⁶ .
АтД + поверхностный КК и/или СО ⁷ . 1. На очаги АтД 1К-ТГКС (метилпреднизолона ацепонат) или 2К-ТГКС (метилпреднизолона ацепонат + мочевины) 1 раз в день. На очаги кандидоза (крупные, мелкие складки, урогенитальный кандидоз, хейлит, заеды) – топический антимикотик сертаконазол ⁸ 2 раза в сутки. Курс 2-3 нед. Полость рта пациенты обрабатывали раствором: повидон-йода (30 кап. на 1/3 ст. воды) утром и вечером. При рецидивирующем течении кандидоза назначали внутрь топический антимикотик натамицин по 100 мг 4 раза в сутки. Курс 5-7 дней ⁹ .	
АтД + наличие повышенного уровня IgE-АТ к липофильным дрожжам рода <i>Malassezia spp.</i> ¹⁰ На все очаги АтД, в том числе на лицо и шею, наносили комбинированный 3К-ТГКС (беклометазона дипропионат + гентамицин + клотримазол). Участки кожного покрова, типичные для локализации липофильных дрожжей (плечевой пояс, спина, грудь), обрабатывали топическим антимикотиком (сертаконазолом) 2 раза в сутки. Курс 5-7 дней. Для мытья волосистой части головы рекомендовали шампунь (кетоназол + пиритион цинк).	

Продолжение Таблицы 26

АтД + наличие повышенного уровня IgE-АТ к стафилококковому энтеротоксину А в сыворотке крови.	На очаги АтД наносили 3К-ТГКС (беклометазона дипропионат + гентамицин + клотримазол) 2 раза в сутки. Курс лечения до 14 дней.
АтД (легкая степень) + стероидофобия.	Активированный пиритион цинка ¹¹ . Наносили на очаги поражения 2 раза в день. Курс лечения 3-4 нед.
Базисная терапия (эмоленты)	
АтД (очаги поражения на конечностях). АтД (очаги поражения на лице, шее и туловище). АтД вне стадии обострения.	Липобейз крем на очаги 2-3 раза в день. Липобейз (молочко) на очаги 2-3 раза в день. Атодерм для ухода – 1-2 раза в день.
Диета	
Элиминационная диета.	При выявлении причинно значимого трофоаллергена.
Ограничение употребления рафинированных углеводов и продуктов с бродительным эффектом.	При наличии клинических маркеров КК и/или СО, малассезиоза, а также при повышенном титре IgE-АТ к <i>Malassezia</i> и IgM-АТ к <i>C.albicans</i>

¹Представлена тактика лечения больных с легкой и среднетяжелой степенью АтД.

²Дерматолог при АтД имеет право назначать самостоятельно антибиотики при распространенных формах вторичной пиодермии, сопровождающейся повышенной температурой тела и регионарным лимфаденитом (ФКР РОДВК).

³Для усиления противовоспалительного эффекта ТГКС рекомендовали наносить на кожу утром.

⁴В период лечения ТИКН больным рекомендовали избегать естественного и искусственно УФО.

⁵Топические ЛС для лечения вторичной пиодермии используются с момента подсыхания пустул и до отторжения гнойных корочек.

⁶К микроэлементам у микроорганизмов резистентность не формируется.

⁷Очаги поражения при поверхностном кандидозе кожи по топике не соответствуют очагам поражения при АтД (рисунках 51 и 52)

⁸Сертаконазол обладает антибактериальной [92] прямой противовоспалительной активностью [95] и противозудным эффектом [187].

⁹При АтД возникает практически всегда неинвазивный кандидоз [36; 105; 124], что указывает на целесообразность использования только топических антимикотиков, среди которых кишечный топический антимикотик натамицин.

¹⁰Очаги поражения при АтД и малассезиозе совпадают только в области лица и шеи (рисунки 51 и 53).

¹¹Обладает выраженным противовоспалительным, фунгистатическим, и бактериостатическим действием (инструкция к препарату) и подавляет гиперколонизацию липофильных дрожжей рода *Malassezia* spp. [105].

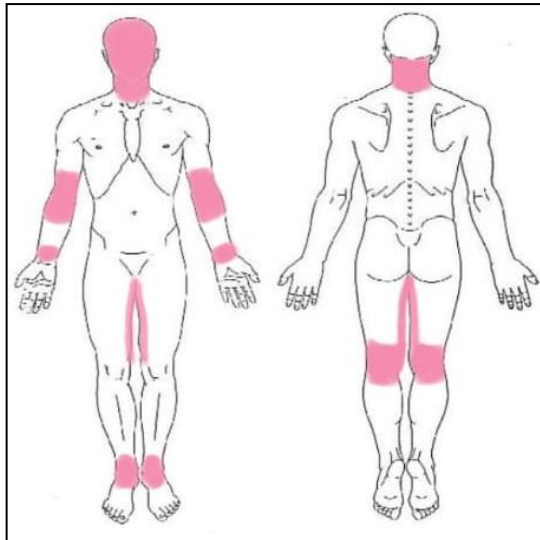


Рисунок 51 – АтД, типичная локализация высыпаний

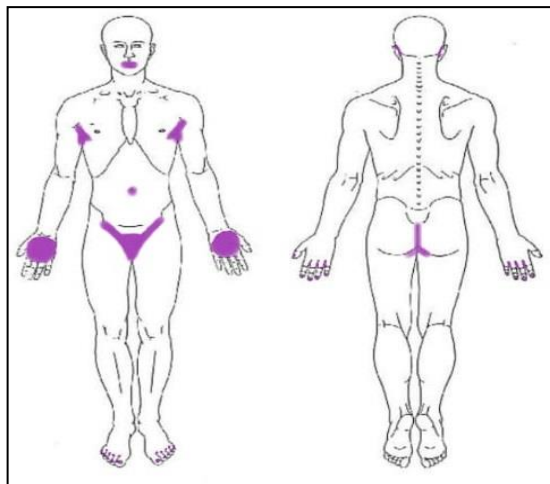


Рисунок 52 – Поверхностный кандидоз, типичная локализация высыпаний

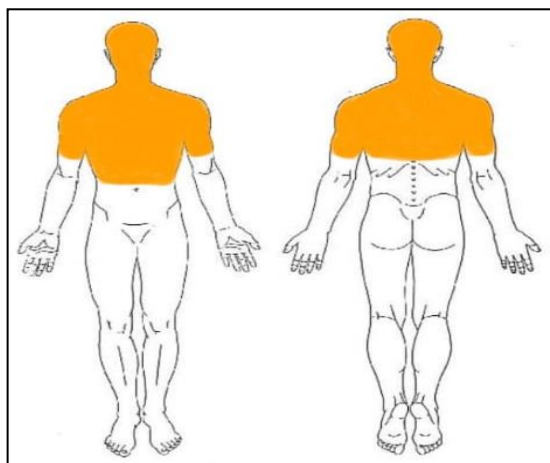


Рисунок 53 – Малассезиоз, типичная локализация высыпаний

Оценка эффективности рациональной фармакотерапии АтД у детей в клинической амбулаторной практике. Эффективность лечения легкой степени АтД оценивалась через 2 нед, 1 мес., 1,5 мес., а среднетяжелой – еще и через 2 мес. Для этой цели использовали шкалу SCORAD. Диспансерное наблюдение за больными осуществлялось в течение 8 мес. – 12 мес.

Результаты динамического изменения значений шкалы SCORAD в процессе лечения и динамического наблюдения за больными представлены на рисунках 54 и 55.

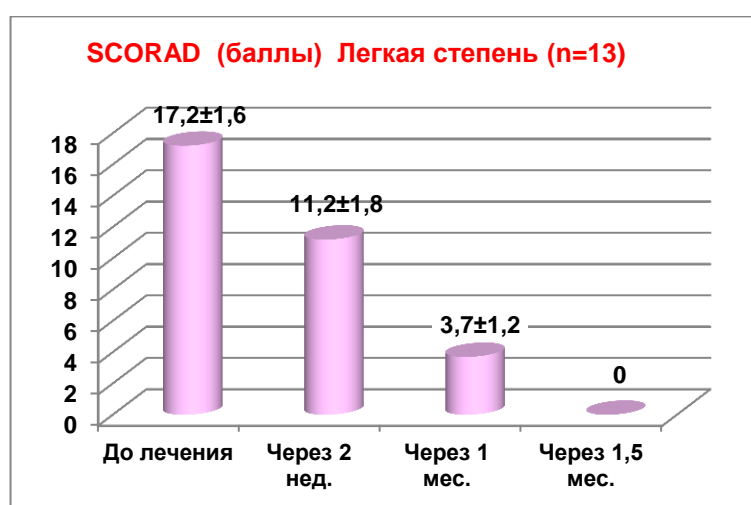


Рисунок 54 – Динамика разрешения клинических проявлений АтД по шкале SCORAD при легкой степени тяжести (n=13, абс.)

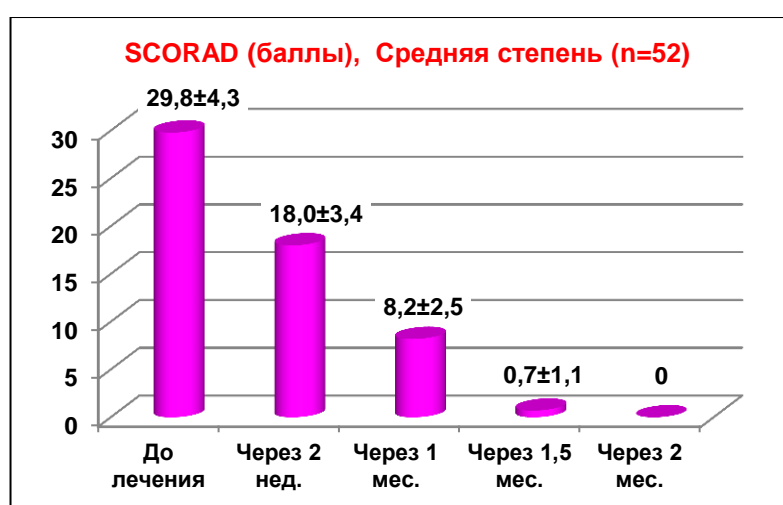


Рисунок 55 – Динамика разрешения клинических проявлений АтД по шкале SCORAD при среднетяжелой степени (n=52, абс.)

Данные рисунка 54 свидетельствует, что у больных с легкой степенью АтД спустя месяц значение SCORAD уменьшилось с $17,2 \pm 1,6$ до $3,7 \pm 1,2$ балла, а при среднетяжелой (рисунок 55) через 1,5 мес. – с $29,8 \pm 4,3$ до $0,7 \pm 1,1$ балла. В первом случае полное разрешение клинических проявлений наступило через 1 мес., во втором – через 1,5 мес.

Диспансерное наблюдение за больными в течение 8 мес. – 12 мес. показало, что число пациентов с наличием 1-3 рецидивов в год ($55/84,6\%$) уменьшилось в 7,9 раза ($6/7,2\%$). Причины обострения были различными: сильный стресс (2 пациента), использование бытовых химических аллергенов (3), прием антибиотика для лечения отита (1). Важно отметить, что у 8 из 10 пациентов с непрерывным течением АтД процесс разрешился.

Результаты лечения больных при выборе рациональной тактики фармакотерапии АтД у детей в клинической амбулаторной практике представлены на рисунке 56.



Рисунок 56 – Девочка М., 7 лет. До лечения. АтД, среднетяжелая степень (SCORAD 40 баллов), эритематосквамозная форма с выраженной лихенификацией, непрерывное течение. Осложнения: вторичная пиодермия (множественное стафилококковое импетиго), лимфаденопатия, поверхностный кандидоз (крупных складок, хейлит, заеды).



Рисунок 57 – Та же девочка М., 7 лет. После лечения через 2 мес. АД дерматит, стадия ремиссии. Практически полное разрешение клинических проявлений АД. Стойкая ремиссия 8 мес.



Рисунок 58 – Мальчик К., 8 лет, до лечения. АД, среднетяжелая степень (SCORAD 39 баллов), эритематосквамозная форма с выраженной лихенификацией, непрерывное течение.



Рисунок 59 – Тот же мальчик К., 8 лет. После лечения через 1 мес. (SCORAD 8 баллов). Полное разрешение через 2 мес. на фоне применения только эмолентов. Стойкая ремиссия 7 мес.

Динамика показателя приверженности к терапии при АтД.

Многофакторный анализ уровня приверженности к лечению 131 пациента с АтД по данным ИРК Google forms (размещена на сайте Интернета), заполненных 12 дерматовенерологами, участвующих в НИР «АТОПИК», позволил выявить критерии, снижающие данный показатель:

- возраст больных
- степень тяжести заболевания, оцененная по шкале SCORAD
- вариант течения дерматоза (непрерывное, рецидивирующее)
- наличия сопутствующих заболеваний различного генеза и их число.

Установлено также, что на приверженность к терапии значимо влияют понимание больным рекомендаций врача и характеристика ЛС (эффективность/безопасность). В ходе проспективного исследования был сделан акцент на создание оптимального контакта между врачом и пациентом, основа которого – умение специалиста оценить реальную клиническую ситуацию и установить длительный контакт с больным. Особое внимание уделялось

подросткам старшего периода и пациента с более тяжелым течением АтД, в том числе на фоне сопутствующей патологии.

Больным и их родителям врач детально объяснял схему лечения заболевания: кратность приема системных препаратов, тонкости наружной терапии и общего ухода за кожей. Учитывая, что ТГКС – основные препараты для наружной терапии АтД, методика их адекватного использования – залог успешной терапии; лимит рабочего времени врача ограничивает возможность длительного общения с пациентом, подготовлена информация «Как правильно применять ТГКС при АтД».

Сканируя на телефон QR-код, пациенты и/или их родители могли неоднократно использовать эти данные при лечении в домашних условиях.

Бальные показатели комплаенса у 65 пациентов с АтД были оценены исходно и после завершения наблюдения через 3-6 мес. (в среднем $4,8 \pm 1,1$ мес.) с учетом возрастных групп (таблица 27).

Таблица 27 – Значение комплаенса у детей с АтД с учетом возраста исходно и после завершения наблюдения (n=65)

Возрастные группы	Значение комплаенса (баллы)		χ^2
	Исходно	После завершения наблюдения	
от 7 до 11 лет (n=19)	$2,26 \pm 1,45^*$	$3,38 \pm 0,68$	10,923; p<0,05
от 12 до 14 лет (n=24)	$2,54 \pm 1,35^*$	$3,37 \pm 0,71$	11,387; p<0,05
от 15 до 17 лет (n=22)	$1,22 \pm 0,97^{**}$	$3,18 \pm 0,66$	28,743; p<0,001
χ^2	10,453, p<0,05	2,034, p>0,05	–

Как видно из таблицы 27, до начала терапии значения комплаенса у детей более раннего возраста: 7-11 лет ($2,26 \pm 1,45$ балла) и 12-14 лет ($2,54 \pm 1,35$ балла) было выше и достоверно отличались от старшей возрастной группы (15-17 лет) ($1,22 \pm 0,97$) ($\chi^2 = 10,453$, $p < 0,05$). Более высокие показатели приверженности к терапии у детей младшего возраста можно объяснить тем, что у них соблюдение

рекомендаций врача зависело исключительно от родителей, которые более ответственно подходили к лечению, чем подростки позднего периода с минимальным контролем процесса лечения со стороны родителей. После проведенной терапии с положительным эффектом величина комплаенса достоверно возросла и базальные показатели статистически не отличались во всех возрастных группах: 7-11 лет ($3,38 \pm 0,68$ балла); 12-14 лет ($3,37 \pm 0,71$ балла); 15-17 лет ($3,18 \pm 0,66$ балла) ($2,034, p > 0,05$). Достоверных отличий значений комплаенса с учетом пола, как исходно (м – $1,96 \pm 1,181$, ж – $2,05 \pm 1,45, p \geq 0,05$), так и после завершения обучения, лечения и сроков наблюдения (м – $3,48 \pm 0,57$, ж – $3,14 \pm 0,77$) не выявлено. Образовательные программы способствовали повышению комплаенса, как у мальчиков, так и у девочек в 1,8 раза.

Союз врача и больного существенно влияет на эффективность терапии (рисунок 60).

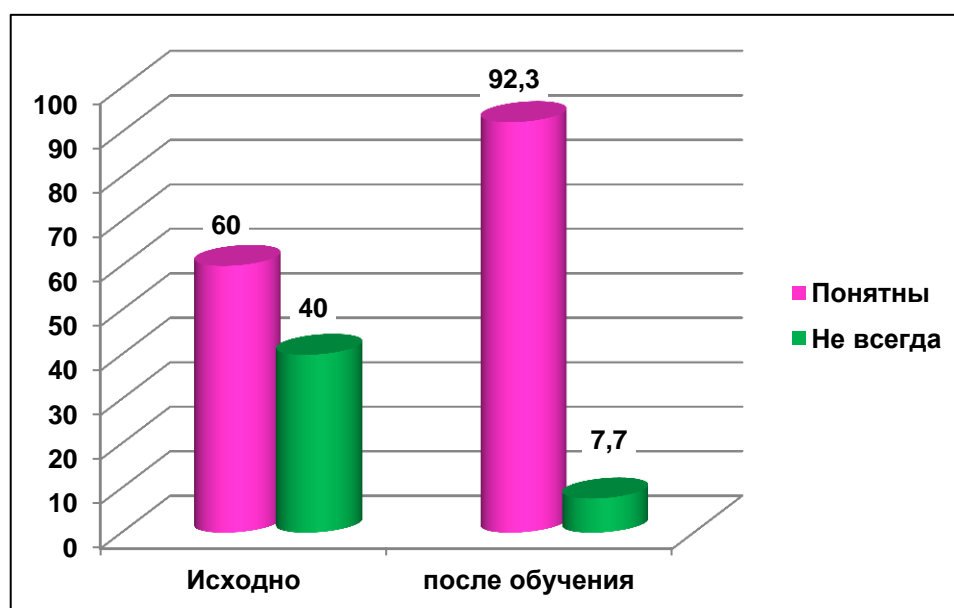


Рисунок 60 – Понимание больными с АтД и их родителями рекомендаций врача (% , n=65).

Данные рисунка 60 наглядно свидетельствуют, что союз врача и больного – важный рычаг повышения эффективности терапии. При сравнении показателей, касающихся вовлечения больного в лечебный процесс, до и после обучения

свидетельствует об увеличении последнего (после лечения) в 1,5 раза (92,3% против 60%).

Подготовка информационных материалов для врачей по проблеме рациональной фармакотерапии АтД у детей в клинической амбулаторной практике.

Для решения этой задачи подготовлены и тиражированы (рисунок 61):

1. Учебное пособие для врачей «Топические глюкокортикостероиды в педиатрической практике» (2019).
2. Руководство для врачей «Атопический дерматит. Проблемы и их решение» (2020).
3. Учебное пособие «Рациональная фармакотерапия АтД у детей в клинической амбулаторной практике» (2021).

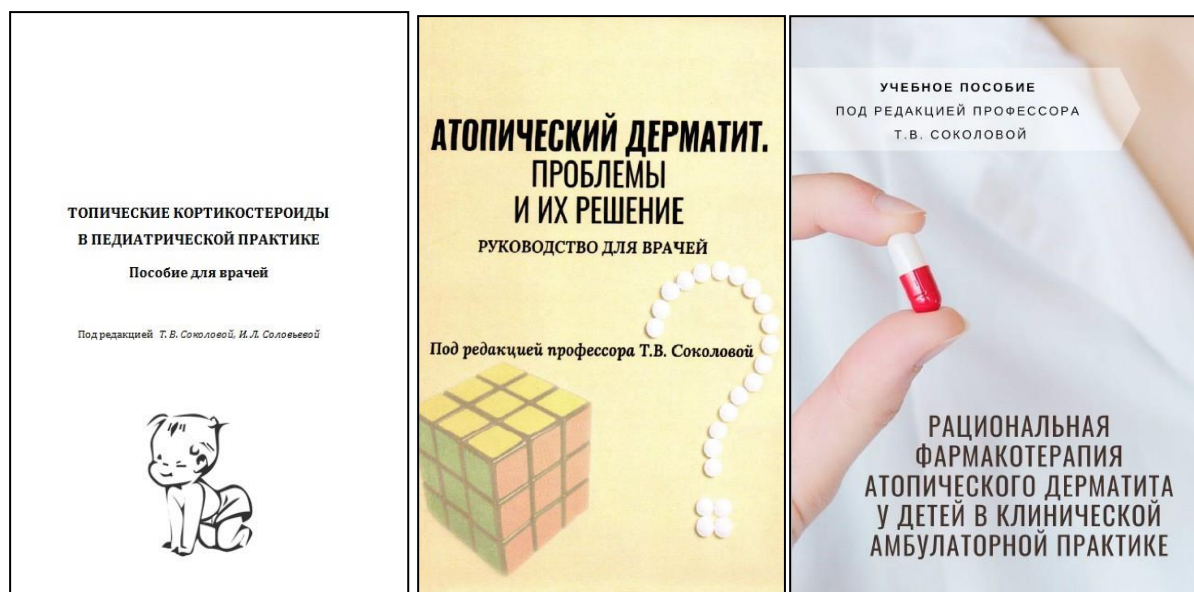


Рисунок 61 – Информационные материалы для врачей по проблеме рациональной фармакотерапии АтД у детей

Они вывешены на сайте МГУПП 2236779@mail.ru и находятся в свободном доступе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АтД – одно из самых распространенных заболеваний в клинической практике дерматолога. Его доля в структуре кожной патологии у детей достигает 73,9%. Лечение АтД занимаются не только дерматологи, но и смежные специалисты. Учитывая это, можно полагать, что истинный уровень заболеваемости АтД значительно выше, чем официально регистрируемый. Часть больных не состоит на диспансерном учете, нередко обращаются за помощью к разным специалистам, а при неэффективности терапии, ищет новые каналы для получения квалифицированной помощи. АтД впервые выявляется иногда у юношей приписного и призывного возраста в период постановки на воинский учет. Ряд эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении числа больных АтД среди подростков и взрослых лиц. В связи с этим нами была поставлена задача – изучить по данным официальной статистики заболеваемость АтД для определения контингентов риска. Это позволило доказать, что ИПР АтД при перерасчете на продолжительность возрастного периода у подростков в 3,2 (2015) и 3,3 (2016) раза выше, чем у детей, а ИПЗ – в 2,2 (2015) и 2,3 (2016), соответственно. Доказано, что показатель диспансеризации детей с впервые установленным диагнозом в 2015 г. и 2016 г. в 8 ФО РФ был значительно ниже такового у подростков (42,7-55,9% против 50,7%-80,9%) [109]. Из этого следует, что подростки, лечившиеся ранее у других специалистов, обращаются к дерматологам по месту жительства, берутся на диспансерный учет в связи с необходимостью получения медицинского заключения о наличии АтД в период приписки и призыва в армию. Возможно, что преобладание подростков связано с недостаточной эффективностью терапии в детском возрасте и, как следствие, персистенцией заболевания в подростковом периоде, что указало целесообразность изучения качества ранее проводимой терапии.

На выбор тактики лечения АтД, в первую очередь, влияют особенности течения дерматоза. К сожалению, публикации, акцентирующие внимание на данной проблеме применительно к амбулаторным больным с учетом возрастных

контингентов населения, единичны и фрагментарны. Поэтому актуальным было проведение сравнительного анализа особенностей течения АтД у детей (7-11 лет, n=72), подростков раннего (12-14 лет, n=81) и позднего (15-17 лет, n=98) периодов [114]. Репрезентативность выборок позволила получить достоверные результаты. Особенности течения АтД у детей на амбулаторном приеме представлены преобладанием среднетяжелой (76,9%) формы заболевания над легкой (23,1%); стадии обострения (74,9%) над стадией неполной ремиссии (25,1%), рецидивирующего течения (84,4%) над непрерывным (12,4%). Среднетяжелая степень чаще наблюдалась при сопутствующем аллергическом рините (83,7%); в 2 раза чаще при наличии 3-х и более СЗ, ростом числа пациентов с непрерывным течением по мере увеличения числа СЗ: 6,7% (одно), 36,6% (два) и 56,7% (три и более). Более тяжелое течение АтД имели подростки 15-17 лет. Среди них зарегистрирована максимальная частота обострений от действия инфекционных триггеров (54,1%); преобладание вторичной пиодермии (40,8%); сопутствующего КК и/или СО (33,7%); редкое посещение дерматолога за 2 года ($1,74 \pm 0,8$) [113].

По данным ФКР РОДВК (2016) диагноз АтД базируется клинических критериях Hanifin и Rajka (1980): 5 основных и 13 дополнительных, а также на использовании шкалы SCORAD для определения степени тяжести дерматоза. Данные 251 амбулаторной карты пациентов с АтД свидетельствуют о валидности только 5 основных и 5 дополнительных критериев Hanifin и Rajka. Степень тяжести АтД по шкале SCORAD отражена всего в 7,6% карт, а в 17,1% из них в диагнозе указывалась легкая/средняя/тяжелая степени. Из-за лимита времени, отведенного врачу на прием больного, определить встречаемость всех параметров данной шкалы невозможно. С этим согласны и зарубежные специалисты, считающие, что шкала SCORAD предназначена только для проведения научных исследований.

С другой стороны, необходимость постоянно соблюдать тактику лечения, представленную в КР – основная причина стереотипности и единообразия терапии, особенно при хроническом дерматозе, каковым является АтД [114]. Индивидуальный подход к лечению АтД при неэффективности предшествующей

терапии сводится до минимума. Заболевание постоянно рецидивирует, формируются тяжелые формы и, как следствие, больные и/или их родственники принимают решение лечиться не по месту жительства, а в частных клиниках, медицинских центрах, НИИ и т.п. ФКР, по сути дела, практически исключают возможность использования достижений науки, полученных в процессе НМО, опубликованные в научных изданиях, представленные в диссертационных исследованиях, а также личного опыта старшего поколения. Врачи считают, что клинические рекомендации должны иметь адресное предназначение с учетом квалификации врача, места его профессиональной деятельности (кабинет поликлиники, диспансер, специализированная клиника и т.п.), структурного подразделения службы (амбулаторный прием, стационар, кафедра, специализированный консультативный прием и т.п.).

Ключевым разделом работы явился анализ фармакотерапии, базирующийся на оценке соответствия назначений ЛС детям в амбулаторной практике ФКР РОДВК (2016) и инструкциям по их медицинскому применению [110, 112, 114]. Решение выполнить данное исследование было не случайным. В настоящее время медицинская общественность стала акцентировать внимание на целевом назначении ЛС в клинической практике. МЗ РФ изданы два Приказа «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (от 10 мая 2017 г. № 203н) и «Требования к организации проведения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности» (от 07 июня 2019 № 381н). Клиническими фармакологами отмечено, что ошибки фармакотерапии являются серьёзной медицинской, социальной и экономической проблемой. Нецелевое назначение ЛС можно считать одним из экзогенных факторов, влияющих на хронизацию и персистенцию заболеваний [114].

Ретроспективный анализ показал, что выбор ЛС для терапии АД не отличался разнообразием и не зависел от особенностей течения дерматоза (степени его тяжести, наличия «атопического марша», осложнений и т.п.). Из 5 групп системных ЛС, представленных в ФКР РОДВ, врачи назначали только 2 группы: АГП-1П и АГП-2П, а также антибиотики. Циклоспорин, системные

кортикостероиды и противовирусные средства не применялись. Практика использования топических препаратов отличалась: ТГКС и эмоленты назначались всем пациентам, ингибиторы кальциневрина – 38,3%, активированный пиритион цинка – 13,7%. Топические антибактериальные препараты (4,4%) и антимикотики (3,2%) практически не использовались [112].

Учитывая, что приоритетными препаратами для лечения АтД в клинической практике являются АГП, ТГКС, ТИКН, сделан акцент на обоснованность их использования у детей с АтД.

Выявлено нецелевое использование АГП [110, 114]. При легкой степени тяжести практически всем больным назначали АГП-1П (91,4%) и АГП-2П (94,8%). Возрастные нарушения выявлены всего в 2,6% случаев для 4 препаратов (фексофенадин, рупатадин, биластин, сехифенадин), которые использовались в более раннем возрасте. Из 8 АГП-2П, зарегистрированных в ГРЛС, для лечения АтД разрешено только три (левоцетиризин, лоратадин и цетиризин). Врачи ошибочно назначали еще 5 препаратов, рекомендованных для лечения аллергического ринита/конъюнктивита (дезлоратадин, эбастин, биластин, фексофенадин и рупатадин). Правильный выбор АГП при АтД с «атопическим маршем» зарегистрирован всего у 54,4% больных. Для этого целесообразно использовать АГП-2П, показанные для лечения аллергических поражений кожи, слизистых оболочек носа и глаз (цетиризин, лоратадин, левоцетиризин). Частота нецелевого использования АГП-2П коррелировала с возрастом детей ($p < 0,05$) и увеличивалась по мере их взросления от 48,6% (7-11 лет) до 69,1% (15-17 лет). Выявлена взаимосвязь между частотой их назначения и стадией течения АтД. При их использовании в сочетании с «атопическим маршем» в 1,7 раза преобладала стадия обострения (60,6% против 34,9%), а без него, наоборот, в 1,7 раза – стадия неполной ремиссии (65,1% против 39,4%) [110].

Установлен факт нарушения методик применения ТГКС [114]. Распространенный процесс был у 83,3% больных. Метилпреднизолона ацепонат, имеющий показания в данном случае, использовался только в 38,3% случаев. Остальным пациентам назначались другие ТГКС (61,7%), использование которых

разрешено на площадь очагов поражения до 20%. Выбор ТГКС у большинства пациентов был формальным и не отличался разнообразием. Во всех возрастных группах лидировали гидрокортизона 17-бутират, метилпреднизолона ацепонат и мометазона фураат. Стереотипы в выборе ТГКС и эмпирическое назначение из года в год одних и тех же препаратов могло быть одной из причин недостаточной неэффективности терапии и персистенции АД в старших возрастных группах. Не случайно показатель неприверженности к терапии у подростков 15-17 лет был минимальным (1,5 балла), они редко посещали дерматолога (за 2 года всего $1,74 \pm 0,8$). В совместных КР педиатров, аллергологов, клинических иммунологов и дерматовенерологов (2016) указано, что «Применение сильных фторированных стероидов, к которым относится бетаметазона дипропионат, в педиатрической практике нежелательно в силу высокого риска развития побочных стероидных лекарственных реакций. В частности, в США двухкомпонентный ТГКС, содержащий бетаметазона дипропионат и клотримазол, разрешен к применению с 17 лет, а монокомпонентные препараты бетаметазона дипропионата имеют ограничение до 12 лет. В амбулаторной практике эти ЛС назначались каждому третьему подростку 12-14 лет, в том числе в область складок. Существенно, что на фоне системных АБП, которые получали 84 больных для лечения сопутствующей патологии, 2К-ТГКС с антибиотиками назначались одинаково часто как при наличии пиодермии (68%), так и при ее отсутствии (71,2%). Аналогичная ситуация, но с меньшими показателями частоты, имела место и при использовании 3К-ТГКС (32% и 28,8%, соответственно). Не подтвердился и факт, что при отсутствии клинических манифестаций бактериального инфицирования кожи врачи пользовались методом иммунодиагностики. Определение суперантигена стафилококка было у единичных пациентов. Тоже касается и выявления специфических АТ к дрожжеподобным грибам рода *Candida* и липофильным дрожжам рода *Malassezia*. Назначение комбинированных ТГКС с антибиотиками при отсутствии пиодермии, тем более на фоне системной АБТ, необоснованно. Поверхностную пиодермию, преобладающую при АД (91%), можно купировать, используя современные топические антибиотики. При

наличии кандидоза накануне 2К-ТГКС с антибиотиками при отсутствии пиодермии в 2,5 раза чаще назначали подросткам позднего периода по сравнению с ранним (54,5% против 21,4%). Использование при АтД 2К-ТГКС с антибиотиками при отсутствии пиодермии, особенно в сочетании с системными АБП – предиктор возникновения кандидоза, как медикаментозного осложнения терапии.

ТИКН применялись редко (38,3%), лидировал пимекролимус (83,3%). Вопреки здравому смыслу, частота их использования убывала по мере взросления детей: 55,6% (7-11 лет) – 39,5% (12-14) – 25,4% (25,4%), особенно при среднетяжелой степени заболевания (58,2% – 39,4% – 23,0%). Кроме того, при АтД, осложненном вторичной пиодермией, ТИКН часто необоснованно назначали подросткам раннего (42,9%) и позднего (46,7%) периодов.

Нецелевое использование ЛС при АтД у детей могло быть одной из причин формирования неприверженности к терапии. Это подтверждено при изучении комплаенса с учетом возраста детей. Показано, что больные АтД имеют низкий уровень приверженности к терапии ($2,3 \pm 1,5$ балла) с высоким риском развития неприверженности к ней. Значение комплаенса зависело от возраста больных, степени тяжести заболевания, течения дерматоза, наличия сопутствующих заболеваний и их числа [111].

Выявленные недостатки фармакотерапии АтД имеют и объективные причины. Регламентация назначений КР исключает индивидуальный подход в выборе лечения, возможность использования новых ЛС при неэффективности предыдущей терапии. Кроме того, коморбидность сопутствующей патологии является предиктором формирования полипрагмазии в лечении [112]. Значимую роль играет агрессивностью рекламы в средствах массовой информации, доступность ЛС в аптечной сети, самолечение. Данной проблеме уделяется недостаточное внимание со стороны специалистов различного профиля, организаторов здравоохранения и ученых.

Динамический подход к терапии АтД по мере взросления детей с учетом конкретных особенностей течения заболевания при использовании

дополнительных методов диагностики для выявления триггеров, учет предшествующего лечения и его недостатков – объективный инструмент повышения эффективности терапии. Назначение АГП, ТГКС, ТИКН следует осуществлять не формально, а строго в соответствии с показаниями в инструкциях по их медицинскому применению. При АтД, осложненном пиодермией, на фоне использования системных АБП, препаратами выбора могут быть ТГКС с кислотами или ЛС на основе серебра, йода, к которым у возбудителей бактериальных инфекций резистентность не формируется. Это минимизирует развитие антибиотикорезистентности и предотвращает возникновение кандидоза, как осложнение медикаментозной терапии. При необходимости одновременного лечения АтД и КК и/или СО, АтД и малассезиозе следует учитывать топику процесса, которая отличается при данных заболеваниях. На очаги АтД целесообразно использовать ТГКС, а кандидоза и малассезиозе – топические антимикотики.

Использование на практике тактики рационального подхода к фармакотерапии АтД легкой и среднетяжелой степени позволило повысить эффективность терапии, что нашло отражение в учебном пособии для врачей «Рациональная фармакртерапия АтД у детей в клинической амбулаторной практике» (2021). При легкой степени АтД значение SCORAD через мес. уменьшилось с $17,2 \pm 1,6$ до $3,7 \pm 1,2$ балла; при среднетяжелой через 1,5 мес. – с $29,8 \pm 4,3$ до $0,7 \pm 1,1$, а полное разрешение процесса наступило через 1,5 мес. и 2 мес., соответственно. Диспансерное наблюдение (8 мес.–1 год) показало, что число пациентов с обострениями за год уменьшилось в 7,9 раза (7,2% против 84,6%). Почти у всех больных с непрерывным течением АтД процесс разрешился, обострений за период наблюдения не было.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ ИПР и ИПЗ АтД у детей до 14 лет и подростков 15-17 лет в РФ, 8 ФО и гг. Москве и Санкт-Петербурге (2009-2010 и 2015-2016) с учетом продолжительности данных возрастных периодов (14 лет и 3 года); сопоставление коэффициентов диспансеризации свидетельствуют о лидировании подростков в эпидемиологии АтД.

2. Особенности течения АтД у детей на амбулаторном приеме характеризуются преобладанием среднетяжелой (76,9%) формы заболевания над легкой (23,1%); стадии обострения (74,9%) над стадией неполной ремиссии (25,1%), рецидивирующего течения (84,4%) над непрерывным (12,4%). При среднетяжелой степени преобладал аллергический ринит (83,7%). Непрерывное течение АтД возрастало по мере увеличения числа сопутствующих заболеваний. Более тяжелое течение АтД имели подростки 15-17 лет, которое характеризовалось частыми обострениями вследствие инфекционных триггеров (54,1%); наибольшим числом сопутствующих заболеваний; преобладанием вторичной пиодермии (40,8%) и кандидоза (33,7%).

3. Данные ретроспективного анализа особенностей течения и лечения АтД у детей свидетельствуют о несоблюдении инструкций по медицинскому применению ЛС при назначении антигистаминных препаратов 2 поколения (АГП-2П), топических глюкокортикостероидов (ТГКС), топических ингибиторов кальциневрина (ТИКН), что способствовало обострению и недостаточно контролируемому течению заболевания.

а) Для лечения АтД в сочетании с аллергическим ринитом и конъюнктивитом показаны только три АГП-2П (цетиризин, лоратадин и левоцетиризин), остальные (дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, рупатадин, биластин) для лечения АтД не рекомендованы. При использовании последних при АтД в сочетании с аллергическим ринитом и конъюнктивитом преобладала стадия обострения кожного процесса (60,6%), что сопровождалось необоснованным удлинением курса приема данных препаратов. При назначении АГП-2П при АтД без

аллергического ринита и конъюнктивита формировалась стадия неполной ремиссии (65,1%).

б) Стереотипы в выборе ТГКС, частое, эмпирическое назначение из года в год негалогенизированных препаратов (гидрокортизона 17-бутират, метилпреднизолона ацепонат) – одна из причин недостаточной неэффективности терапии по мере взросления детей. При рецидивирующем течении АД необходимо соблюдать последовательность в выборе ТГКС (негалогенизированные ТГКС – содержащие атомы хлора – содержащие атомы фтора). В нарушении ФКР РОДВК двухкомпонентные (27,7%) и трехкомпонентные ТГКС (58,4%) с антибиотиками назначались при отсутствии пиодермии, в том числе на фоне системных антибактериальных препаратов, особенно часто у подростков 15-17 лет (54,5%), что явилось предпосылкой возникновения кандидоза (33,7%). Для лечения кандидоза крупных складок у детей необоснованно часто врачи рекомендовали фторированные ТГКС, а при повышенном титре IgE-АТ к *Malassezia* spp. – однокомпонентные (26,1%) и двухкомпонентные ТГКС с антибиотиками (32,6%).

в) ТИКН при АД у детей назначали редко (38,3%), преимущественно пимекролимус (83,3%). Частота их использования убывала по мере взросления детей от 55,6% (7-11 лет) до 25,4% (15-17 лет), особенно при среднетяжелой степени заболевания. В нарушении инструкций ТИКН необоснованно назначали при АД, осложненном вторичной пиодермией, особенно часто подросткам 12-14 (42,9%) и 15-17 (46,7%) лет.

4. Больные АД имеют низкий уровень приверженности к терапии ($2,3 \pm 1,5$ балла). Значение комплаенса уменьшается по мере взросления детей от $3,1 \pm 1,3$ балла у детей 7-11 лет до $1,5 \pm 1,2$ баллов у подростков 15-17 лет. Его величина зависит от особенностей течения АД и снижается при нарастании тяжести от $2,9 \pm 0,9$ баллов при легкой степени до $2,3 \pm 1,5$ баллов при среднетяжелой; при трансформации рецидивирующего течения в непрерывное с $2,4 \pm 1,4$ баллов до $1,7 \pm 1,6$ балла, а также при увеличении числа сопутствующих

заболеваний. На приверженность к терапии влияют понимание рекомендаций врача, характеристика ЛС (эффективность/безопасность) и стоимость.

5. Тактика рационального подхода к фармакотерапии АтД в амбулаторной практике, основанная на реализации стратегии многовариантного анализа причин неэффективности предшествующей терапии, базирующаяся на индивидуальных особенностях течения заболевания легкой и среднетяжелой степени, при соблюдении основных пунктов ФКР РОДВК и инструкций по медицинскому применению ЛС позволила повысить эффективность лечения. При легкой степени АтД через мес. значение SCORAD уменьшилось с $17,2 \pm 1,6$ до $3,7 \pm 1,2$ балла ($p < 0,05$); при среднетяжелой через 1,5 мес. – с $29,8 \pm 4,3$ до $0,7 \pm 1,1$. Диспансерное наблюдение (8-12 мес.) показало, что число пациентов с обострениями за год уменьшилось с 84,6% до 7,2%. Разработанные образовательные программы способствовали повышению комплаенса в 1,8 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработана тактика рационального последовательного подхода к фармакотерапии АтД легкой и среднетяжелой степени у детей в амбулаторной практике с учетом течения заболевания и предшествующей терапии. Назначение АГП, ТГКС, ТИКН следует осуществлять строго в соответствии с показаниями в инструкциях по их медицинскому применению и предложенной тактикой рационального подхода к фармакотерапии АтД.

Разработаны руководство для врачей «АтД. Проблемы и их решение» (2020); учебные пособия «ТГКС в педиатрической практике» (2019), «Рациональная фармакотерапия АтД у детей в клинической амбулаторной практике» (2021). На сайтах интернета в свободно доступе представлены доклады и информация для врачей:

- «Рациональный подход к фармакотерапии АтД, осложненного бактериальной и микотической инфекцией» (<https://youtube/ir2zI5Jyfjs>);
- «ТГКС при АтД: Клинические рекомендации, приоритеты врачей и ошибки при их назначении» (<https://studfile.net/preview/12125862/>);
- «Антигистаминные препараты при АтД: за и против» (<https://studfile.net/preview/12125862/>).
- Информация для пациентов «Как правильно применять ТГКС при АтД» с QR-кодом размещена на сайте интернета <https://drive.google.com/file/d/1jz-oYkGq4NAuqlRJYhJArEb4E-RGu3By/view>.

При АтД ТГКС с антибиотиками и антимикотиками не рекомендуется использовать при отсутствии клинических манифестаций пиодермии и микоза кожи, а также при отрицательных результатах иммунодиагностики с целью определения инфекционных триггеров.

При АтД, осложненном пиодермией, на фоне системных АБП для лечения сопутствующих заболеваний препаратами выбора должны быть ТГКС с кислотами или ЛС на основе серебра, йода, к которым у возбудителей бактериальных инфекций резистентность не формируется. Это минимизирует

развитие антибиотикорезистентности и предотвращает возникновение кандидоза. При АтД в сочетании с кандидозом или малассезиозом на очаги АтД целесообразно использовать ТГКС, а микоза – топические антимикотики.

При АтД в сочетании с аллергическим ринитом и конъюнктивитом из АГП-2П показаны только цетиризин, лоратадин и левоцетиризин, мишенью для которых является не только кожа, но и слизистые оболочки.

Отсутствие у больных АтД и/или их родителей внутренней убежденности в необходимости соблюдения режима лечения по данным опросника «Оценка приверженности к терапии больных АтД» указывает на целесообразность активной просветительной работы с использованием ее различных форм (индивидуальные беседы, школы, круглые столы и т.п.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП – Антибактериальные препараты

АГП, АГП-1П, АГП-2П – Антигистаминные препараты, в том числе 1 и 2 поколений

АтД – Атопический дерматит

АР – Аллергический ринит

АК – Аллергический конъюнктивит

ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств

ИРК – Индивидуальная регистрационная карта

ИПЗ – Интенсивный показатель заболеваемости

ИПР – Интенсивный показатель распространенности

КК – Кандидоз кожи

ККС – Кандидоз крупных складок

ЛС – Лекарственные средства

ПД – Показатель диспансеризации

ПП – Полипрагмазия

МНН – Международные непатентованные названия

СО – Слизистые оболочки

СЗ – Сопутствующие заболевания

ТИКН – Топические ингибиторы кальциневрина

ТГКС – Топические глюкокортикостероиды

1К-ТГКС, 2К-ТГКС, 3К-ТГКС – Одно-, двух- и трехкомпонентные топические глюкокортикостероиды

ТН – Торговые названия

ЭСР – Эозинофильный катионный протеин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А. Е. Значение антигистаминных препаратов при лечении аллергических заболеваний у детей / А. Е. Абатуров, И. Л. Высочина // Здоровье ребенка. – 2011. – Т. 33, № 6. – С. 100-102.
2. Адаскевич, В. П. Клиническая эффективность эмолентов в базисной наружной терапии атопического дерматита / В. П. Адаскевич // Дерматовенерология. Косметология. – 2020. – Т.6, №1-2. – С. 128-134.
3. Аксенова, О. И. Состояние вегетативной нервной регуляции у больных атопическим дерматитом / О. И. Аксенова, В. Н. Марченко, К. Н. Монахов // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т.7, №4. – С. 15-17.
4. Аллергология и иммунология / Под ред. А. А. Баранова, Р. М. Хаитова // Союз педиатров России. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: Союз педиатров России. – 2011. – 256 с.
5. Аллергология и иммунология : клинические рекомендации для педиатров / Под общ. ред. А. А. Баранова., Р. М. Хаитова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Союз педиатров России. – 2010. – 248 с.
6. Астахова, А. В. Публикации как источник выявления неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства / А. В. Астахова, В. К. Лепяхин, А. П. Переверзев // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2008. – № 2. – С. 4-12.
7. Атопический дерматит и экзематозные расстройства / Под ред. Д. Рудикоффа, С. Р. Коэна, Н. Шайнфельда; пер. с англ. под ред.: Н. Н. Потекаева, А. Н. Львова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2017. – 384 с.
8. Атопический дерматит у детей. Российская научно-практическая программа. – М., – 2008.
9. Атопический дерматит у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – М., – 2016. – 60 с.

10. Атопический дерматит у детей: Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России / Москва: АДАИР, Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», – 2019. – 222 с.
11. Атопический дерматит: проблемы и их решение : учебное пособие / Под ред. профессоров Т. В. Соколовой, В. В. Гладько. – М.; Ульяновск, – 2010. – 72 с.
12. Афанасенкова, Т. Е. Оценка комплаентности и психического статуса у больных, страдающих эрозивным гастритом, в работе врача общей практики / Т. Е. Афанасенкова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2012. – № 1. – С. 37-39.
13. Бабанов, С. А. Проблема комплаентности при использовании современных противогрибковых препаратов / С. А. Бабанов // Consilium Medicum. Дерматология. – 2013. – № 1. – С. 7-9.
14. Балаболкин, И. И. Атопический дерматит у детей / И. И. Балаболкин, В. Н. Гребенюк // – М.: Медицина, – 1999. – 230 с.
15. Балаболкин, И. И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова, Т. И. Елисеева // Педиатрия. – 2017. – Т.96, №2. – С. 128-135.
16. Баранов, А. А. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика: пособие для врачей / А. А. Баранов, Е. Б. Лаврентьева // – М., – 2004. – 104 с.
17. Болханов, Б. С. Оптимизация медицинской помощи детям с аллергическими заболеваниями в системе муниципального здравоохранения городского округа (на примере г. Улан-Уде) : автореф. дис. канд. мед.наук : 14.00.33 / Болханов Б. С. // – М., – 2009. – 23 с.
18. Борисова, Т. П. Подход к выбору антигистаминного препарата в лечении аллергических заболеваний и состояний в педиатрической практике / Т. П. Борисова // Здоровье ребенка. – 2015. – Т.68, № 8. – С. 33-37.

19. Ведерникова, С. В. Комплексная оценка эффективности озонотерапии у пациентов с атопическим дерматитом : автореф. дис. канд. мед.наук : 14.00.11 / Ведерникова С. В. // – Новосибирск., – 2009. – 22 с.
20. Верткин, В. Л. Коморбидность в клинической практике. / В. Л. Верткин, А. С. Скотников // Архив внутренней медицины. – 2011. – № 2. – С. 16-20.
21. Волкова, Е. Н. Атопический дерматит / Е. Н. Волкова // Лечащий врач. – 2006. – № 9. – С. 23-29.
22. Ганиев, А. Г. Алгоритм базового ухода за кожей при атопическом дерматите у детей / А. Г. Ганиев, Л. Р. Хайдарова // Биология и интегративная медицина. – 2019. – №4. – С. 31-38.
23. Геппе, Н. А. Пропедевтика детских болезней / Н. А. Геппе, Н. С. Подчерняева, Е. С. Жолобова // Учебник для студентов медицинских ВУЗов. – М.: ГОЭТАР-Медиа. – 2008. – 464 с.
24. Горланов, И. А. Клинико-социологические проблемы комплаентности в детской дерматологии / И. А. Горланов Г. Л. Микиртичан, Д. В. Заславский, Т. В. Каурова, Н. Н. Мурашкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 1. – С. 36-40.
25. Григорян, Н. А. Анализ приверженности амбулаторных пациентов к лечению антибиотиками / Н. А. Григорян // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2017. – Т.7, № 1. – С. 441.
26. Гудков, Р. А. Комедикация в структуре лекарственной нагрузки у детей в стационаре / Р. А. Гудков // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2016. – № 4. – С. 60-67.
27. Гущин, И. С. Эпидермальный барьер и аллергия / И. С. Гущин // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 3-16.
28. Данилов, Д. С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации / Д. С. Данилов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 2. – С. 4-12.
29. Деларю, В. В. COMPLAINTNESS OF TUBERCULOSIS PATIENTS (BASED ON COMPARATIVE ANALYSIS) [Электронный ресурс] / В. В. Деларю, С. А. Юдин,

- А. С. Борзенко // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2013. – Т.21, №4. – Режим доступа: http://mprj.ru/archiv_global/2013_4_21/nomer/nomer12.php.
30. Дерматовенерология. Национальное руководство (краткое издание) / Под ред. Ю. С. Бутова, Ю. К. Скрипкина, О. Л. Иванова. – М.: ГОЭТАР-Медиа. – 2013. – 896 с.
31. Детская дерматовенерология: учеб. для студентов учреждений высш. мед. проф. образования. / Под ред. И. А. Горланова // – М.: Издательский центр «ГЭОТАР». – 2017. – 512 с.
32. Джакубекова, А. У. Современное состояние проблемы приверженности пациента лечению (обзор) / А. У. Джакубекова, К. Р. Казымбеков // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. – Бишкек: Из-во КГМА И. К. Ахунбаева, – 2012. – № 4. – С. 42-47.
33. Елисютина, О. Г. Применение такролимуса у больных атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения / О. Г. Елисютина, Е. С. Феденко, О. В. Штырбул, Д. Д. Ниязов // Первый клинический опыт в России. Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 6. – С. 68-76.
34. Зайченко, А. В. Фармацевтическая опека в топической терапии: под прицелом мышечно-суставная боль и грибковые поражения кожи [Электронный ресурс] / А. В. Зайченко, В. А. Пасисниченко, Т. А. Брюханова // Аптека. – 2012. – Т.866, №45. – Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/172093>
35. Землякова, Э. И. Экспертный анализ лечения острых респираторных заболеваний участковыми педиатрами / Э. И. Землякова, Э. М. Шакирова, Л. З. Сафина // Практическая медицина. – 2012. – Т.62, №7-1. – С. 121-125.
36. Златкина, А. Р. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии / А. Р. Златкина, В. А. Исаков, И. О. Иванников // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 2001. – №6. – С. 33-39.

37. Каграманян, И. Н. Доказательная медицина и реальная клиническая практика [Электронный ресурс] / И. Н. Каграманян // Вестник ВолгГМУ. – 2015. – Т.54, № 2. – С. 18-26. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/dokazatel'naya-meditsina-i-real'naya-klinicheskaya-praktika>.
38. Калугин, И. В. Проблема комплаенса у пациентов геронтопсихиатрического профиля / И. В. Калугин, Е. А. Хаустова // Архив психиатрии. – 2016. – Т. 22, – Т.87, № 4. – С. 20-28.
39. Калюжная, Л. Д. Следует ли считаться с системными побочными эффектами топических кортикостероидов? / Л. Д. Калюжная // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол. – 2010. – №. 1. – С. 36.
40. Катаяма, И. Японское руководство по атопическому дерматиту. / И. Катаяма, И. Коно // Международная аллергология. – 2014. – Т.63, №3. – С. 377-398.
41. Квитчатая, А. И. Высокий комплаенс как фактор эффективности лечения / А. И. Квитчатая, А. Ф. Пиминов // Аптека. – 2012. – Т.50, № 871. – С. 21-24.
42. Кейт Надаль-Гинард. Когда одно мешает другому - коморбидность на злобе дня // Новая медицина тысячелетия. – 2012. – № 6. – С. 22-24.
43. Кениксфест, Ю. В. Атопический дерматит у детей: клинико-патогенетический подход к оптимизации комплексной терапии и совершенствование специализированной медицинской помощи: автореф. дис. д-ра мед.наук : 14.01.10 / Кениксфест Ю. В. // – Екатеринбург, – 2010. – 40 с.
44. Кениксфест, Ю. В. Состояние специализированной медицинской помощи, оказываемой детям и подросткам, больным атопическим дерматитом / Ю. В. Кениксфест // Уральский медицинский журнал. – 2011. – Т.86, № 8. – С. 27-28.

45. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепихина, В. И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2014. – 976 с.
46. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева // 5-е изд., испр. и доп. – М.: ГОЭТАР-Медиа, – 2017. – 1024 с.
47. Ключников, С. О. Полипрагмазия: пути решения проблемы / С. О. Ключников // Детские инфекции. – 2014. – № 4. – С.36-41.
48. Ковальчук, Л. В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова // ГОЭТАР-Медиа. – М., – 2014. – 640 с.
49. Кондратьева, Ю. С. Динамика морфофункциональных параметров кожи при хронических дерматозах на фоне использования эмоленгов / Ю. С. Кондратьева, Т. Н. Шепилева, Н. В. Ерошенко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 5. – С. 224-228.
50. Конради, А. О. Значение приверженности к терапии в лечении кардиологических заболеваний / А. О. Конради // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 6. – С. 8-12.
51. Консенсус дерматологов стран СНГ по дерматитам и экземе / коллектив авторов: В. П. Адаскевич, М. К. Балтабаев, И. М. Корсунская, Л. П. Котрехова, Б. В. Литвиненко, А. И. Литус, А. В. Молочков, О. Б. Немчанинова, К. И. Зазнатовский, Е. С. Снарская, Т. В. Соколова, А. В. Сухарев, Л. А. Хаертдинова, А. И. Якубович // ConsiliumMedicum. Приложение к журналу. – М., – 2014. – 17 с.
52. Котов, А. С. Комплаентность у больных эпилепсией / А. С. Котов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – № 11. – С. 46-48.
53. Кохан, М. М. Анализ методов наружной терапии распространенных дерматозов в оказании специализированной медицинской помощи по профилю «Дерматовенерология» / М. М. Кохан, А. В. Самцов, Ю. Н. Перламутров, Е. В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – Т. 92, № 6. – С. 79-93.

54. Кочергин, Н. Г. Псориаз, приверженность лечению и кальципотриол + бетаметазона дипропионат / Н. Г. Кочергин // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – Т.8, № 3. – С. 42-46.
55. Кубанова, А. А. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за 2003-2016 гг. / А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, Л. Е. Мелехина, Е. В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 6. – С. 22-33.
56. Кубанова, А. А. Интегральный подход к наружной терапии атопического дерматита / А. А. Кубанова, Д. В. Прошутинская, Л. В. Текучева, И. Н. Авдиенко // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 20-26.
57. Кудрявцева, А. В. Циклоспорин А при атопическом дерматите у детей: мифы и реальность терапии тяжелых форм заболевания / А. В. Кудрявцева // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т.11, №14 – С. 85-91.
58. Куличенко, Т. В. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации / Т. В. Куличенко, Е. Н. Байбарина, А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, С. Г. Пискунова // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, № 3. – С. 214-223.
59. Кунгуров, Н. В. Болезни кожи. / Н. В. Кунгуров // Монография (атлас). Екатеринбург: УрНИИДВиИ. – 2014. 176 с.
60. Кунгуров, Н. В. Организация специализированной медицинской помощи детям, больным атопическим дерматитом: методические рекомендации / Н. В. Кунгуров, Ю. В. Кениксфест, М. М. Кохан, Н. К. Левчик, О. А. Белых, В. А. Игликов // – Екатеринбург: УрНИИДВиИ, – 2013. – 28 с.
61. Лазарева, Н. Б. Полипрагмазия в педиатрической практике: современные реалии / Н. Б. Лазарева, Е. В. Ших, Е. В. Реброва, А. Ю. Рязанова // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т.18, № 3. – С. 212-218.
62. Левина, Ю. Г. Коррекция дисбиоза кожи как неотъемлемая составная часть патогенетической терапии атопического дерматита / Ю. Г. Левина, А. А. Алексеева, К. Е. Эфендиева, Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2019. – Т.16, №2. – С. 97-100.

63. Лепяхин, В. К. Роль клинического фармаколога в повышении безопасности лекарственной терапии / В. К. Лепяхин, Е. А. Ушкалова, А. В. Астахова // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2008. – № 1. – С. 4-10.
64. Лусс, Л. В. Антигистаминные препараты в общеклинической практике: Вопросы и ответы. В помощь практическому врачу / Л. В. Лусс, Н. И. Ильина // – 2017. – 184 с.
65. Лыткина, Е. А. Качество жизни больных атопическим дерматитом и приверженность к лечению / Е. А. Лыткина, Н. Н. Потехаев, У. Г. Билалова, Н. Г. Кочергин, Е. А. Черникова // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – Т.9, № 1. – С 45-48.
66. Малишевская, Н. П. Эпидемиологические и медико-социальные аспекты заболеваемости хроническими дерматозами / Н. П. Малишевская, М. В. Пазина // Уральский медицинский журнал. – 2011. – Т.86, № 8. – С. 20-26.
67. Мартынов, А. А. Повышение приверженности пациентов стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений к лечебно-реабилитационным программам и факторы, оказывающие влияние на комплаентность / А. А. Мартынов, Е. В. Спиридонова, М. М. Бутарева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 1. – С. 21-27.
68. Марушко, Ю. В. Опыт применения левоцетиризина в педиатрической практике / Ю. В. Марушко // Здоровье ребенка. – 2014. – Т.59, № 8. – С. 43-48.
69. Маслова, Л. В. Атопический дерматит: настоящее и будущее фармакотерапии / Л. В. Маслова // Рецепт. – 2018. – № 1. – С. 119-127.
70. Матушевская, Е. В. Антигистаминные препараты в дерматологии / Е. В. Матушевская, Е. В. Свирщевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17, №1. – С. 14-21.
71. Матушевская, Е. В. Поддерживающая терапия при атопическом дерматите у взрослых и детей / Е. В. Матушевская, О. Д. Коцарева, Ю. И. Матушевская, Е. В. Свирщевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – №4. – С. 14-20.

72. Мигачева, Н. Б. Роль современных средств ухода за кожей в лечении и профилактике атопического дерматита / Н. Б. Мигачева // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 5. – С. 373-380.
73. Минздрав: Основные характеристики и тенденции состояния здоровья детей (1992-2002 годы) [Электронный ресурс] / Бюллетень «Население и общество»; Центр демографии и экологии человека Института народнохозяйственного прогнозирования РАН. – Электрон.дан. – 2003. – №135-136 (17-30 ноября 2003 г.). – Режим доступа: <http://www.demoscope.ru/weekly/2003/0135/analit02.php>.
74. МонтесРосель, К. В. Дерматофитии стоп у пациентов в стационаре многопрофильного лечебного учреждения: встречаемость, особенности течения, диагностики, лечения и тактика дальнейшего дерматологического сопровождения : дис. канд. мед. наук : 14.01.10 / МонтесРосель К. В. – М., – 2021. – 245 с.
75. Морозов, Д. А. Вопросы безопасности и качества медицинской деятельности занимают особое место в здравоохранении. / Д. А. Морозов // Стандарты и качество. – 2021. – № 5. – С. 8-14.
76. Мурашкин, Н. Н. Роль нарушений эпидермального барьера при атопическом дерматите: современные концепции патогенеза заболевания / Н. Н. Мурашкин, Э. Т. Амбарчян, А. И. Материкин, Р. В. Епишев // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – № 1. – С. 85-88.
77. Намазова-Баранова, Л. С. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов, А. А. Кубанова и соавт. // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т.15, №3. – С. 279-294.
78. Недельская, С. Н. Аллергия и антигистаминные препараты / С. Н. Недельская, Т. Г. Бессикало // Новости медицины и фармации. – 2007. – Т. 212, № 8. – С. 3-4.

79. Ожегов, С. И. Толковый словарь русского языка / С. И. Ожегов, Н. Ю. Шведова // Российская академия наук. Институт русского языка имени В. В. Виноградова. – 4-е изд., доп. – М.: Азбуковник, – 1997. – 944 с.
80. Панкратова, Е. В. Объективизация диагностики атопического дерматита у мужчин призывного возраста с учетом анализа заболеваемости: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.10 / Панкратова Е. В. – М., – 2010. – 27 с.
81. Пилевина, Ю. В. Психосоматические особенности и комплаентность у пациентов хронической сердечной недостаточностью : автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.04 / Пилевина Ю. В. – СПб, –2012. – 24 с.
82. Пиманов, С. И. Приверженность к фармакотерапии - необходимое условие эффективного лечения / С. И. Пиманов, Е. А. Дикарева, Е. В. Макаренко. // Лечебное дело. – 2014. – Т. 39, № 5. – С. 47-52.
83. Попов, А. В. Совершенствование первичного звена здравоохранения / А. В. Попов, О. Ю. Штундер // Вестник РУДН: Серия «Медицина». – 2011. – № 4. – С. 120-123.
84. Проблемный комплаенс в медицине: взгляд клинического психолога (опыт клинико-психологического исследования комплаентности больных хронической обструктивной болезнью легких) / Ю. П. Зинченко, Е. И. Первичко, Е. И. Шмелев, Н. М. Шмелева // Клиническая психология в здравоохранении и образовании. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Сборник материалов. 24-25 ноября 2011. / Ответственный редактор Н. А. Сирота. – Изд-во МГМСУ М, – 2011. – С. 13-19.
85. Прошутинская, Д. В. Новые возможности терапии атопического дерматита у детей и взрослых. / Д. В. Прошутинская, М. М. Бутарева, Л. Я. Иноятова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 3. – С. 78-82.
86. Пьянзова, Т. В. Психологические предикторы низкой комплаентности больных впервые выявленным туберкулезом легких / Т. В. Пьянзова // Бюллетень сибирской медицины. – Кемерово: КГМА. – 2012. – № 6. – С. 216-217.

87. Ревякина, В. А. Атопический дерматит у детей. Проблемы диагностики, классификации и клиники / В. А. Ревякина // *MateriaMedica*. – 2000. – Т.25, №1. – С. 41-49.
88. Ревякина, В. А. Атопический дерматит, современная стратегия в терапии / В. А. Ревякина, А. В. Таганов, Е. Д. Кувшинова, И. А. Ларькова, В. А. Мухортых // *Лечащий врач*. – 2019. – №5. – С. 32-37.
89. Ревякина, В. А. Этапная терапия атопического дерматита у детей / В. А. Ревякина // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. – 2015. – №. 1. – С. 50-53.
90. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2005-2006 годы (статистические материалы): сборник. – М., – 2007. – 115 с.
91. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость ИППП, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2015-2016 гг.: статистические материалы. – М., – 2017. – 210 с.
92. Савченко, Н. В. К характеристике противомикробной активности сертаконазола / Н. В. Савченко, Г. Н. Бурцева, Ю. В. Сергеев // *Успехи медицинской микологии. Национальная академия микологии*. – 2016. – Т.15. – С. 175-179.
93. Самцов, А. В. Лечение атопического дерматита: преимущества такролимуса перед топическими кортикостероидами. / А. В. Самцов, А. В. Сухарев, А. В. Патрушев // *Эффективная фармакотерапия*. – 2014. – № 19. – С. 4-10.
94. Самцов, А. В. Рекомендации по лечению атопического дерматита (атопической экземы) Американской академии дерматологии, Европейской академии дерматовенерологии и Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Мнение экспертов / А. В. Самцов, Е. В. Соколовский, Е. А. Аравийская // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2015. – № 6. – С. 11-16.

95. Сергеев, А. Ю. Доказательный опыт терапии дерматомикозов сертраконазолом / А. Ю. Сергеев, Г. Н. Бурцева, В. О. Николаевский, Ю. Ю. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – №4. – С. 98-110.
96. Сирота, Н. А. Психологические факторы приверженности к лечению у пациенток, страдающих раком молочной железы / Н. А. Сирота, В. М. Ялтонский, Д. В. Московченко // Ремедиум. – 2015. – №11 – С.16-20.
97. Смирнова, Г. И. Актуальный атопический дерматит: проблемы и перспективы / Г. И. Смирнова // Российский аллергологический журнал. – 2017. – № 4-5. – С. 30-39.
98. Смирнова, Г. И. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей / Г. И. Смирнова, Г. Р. Манкуте // Российский педиатрический журнал. – 2015. – Т.18, №6. – С. 46–53.
99. Смирнова, Г. И. Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита у детей / Г. И. Смирнова // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 6. – С.56-63.
100. Смирнова, Г. И. Современная концепция лечения атопического дерматита у детей / Г. И. Смирнова // ConsiliumMedicum. Педиатрия. – 2006. – Т. 8, – № 1. – С. 112-118.
101. Смолкин, Ю. С. Десять заблуждений, или распространенные ошибки в лечении атопического дерматита у детей / Ю. С. Смолкин, К. В. Сердобинцев, О. Ю. Смолкина // ConsiliumMedicum. Педиатрия. – 2016. – № 3. – С. 116-120.
102. Снарская, Е. С. Атопический дерматит: новые аспекты патогенеза и основы базового ухода за хрупкой кожей / Е. С. Снарская, Я. Н. Медведева // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 34. – С. 12-16.
103. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действия педиатра. – М., – 2006. – 93 с.

104. Соколова, Т. В. Заболеваемость юношей приписного возраста по данным медицинской комиссии военкомата Одинцовского района / Т. В. Соколова, В. В. Гладько, Л. А. Айзикович // Тезисы Научно-исторической конференции, посвященной 300-летию ГВКГ им. Н. Н. Бурденко. – 2007. – С. 119-120.
105. Соколова, Т. В. Особенности течения атопического дерматита, ассоциированного с сенсibilизацией к липофильным дрожжам рода *Malassezia* и дрожжеподобным грибам рода *Candida* / Т. В. Соколова, М. А. Мокроносова, Н. А. Кливитская // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010 – Вып. 9, №2. – С. 34-38.
106. Соколова, Т. В. Особенности течения и лечения атопической эритродермии Хилла (случаи из практики) / Т. В. Соколова, Л. А. Сафонова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №3. – С. 129-139.
107. Соколова, Т. В. Роль юношей приписного возраста в эпидемиологии атопического дерматита / Т. В. Соколова, И. А. Дьячек // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2009. – Т.2, №10. – С. 14-16.
108. Соколова, Т. В. Этиопатогенетические аспекты экзогенной и эндогенной форм атопического дерматита. Случаи из практики и диагностические ошибки // Т. В. Соколова, Л. А. Сафонова, Е. В. Панкратова // Клиническая дерматовенерология и венерология. – 2015. – Т.14, № 3. – С. 76-84.
109. Соколова, Т. В. Статистика распространенности и заболеваемости атопическим дерматитом детей и подростков: за и против // Т. В. Соколова, М. С. Давиденко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – Т.1. – С. 80-88.
110. Соколова, Т. В. Атопический дерматит: реальная практика использования антигистаминных препаратов у детей в амбулаторной клинической практике // Т. В. Соколова, М. С. Давиденко, А. И. Меньшикова // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т.19, №5. – С. 701-710.

111. Соколова, Т. В. Можно ли отождествлять комплаенс и приверженность к терапии? Мнение экспертов // Т. В. Соколова, М. С. Давиденко, А. П. Малярчук // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – Т.23, №3. – С. 174-181.
112. Соколова, Т. В. Коморбидность патологии при atopическом дерматите как фактор формирования полипрагмазии // Т. В. Соколова, В. В. Гладько, М. С. Давиденко // Вестник медицинского института непрерывного образования. – 2021. – Т.1, №4. – С. 19.
113. Соколова, Т. В. Особенности течения atopического дерматита у юношей приписного возраста (15-17 лет) в клинической амбулаторной практике // Т. В. Соколова, М. С. Давиденко, В. В. Гладько // Медицинский вестник МВД. – 2022. – Т.116, №1. – С. 56-59.
114. Соколова, Т. В. Нерациональная фармакотерапия как причина персистенции atopического дерматита у юношей приписного возраста // Т. В. Соколова, М. С. Давиденко, В. В. Гладько, Л. А. Панченко // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2022. – Т.5, №1. – С. 25-29.
115. Тлиш, М. М. Atopический дерматит у детей: перспективы применения инновационных средств в наружной терапии / М. М. Тлиш, М. И. Глузмин, М. И. Карташевская, Ф. А. Псавок // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 2. – С. 96-102.
116. Толковый словарь русского языка / Под ред. Д. Н. Ушакова. – М. : Гос. ин-т «Сов. энцикл.»; ОГИЗ; Гос. изд-во иностр. и нац. слов., 1935-1940. – Т.4. – 877 с.
117. Фёдоров, А. М. Полипрагмазия в педиатрии / А. М. Фёдоров, С. Р. Саломова // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т.6, № 5. – С. 107-109.
118. Ханбабян, А. Б. Влияние наружных антагонистов кальциневрина на сенсбилизацию к грибам рода *Malassezia* у больных atopическим дерматитом : дис. канд. мед. наук : 14.01.10 / Ханбабян А. Б. – М., – 2016. – 135 с.

119. Хосева, Е. Н. Эффективность и безопасность современных лекарств в призме мнения пациентов / Е. Н. Хосева, Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрущишина // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – Т.21, № 1. – С. 30-34.
120. Чеботарев, В. В. Чувствительная кожа: причины, методы терапии / В. В. Чеботарев, Н. В. Чеботарева, М. С. Асхаков, Е. В. Бронникова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т.10, № 3. – С. 319-322.
121. Чернова, И. Д. Косметический уход за кожей с приобретенным синдромом сухости / И. Д. Чернова, А. В. Морозова, О. С. Восканя // Тенденции развития науки и образования. – 2019. – №55.
122. Чукаева, И. И. Что такое приверженность к лечению и что можно сделать для ее улучшения (на примере артериальной гипертензии) / И. И. Чукаева // Лечебное дело. – 2012. – № 2. – С. 21-26.
123. Шакирова, А. Т. Влияние комплаенса у пациентов молодого возраста с акне средней и тяжелой степени на эффективность лечения и показатели качества жизни / А. Т. Шакирова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 2. – С. 33-36.
124. Шевяков, М. А. Диагностика и лечение кандидоза кишечника / М. А. Шевяков // Терапевтический архив. – 2003. – Т.75, №11. – С. 77-79.
125. Ширинский, В. С. Коморбидные заболевания, актуальные проблемы клинической медицины. / В. С. Ширинский, И. В. Ширинский // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, № 1. – С. 7-12.
126. Юнусов, Д. М. Современный метод ухода за кожей при атопическом дерматите у детей / Д. М. Юнусов, А. Г. Ганиев // Re-healthjournal. – 2019. – № 2. – С. 46-52.
127. Юргель, Н. В. Росздравнадзор создает службу фармаконадзора, соответствующую международным стандартам / Н. В. Юргель // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2008. – №. 1. – С. 3-4.

128. Abramovits, W. Xyzal (levocetirizinedihydrochloride) / W. Abramovits, A. Gupta // *SKINmed: Dermatology for the Clinician*. – 2008. – Vol.7, № 2. – P. 84-85.
129. Ahrens, B. Extended implementation of educational programs for atopic dermatitis in childhood / B. Ahrens, D. Staab // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2015. – Vol. 26, № 3. – P. 190-196.
130. Albanesi, C. Keratinocytes in allergic skin diseases / C. Albanesi // *Current opinion in allergy and clinical immunology*. – 2010. – Vol.10, № 5. – P. 452-456.
131. Aries, M. F. Anti inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models / M. F. Aries, H. Hernandez-Pigeon, C. Vaissiere et al. // *Nature*. – 2015. – Vol.520, №7545. – P. 104-108.
132. Avery, T. Investigating the prevalence and causes of prescribing errors in general practice: the PRACtICE Study [Electronic resource] / T. Avery, N. Barber, M. Ghaleb, B. Dean Franklin // *General Medical Council*. – 2012. – Mode of access: <https://www.gmc-uk.org/about/what-we-do-and-why/data-and-research/research-and-insight-archive/investigating-the-prevalence-and-causes-of-prescribing-errors-in-general-practice>.
133. Bakaki, P. M. Defining pediatric polypharmacy: a scoping review / P. M. Bakaki, A. Horace, N. Dawson, A. Winterstein // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13, № 11. – P. 228-247.
134. Bergstrom, K. G. Truth or fiction: risk factors for childhood atopic dermatitis / K. G. Bergstrom // *Journal of Drugs in Dermatology*. – 2012. – Vol. 11, – № 1. – P. 126-128.
135. Bianchi, P. Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis / P. Bianchi, J. Theunis, C. Casas // *Pediatr Dermatol*. – 2016. – Vol.33, №2. – P. 165-171.
136. Bieber, T. Atopic dermatitis / T. Bieber // *The New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol.358, № 14. – P. 1483-1494.

137. Blauvelt, A. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids: a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial / A. Blauvelt, M. de Bruin-Weller, M. Gooderham // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389, №10. – P. 2287-2303.
138. Boguniewicz, M. Atopic dermatitis / M. Boguniewicz, P. Schmid-Grendelmeier, D. Y. Leung // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 118. – P. 40-43.
139. Bushardt, R. L. Polypharmacy: misleading, but manageable / R. L. Bushardt, E. B. Massey, T. W. Simpson // *Clinical Interventions in Aging*. – 2008. – Vol.3, № 2. – P. 383-389.
140. Campbell, D. E. Role of food allergy in childhood atopic dermatitis / D. E. Campbell // *Journal of Paediatrics and Child Health*. – 2012. – Vol. 48, – № 12. – P. 1058-1064.
141. Catherine Mack Correa, M. Management of patients with atopic dermatitis: the role of emollient therapy / M. Catherine Mack Correa, J. Nebus // *Dermatol. Res. Pract.* – 2012.
142. Chalmers, D. A. Validation of the UK Working Party diagnostic criteria for atopic eczema in a Xhosa-speaking African population / D. A. Chalmers, G. Todd, N. Saxe, J. T. Milne // *British Journal of Dermatology*. – 2007. – Vol.156, № 1. – P. 111-116.
143. Chen, C. Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine and levocetirizine / C. Chen // *Current Medicinal Chemistry*. – 2008. – Vol.15,№ 21. – P. 2173-2191.
144. Chen, S. L. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials / S. L. Chen, J. Yan, F. S. Wang // *J Dermatolog Treat.* – 2010. – № 21. – C. 144-156.
145. Choi, J. W. Adherence to Topical Therapies for the Treatment of Psoriasis: Surveys of Physicians and Patients / J. W. Choi, B. R. Kim, S. W. Youn // *Annals of Dermatology*. – 2017. – Vol.29, № 5. – P. 559-564.
146. Compact Oxford Russian Dictionary. –Oxford University Press. – 2013. – 880 p.

147. DaVeiga, S. P. Epidemiology of atopic dermatitis: a review / S. P. DaViega // *Allergy & Asthma Proceedings*. – 2012. – Vol. 33, – № 3. – P. 227-234.
148. de Bruin-Weller, M. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial / M. de Bruin-Weller, D. Thaçi, C. H Smith et al // *Br J Dermatol*. – 2018. – Vol.178, №5. – P. 1083-1101.
149. DiMatteo, M. R. Variations in patients adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research / M. R. DiMatteo // *Medical Care*. – 2004. – Vol.42, № 3. – P. 200-209.
150. Dosreis, S. Antipsychotic treatment among youth in foster care / S. Dosreis, Y. Yoon, D. M. Rubin, M. A. Riddle, E. Noll // *Pediatrics*. – 2011. –Vol. 128, № 6. – P. 1459-1466.
151. Duerden, M. Polypharmacy and medicines optimization / M. Duerden, T. Avery, R. Payne // *Making it safe and sound*. London: King's Fund. – 2013. – 176 p.
152. EADV [Internet]. Consensus based European Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) in Adults and Children. Part I. EDF-Guidelines. – 2018. Available from: <http://www.turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/EDF-guideline-Atopic-Eczemaupdate%202018>.
153. Eichenfield, L. F. Atopic dermatitis: epidemiology and pathogenesis update / L. F. Eichenfield // *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. – 2012. – Vol.31, № 3. – P. 3-5.
154. Eichenfield, L. F. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies / L. F. Eichenfield, W. L. Tom, T. G. Berger // *J. Am. Acad. Dermatol*. – 2014. – Vol.71, №1. – P. 116-132.
155. Eigenmann, P. A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: new treatments? / P. A. Eigenmann, C. Hauser, M. C.Brüggen // *Revue Medicale Suisse*. – 2011. – Vol.7, № 321. – P. 2453-2456.

156. Eigenmann, P. A. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation / P. A. Eigenmann // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2013. – Vol.24, № 2. – P. 195-209.
157. Esparza-Gordillo, J. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis / J. Esparza-Gordillo, S. Weidinger, R. R. Folster-Holst, RR // *Nature Genetics*. – 2009. – Vol.41, № 5. – P. 596-601.
158. Feinstein, J. A. The depth, duration, and degree of outpatient pediatric polypharmacy in Colorado fee-for-service Medicaid patients / J. A. Feinstein, C. Feudtner, R. J. Valuck, A. Kempe // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2015. – Vol.24, № 10. – P. 1049-1057.
159. Fernández-AntónMartínez, M. C. Ustekinumab in the treatment of severe atopic dermatitis: a preliminary report of our experience with 4 patients / M. C. Fernández-AntónMartínez, F. AlfagemeRoldán, C. Ciudad Blanco, R. SuárezFernández // *ActasDermosifiliogr*. – 2014. – Vol.105, №3. – P. 312-313.
160. Feudtner, C. Prevalence of polypharmacy exposure among hospitalized children in the United States / C. Feudtner, D. Dai, K. R. Hexem, X. Luan // *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. – 2012. – Vol.166, № 1. – P. 9-16.
161. Fleming, P. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a meta-analysis of randomized controlled trials / P. Fleming, A. M. Drucker // *J Am Acad Dermatol*. – 2018. – Vol.78, №1. – P. 62-69.
162. Foster, E. L. Eosinophils increase neuron branching in human and murine skin and in vitro / E. L. Foster // *PLoS One*. – 2011. – Vol.6, № 7. – P. 22-29.
163. Fostini, A. C. A cream based on *Aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans / A. C. Fostini, V. Georgescu, C. J. Decoster, G. Girolomoni // *Eur J Dermatol*. – 2017. – Vol.27, №3. – P. 317-318.
164. Fried, T. R. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review / T. R. Fried, J. O'Leary, V. Towle //

- Journal of the American Geriatrics Society. – 2014. – Vol.62, №12. – P. 2261-2272.
165. Gao, L. Polymorphisms in the myosin light chain kinase gene that confer risk of severe sepsis are associated with a lower risk of asthma / L. Gao, A. V. Grant, N. Rafaels, M. Stockton-Porter // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2007. – Vol.119, № 5. – P. 111-118.
 166. Gao, P. S. Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum / P. S. Gao, , N. M. Rafaels, D. Mu, T. Hand // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2010. – Vol.125,№ 6. – P. 1403-1407.
 167. General Practice Forward View [Electronic resource]. – NHS England, 2016. – Mode of access: <https://www.england.nhs.uk/publication/general-practice-forward-view-gpfv/>.
 168. Gnjidic, D. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes / D. Gnjidic, S. N. Hilmer, F. M. Blyth, V. Naganathan // Journal of Clinical Epidemiology. – 2012. – Vol.65, № 9. – P. 989-995.
 169. Gogou, M. Polypharmacy in children hospitalized due to respiratory problems: data from a university hospital / M. Gogou, A. Giannopoulos, K. Haidopoulou. – Conference: ERS International Congress. – 2018.
 170. Grillo, M. Pediatric Atopic Eczema: The Impact of an Education Intervention / M. Grillo, L. Gassner, G. Marshman, S. Dunn // Pediatric Dermatology. – 2006. – Vol.23, № 5. – P. 428-436.
 171. Guthrie, B. High risk prescribing in primary care patients particularly vulnerable to adverse drug events: cross sectional population database analysis in Scottish general practice / B. Guthrie, C. Mc.Cowan, P. Davey, C. R. Simpson // BMJ. – 2011. – Vol.342, № 3. – P. 51-54.
 172. Guthrie, B. The rising tide of polypharmacy and potentially serious drug interactions 1995–2010: repeated cross sectional analysis of dispensed prescribing in one region / B. Guthrie, B. Makubate, V. Hernandez-Santiago, T.

- Dreischulte // Primary Health Care Research & Development. – 2012. – Vol.13, № 1. – P. 45-48.
173. Guthrie, B. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010 // B. Guthrie, B. Makubate, V. Hernandez-Santiago, T. Dreischulte. // BMC Medicine. – 2015. – Vol.13, №1. – P. 74.
174. Hanifin, J. M. Newer concepts of atopic dermatitis / J. M. Hanifin, W. C. Lobitz // Archives of Dermatology. – 1977. – Vol.113, № 5. – P. 663-670.
175. Harrop, J. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: a population-based study / J. Harrop, S. Chinn, G. Verlato, M. Olivieri // Clinical & Experimental Allergy. – 2007. – Vol.37, № 4. – P. 526-535.
176. Hasala, H. Levocetirizine and cytokine production and apoptosis of human eosinophils / H. Hasala, M. Janka-Junttila, E. Moilanen, H. Kankaanranta // Allergy & Asthma Proceedings. – 2007. – Vol.28, № 5. – P. 582-591.
177. Healy, E. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twicedaily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Service) perspective / E. Healy, A. Bentley, C. Fidler, C. Chambers // Br J Dermatol. – 2011. – № 164. – C. 387-395.
178. Heil, P. M. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study / P. M. Heil, D. Maurer, B. Klein et al. // J Dtsch Dermatol Ges. – 2010. – Vol.8, №12. – P. 990-998.
179. Heimall, J. Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics // J. Heimall, J. M. Spergel // Expert Review of Clinical Immunology. – 2012. – Vol.8, № 2. – P. 189-197.
180. Hoffjan, S. On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis / S. Hoffjan, S. Stemmler // British Journal of Dermatology. – 2007. – Vol.157, № 3. – P. 441-449.

181. Hong, C. H. Patients with psoriasis have different preferences for topical therapy, highlighting the importance of individualized treatment approaches: randomized phase IIIb PSO-INSIGHTFUL study / C. H. Hong, K. A. Papp, K. W. Lophaven // *JEADV*. – 2017. – Vol.31, № 11. – P. 1876-1883.
182. Horimukai, K. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis / K. Horimukai, K. Morita, M. Narita, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol.134, №4. – P. 824-830.
183. Horne, R. Compliance, adherence and concordance: implications for asthma treatment / R. Horne // *Chest*. – 2006. – Vol. 130, – № 1. – P. 65-72.
184. Hotze, M. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines / M. Hotze, H. Baurecht, E. Rodríguez // *Allergy*. – 2014. – Vol.69, №1. – P. 132-135.
185. Irvine, A. D. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases / A. D. Irvine, W. H. I. McLean, D. Y. M. Leung // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol.365, № 14. – P. 1315-1327.
186. Jariwala, S. P. The role of thymic stromal lymphopoietin in the immunopathogenesis of atopic dermatitis / S. P. Jariwala, E. Abrams, A. Benson // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2011. – Vol.41, № 11. – P. 1515-1520.
187. Jerajani, H. R. Comparative assessment of the efficacy and safety of sertaconazole (2%) cream versus terbinafine (1%) cream versus luliconazole (1%) cream in patients with dermatophytoses: a pilot study / H. R. Jerajani, C. Janaki, S. Kumar, M. Phiske // *Indian J Dermatol.* – 2013. – Vol.58, №1. – P. 34-38.
188. Jureidini, J. Combination pharmacotherapy for psychiatric disorders in children and adolescents: prevalence, efficacy, risks and research needs / J. Jureidini, A. Tonkin, E. Jureidini // *Pediatric Drugs*. – 2013. – Vol.15, № 5. – P. 377-391.
189. Jyrkkä, J. Polypharmacy Status as an Indicator of Mortality in an Elderly Population / J. Jyrkkä, H. Enlund, M. J. Korhonen, R. Sulkava // *Drugs & Aging*. – 2009. – Vol.26, № 12. – P. 1039-1048.

190. Kabashima, K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity / K. Kabashima // *Journal of Dermatological Science*. – 2013. – Vol.70, № 1. – P. 3-11.
191. Kelly, W. Guidelines for submitting adverse event reports for publication / W. N. Kelly, I. Simera, D. Moher, J. Hoey // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2007. – Vol.16, № 5. – P. 581-587.
192. Kendall, A. C. Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity / A. C. Kendall, A. Nicolaou // *Progress in Lipid Research*. – 2013. – Vol.52, № 1. – P. 141-164.
193. Kim, B. E. Epidermal barrier in atopic dermatitis / B. E. Kim, D. Y. Leung // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2012. – Vol.4, № 1. – P. 12-16.
194. Kita, H. Eosinophils: multifunctional and distinctive properties / H. Kita // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2013. – Vol.161, Suppl. 2. – P. 3-9.
195. Korting, H. C. Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: a multicentre, randomized vehicle-controlled trial / H. C. Korting, C. Schöllmann, W. Cholcha, et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. – Vol.24, №10. – P. 1176-1182.
196. Kreider, A. R. Growth in the concurrent use of antipsychotics with other psychotropic medications in Medicaid-enrolled children / A. R. Kreider, M. Matone, C. Bellonci, C. Feudtner // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 2014. – Vol.53, № 9. – P. 960-970.
197. Kubo, A. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases / A. Kubo, K. Nagao, M. Amagai // *The Journal of clinical investigation*. – 2012. – Vol.122, № 2. – P. 440-447.
198. Liu, F. T. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis / F. T Liu., H. Goodarzi, H. Y Chen // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2013. – Vol.41, № 3. – P. 298-310.

199. Lombardi, T. P. Promotion of a Safe Medication Environment: Focus on the Elderly and Residents of Long-term Care Facilities / T. P. Lombardi, J. D. Kennicutt // *Medscape Pharmacists*. – 2001. – Vol.2, № 1. – P. 23-38.
200. Lucas, R. Vitamin D signaling in a mouse allergic sensitization model / R. Lucas, J. Mihaly, J. Gericke, D. Torocsik, R. Rühl // *Int J VitamNutr Res*. – 2020, Vol.90, №5-6. – P. 385-388.
201. Magro, L. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions / L. Magro, U. Moretti, R. Leone // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2012. – Vol.11, № 1. – P. 83-94.
202. Mallol, J. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis / J. Mallol, J. Crane, E. von Mutius, J. Odhiambo // *Allergologia et Immunopathologia*. – 2013. – Vol.41, № 2. – P. 73-85.
203. Margolis, D. J. The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort / D. J. Margolis, A. J. Apter, J. Gupta, O. Hoffstad // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – Vol.130, № 4. – P. 912-917.
204. Martin, H. *Aquaphilusdolomiae* extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4+ T cell activation / H. Martin, E. Laborel-Préneron, F. Fraysse et al. // *Pharm Biol*. – 2016. – Vol.54, №11. – P. 2782-2785.
205. McAleer, M. A. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease / M. A. McAleer, A. D.Irvine // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – Vol.131, № 2. – P. 280-291.
206. Miller, D. W. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial / D. W. Miller, S. B. Koch, B. A. Yentzer, et al. // *J. Drugs Dermatol*. – 2011. – Vol.10, №5. – P. 531-537.

207. Molokhia, M. Current and future perspectives on the management of polypharmacy / M. Molokhia, A. Majeed // *BMC Family Practice*. – 2017. – Vol.18, № 1. – P. 70.
208. Morden, N. E. Pediatric polypharmacy: time to lock the medicine cabinet? / N. E. Morden, D. Goodman // *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. – 2012. – Vol.166, № 1. – P. 91-92.
209. Multimorbidity: clinical assessment and management: NICE guideline [Electronic resource]. – 2016. – Mode of access: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56/resources/multimorbidity-clinical-assessment-and-management-pdf-1837516654789>.
210. Muraro, A. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis. PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / A. Muraro, R. F. Lemanske, P. W. Hellings et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol.137, №5. – P. 1347-1358.
211. Nadif, R. The role of eosinophils and basophils in allergic diseases considering genetic findings / R. Nadif // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – Vol.13, № 5. – P. 507-513.
212. Nguyen, J. K. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents / J. K. Nguyen, M. M. Fouts, S. E. Kotabe, E. Lo // *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. – 2006. – Vol.4, № 1. – P. 36-41.
213. Ober, C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective / C. Ober, T. C. Yao // *Immunological Reviews*. – 2011. – Vol.242, № 1. – P. 10-30.
214. Odhiambo, J. A. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three / J. A. Odhiambo // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – Vol.124, № 6. – P. 1251-1258.

215. Orfali, R. L. Atopic dermatitis in adults: clinical and epidemiological considerations / R. L. Orfali // *Revista da Associação Médica Brasileira*. – 2013. – Vol.59, № 3. – P. 270-275.
216. Osawa, R. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders / R. Osawa, M. Akiyama, H. Shimizu // *Allergology international*. – 2011. – Vol.60, № 1. – P. 1-9.
217. Paternoster, L. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis / L. Paternoster, M. Standl, C. M. Chen, A. Ramasamy // *Nature Genetics*. – 2012. – Vol.44, № 2. – P. 187-192.
218. Payne, R. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population / R. Payne, A. J. Avery, M. Duerden, C. L. Saunders // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2014. – Vol.70, № 5. – P. 575-581.
219. Peroni, D. G. Food allergy: the perspectives of prevention using vitamin D / D. G. Peroni, A. L. Boner // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2013. – Vol.13, №3. – P. 287-292.
220. Picardi, A. Suicide risk in skin disorders / A. Picardi, I. Lega, E. Tarolla // *Clinics in Dermatology*. – 2013. – Vol.31, № 1. – P. 47-56.
221. Rahman, M. F. Topical Tacrolimus versus hydrocortisone on atopic dermatitis in paediatric patients: a randomized controlled trial / M. F. Rahman, A. K. Nandi, S. Kabir, M. Kamal, M. S. Basher, L. A. Banu // *Mymensingh Med J*. – 2015. – Vol.24, №3. – P. 457-463.
222. Rahman, S. The pathology and immunology of atopic dermatitis / S. Rahman, M. Collins, C. M. Williams, H. L. Ma // *Inflammation and Allergy-Drug Targets*. – 2011. – Vol.10, № 6. – P. 486-496.
223. Rajka, G. Essential aspects of atopic dermatitis. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, – 1989.
224. Rawlings, A. V. Moisturizer technology versus clinical performance / A.V. Rawlings, D. A. Canestrari, B. Dobkowski // *Dermatol. Ther*. – 2004. – Vol.17, №1. – P. 49-56.

225. Reda, A. M. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas / A. M. Reda, A. Elgendi, A. I. Ebraheem, M. S. Aldraibi, M. S. Qari, M. M. R. Abdulghani, T. Luger // *J Dermatolog Treat.* – 2019. – Vol.30, №4. – P. 366-373.
226. Ring, J. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II / J. Ring, A. Alomar, T. Bieber, M. Deleuran // *JEADV.* – 2012. – Vol.26, № 9. – P. 1176-1193.
227. Ring, J. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I / J. Ring, A. Alomar, T. Bieber, M. Deleuran // *JEADV.* – 2012. – Vol.26, №9. – P. 1045-1060.
228. Rodriguez-Monguio, R. Assessing the economic impact of adverse drug effects / R. Rodriguez-Monguio, M. J. Otero, J. Rovira // *Pharmacoeconomics.* – 2003. – Vol.21, № 9. – P. 623-650.
229. Roekevich, E. Efficacy and safety of systemic treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systemic review / E. Roekevich, P. I. Spuls, D. Kuester et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol.133, №2. – P. 429-438.
230. Samrao, A. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults / A. Samrao, T. M. Berry, R. Goreshi, E. L. Simpson // *Arch Dermatol.* – 2012. – Vol.148, №8. – P. 890-897.
231. Schario, M. Children with dry skin and atopic predisposition: daily use of emollients in a participant-blinded, randomized, prospective trial / M. Schario, L. Lünemann, A. Stroux // *Skin Pharmacol. Physiol.* – 2014. – Vol.27, №4. – P. 208.
232. Scheinmann, P. Allergic march in children, from rhinitis to asthma: management, indication of immunotherapy / P. Scheinmann, T. N. Pham, C. Karila // *Archives de Pediatrie: organe officiel de la Societefrancaise de pediatrie.* – 2012. – Vol.19, № 3. – P. 330-334.
233. Schlievert, P. M. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, and its relevance to

- atopic dermatitis / P. M. Schlievert, K. L. Strandberg, Y. C. Lin // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2010. – Vol.125, № 1. – P. 39-49.
234. Sepiashvili, R. I. Spectrum and prevalence of allergic diseases in the Commonwealth of Independent States (CIS) Countries / R. I. Sepiashvili, T. A. Slavyanskaya // *International Journal Immunorehabilitation*. – 2011. – Vol.13, № 2. – P. 123-126.
235. Shih, M. Y. Influence of cetirizine and levocetirizine on two cytokines secretion in human airway epithelial cells / M. Y. Shih, J. Y. Hsu, Y. S. Weng, L. S. Fu // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2008. – Vol.29, № 5. – P. 480-485.
236. Sidbury, R. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents / R. Sidbury, D. M. Davis, D. E. Cohen et al. // *J Am Acad Dermatol*. – 2014. – Vol.71, №2. – P. 327-349.
237. Silverberg, N. B. Inside out or outside in: does atopic dermatitis disrupt barrier function or does disruption of barrier function trigger atopic dermatitis? / N. B. Silverberg, J. I. Silverberg // *Cutis*. – 2015. – Vol.96, № 6. – P. 359-361.
238. Simpson, E. L. Current issues in atopic comorbidities and preventing the atopic march / E. L. Simpson, L. F. Eichenfield, C. N. Ellis // *Seminars Cutaneous Medicine and Surgery*. – 2012. – Vol. 31, Suppl. 3. – P. 6-9.
239. Simpson, E. L. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention / E. L. Simpson, J. R. Chalmers, J. M. Hanifin, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2014. – Vol.134, №4. – P. 818-823.
240. Simpson, E. L. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis / E. L. Simpson, T. Bieber, E. Guttman-Yassky // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol.375, №24. – P. 2335-2348.
241. Simpson, S. H. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality / S. H. Simpson, D. T. Eurich, S. R. Majumdar, R. S. Padwal // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333, № 7557. – P. 15-18.
242. Slavyanskaya, T. A. Spectrum and features of the course of allergic diseases in the CIS countries «Allergy, Asthma & Immunology: from genes to clinical

- application» / T. A. Slavyanskaya // Ed. Revaz Sepiashvili. – MEDIMOND International Proceedings, – 2011. – P. 33-36.
243. Snast, I. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2018. – Vol. 19. – P. 145-165.
244. Snast, I. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? asystematic review and meta-analysis / I. Snast, O. Reiter, E. Hodak et al. // *Am J Clin Dermatol*. – 2018. – Vol.19, №2. – P. 145-165.
245. Spencer, D. Psychotropic medication use and polypharmacy in children with autism spectrum disorders / D. Spencer, J. Marshall, B. Post, M. Kulakodlu // *Pediatrics*. – 2013. – Vol.132, № 5. – P. 833-840.
246. Spergel, J. M. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children / J. M. Spergel // *Immunology and AllergyClinics*. – 2010. – Vol.30, № 3. – P. 269-280.
247. Tamari, M. Genome-wide association studies of allergic diseases / M. Tamari, S. Tanaka., T. Hirota // *Allergology international*. – 2013. – Vol.62, № 1. – P. 21-28.
248. Tan, W. P. A randomized double-blind controlled trial to compare a triclosan-containing emollient with vehicle for the treatment of atopic dermatitis / W. P. Tan, S. Suresh, H. L. Tey, et al. // *Clin. Exp. Dermatol*. – 2010. – Vol.35, №4. – P. 109-112.
249. Thaçi, D. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2) / D. Thaçi, E. Simpson, M. Deleuran // *J Dermatol Sci*. – 2019. – Vol.94, №2. – P. 266-275.
250. Thestrup-Pedersen, K. Treatment principles of atopic dermatitis / K. Thestrup-Pedersen // *JEADV*. – 2002. – Vol.16, № 1. – P. 1-9.
251. Tiihonen, J. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia / J. Tiihonen, J. T. Suokas, J. M. Suvisaari // *Archives of general Psychiatry*. – 2012. – Vol.69, № 5. – P. 476-483.

252. Toteja, N. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy in children and adolescents receiving antipsychotic treatment / N. Toteja, J. A. Gallego, E. Saito, T. Gerhard // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol.17, № 7. – P. 1095-1105.
253. Touvier, M. Determinants of Vitamin D Status in Caucasian Adults: Influence of Sun Exposure, Dietary Intake, Sociodemographic, Lifestyle, Anthropometric, and Genetic Factors / M. Touvier, M. Deschasaux, M. Montourcy, A. Sutton, N. Charnaux // *J Invest Dermatol*. – 2014. - Vol.135, №2. – P. 378- 388.
254. Wal van der, M. H. L. Adherence in heart failure in the elderly: problem and possible solutions / M. H. L. van der Wal, T. Jaarsma // *International Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol.125, № 2. – P. 203-208.
255. Wang, F. P. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis / F. P. Wang, X. J. Tang, C. Q. Wei // *J Dermatol Sci*. – 2018. – Vol.90, №2. – P. 90-198.
256. Weise, C. Increased Vitamin D Signalling Markers in the Skin of Atopic Dermatitis Patients / C. Weise, M. Worm, R. Rühl // *JOJ Dermatol &Cosmet*. – 2020. – Vol.3, №4. – P. 54-56.
257. Weisse, K. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study / K. Weisse, S. Winkler, F. Hirche, G. Herberth, D. Hinz, et al // *Allergy*. – 2013. – Vol.68, №2. – P. 220-228.
258. Weisshaar, E. Pruritus as a leading symptom: clinical characteristics and quality of life in German and Ugandan patients / E. Weisshaar, C. Apfelbacher, G. Jäger // *British Journal of Dermatology*. – 2006. – Vol.155, № 5. – P. 957-964.
259. Williams, H. C. Epidemiology of human atopic dermatitis – seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance / H. C. Williams // *Veterinary Dermatology*. – 2013. – Vol.24, № 1. – P. 3-9.
260. Williams, H. C. What's new in atopic eczema? An analysis of the clinical significance of systematic reviews on atopic eczema published in 2006 and 2007 / H. C. Williams, D. J. C. Grindlay // *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology*. – 2008. – Vol.33, №6. – P. 685-688.

261. Wohlrab, J. Niacinamide - mechanisms of action and its topical use in dermatology / J. Wohlrab, D. Kreft // *Skin Pharmacology and Physiology*. – 2014. – Vol.27, №6. – P. 311-315.
262. Wolf, R. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. / R. Wolf, D. Wolf // *Clinics in Dermatology*. – 2012. – Vol.30, № 3. – P. 329-334.
263. Wollenberg, A. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II [Electronic resource] / A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber // *JEADV*. – 2018. – Vol.32, №6. – Mode of access: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.14888>.
264. Yamanaka, K. The role of cytokines/chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis / K. Yamanaka, H. Mizutani // *Pathogenesis and Management of Atopic Dermatitis*. – Karger Publishers, – 2011. – Vol. 41. – P. 80-92.
265. Yao, T. C. Probiotics for allergic diseases: Realities and myths. / T. C. Yao, C. J. Chang, Y. H. Hsu, J. L. Huang // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2010. – Vol.21,№ 6. – P. 900-919.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Индивидуальная регистрационная карта больного «Оценка приверженности к терапии больных АтД»

1. Ф.И.О. больного _____
2. Пол: м, ж
3. Возраст (полных лет): _____
4. В каком возрасте впервые поставлен диагноз: до года, от 1 года до 3 лет, от 3 до 7 лет, от 7 до 15 лет, от 15 до 18 лет
5. Давность заболевания (вписать): _____
6. Кем впервые поставлен диагноз: педиатром, дерматологом, аллергологом, врачом военкомата, другим специалистом
7. Характер течения заболевания: манифестация впервые, рецидивирующее, непрерывное течение
8. Указать степень тяжести по шкале SCORAD (баллы): _____
9. Степень тяжести: легкая (до 20 баллов), средняя (от 20 до 40 баллов), тяжелая (более 40 баллов), эритродермия Хилла (более 70 баллов).
10. Основные критерии:
 - зуд
 - типичная морфология и локализации высыпаний
 - лихенификация кожи (указать топику процесса)
 - атопия в анамнезе или отягощенный наследственный анамнез по атопическим заболеваниям у родственников (вписать) _____
 - начало заболевания в раннем детском возрасте
11. Дополнительные критерии:
 - сезонность обострений (ухудшение в холодное время года и улучшение летом),
 - обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (аллергены, раздражители, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д.),
 - повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови
 - эозинофилия в периферической крови
 - гиперлинеарность ладоней подошв (усиление кожного рисунка)
 - фолликулярный гиперкератоз («роговые» папулы на боковых поверхностях плеч, предплечий, локтей)
 - зуд при повышенном потоотделении
 - сухость кожи (ксероз)
 - белый дермографизм
 - склонность к кожным инфекциям
 - локализация кожного процесса на кистях и стопах
 - экзема сосков
 - рецидивирующие конъюнктивиты, юношеская катаракта (симптом Андогского)
 - гиперпигментация кожи периорбитальной области
 - складки на передней поверхности шеи
 - симптом Dennie–Morgan (дополнительная складка нижнего века)
 - хейлит.

12. Характеристика процесса: ограниченный (до 5% кожного покрова), распространенный (от 5 до 15%), диффузный (более 15%), убрать эритродермия Хилла (70 % и более)
13. Наличие «атопического марша»: бронхиальная астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит.
14. В каком возрасте впервые зарегистрирован «атопический марш»:
15. Наличие вторичной пиодермии: да, нет.
16. Наличие проявлений поверхностного кандидоза кожи: стоматит, глоссит, заеды, баланопостит, вульвовагинит, перианальный кандидоз, кандидоз крупных и мелких (вокруг пупка, за ушными раковинами) складок, кандидозные онихия или паронихия.
17. Наличие проявлений Малассезиоза: сухая себорея на волосистой части головы, белые пятна в области спины, груди и плечевого пояса, напоминающие простой белый лишай, фолликулит (зудящие папулы той же локализации)
18. Сопутствующая соматическая патология:
 - лор-органы (вписать диагнозы):
 - органы пищеварения (вписать диагнозы):
 - желчевыделительная система (вписать диагнозы):
 - прочие заболевания (вписать диагнозы):
19. Лабораторные критерии диагностики АтД:
 - общий IgE (определяли, повышен или в норме)
 - специфические IgE к *Malassezia*
 - эозинофилия в крови
 - эозинофильный катионный протеин
 - Phadiotop
 - суперантиген стафилококка

ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ

Инструкция: ответ «да» означает 0 баллов, ответ «нет» – 1 балл.

Интерпретация: 4 балла – привержены; 3 балла – недостаточно привержены, находятся в группе риска по развитию неприверженности; 2 балла и менее – не привержены.

20. Вы когда-нибудь забывали принять препараты? Да, нет
21. Бываете ли Вы иногда невнимательны к часам приема лекарственного средства? Да, нет
22. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? Да, нет
23. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарственного средства, не пропускаете ли Вы следующий прием? Да, нет.
24. Понятны ли Вам рекомендации врача? Да, нет, не всегда.
25. Покупая лекарства в аптеке, к чьему совету Вы прислушиваетесь: врача, фармацевта, близких/знакомых, сам решаю, что купить, а что нет.
26. Важна ли для Вас стоимость рекомендованных врачом лекарств? Да, нет, не всегда, покупаю более дешевый препарат
27. Покупая лекарство, какому Вы отдадите предпочтение? Оригинальный, дженерик, не имеет значения, не разбираюсь в этом.
28. Что для Вас важно наиболее важно относительно лекарственного препарата? Качественный, эффективный, безопасный, не задумываюсь об этом, препарат отечественный, препарат зарубежный, затрудняюсь ответить.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Индивидуальная регистрационная карта (ИРК) для ретроспективного анализа амбулаторных карт больных атопическим дерматитом (данные за последние 2 года)

1. Ф.И.О. больного _____
2. В каком лечебном учреждении получает лечение: 1 – поликлиника, 2 – КВД, 3 – частный центр, 4 – прочие (вписать _____)
3. Контингент: 1 – дети, 2 – беременные, 3 – кормящие женщины, 4 – пожилые люди.
4. Пол: 1 – м, 2 – ж
5. Возраст (полных лет): _____
6. Социальный статус: 1 – неорганизованные дети, 2 – посещают садик, 3 – школьники, 4 – студенты, 5 – работает, 4 – не работает, 5 – пенсионер, 6 – прочее (вписать) _____
7. Цель визита (за 2 года, можно обвести несколько пунктов): 1 – для постановки диагноза и назначения лечения, 2 – коррекция терапии в связи с торпидностью процесса, 4 – обострение заболевания после ремиссии, 4 – постановка на диспансерный учет по месту жительства (для лиц призывного и приписного возраста), 5 – представление заключения от смежных специалистов, 6 – диспансеризация, 7 – представление выписки из стационара, прочее (вписать) _____
8. В каком возрасте впервые поставлен диагноз: 1 – до 6 мес., 2 – от 6 мес. до года, 3 – от 1 года до 3 лет, 4 – от 3 до 7 лет, 5 – позднее (вписать возраст) _____
9. Давность заболевания (вписать): _____
10. Кем поставлен диагноз впервые: 1 – педиатром, 2 – дерматологом, 3 – аллергологом, 4 – врачом военкомата, 5 – др. специалистом (вписать) _____
11. Характер течения заболевания: первая манифестация, рецидивирующее, непрерывное. Если рецидивирующее течение, то число рецидивов в год _____ или длительность межрецидивного периода: _____
12. Причины обострения заболевания (обвести, можно несколько пунктов): 1 – пищевые аллергены, 2 – пыльца растений, 3 – химические вещества, 4 – клещи домашней пыли, 5 – инфекционные аллергены (дрожжеподобные грибы, плесень и др. _____), 6 – стрессы, 7 – прочие (вписать) _____
13. Сезонность: 1 – зима, 2 – весна, 3 – лето, 4 – осень, 5 – внесезонное течение.
14. Наследственная предрасположенность: 1 – да, 0 – нет. Если да, то кто из родственников болен (вписать): _____
15. Развернутый диагноз: *возрастной период*: 1 – младенческий (до 2 лет), 2 – детский (от 2 до 12 лет), 3 – подростковый (от 12 до 18 лет), 3 – взрослый (старше 18 лет); *стадия течения*: 1 – обострение, 2 – неполная ремиссия, 3 – стойкая ремиссия; *клиническая форма*: 1 – экссудативная, 2 – эритематозно-сквамозная, 3 – с умеренной лихенификацией, 4 – с выраженной лихенификацией, 5 – пруригинозная.
16. Указание на индекс SCORAD: 1 – да, величина _____, 0 – нет
17. Оценка тяжести процесса по индексу SCORAD: 1 – легкая (до 20 баллов), 2 – средняя (от 20 до 40 баллов), 3 – тяжелая (более 40 баллов). 4 – эритродермия Хилла.
18. Клинические диагностические критерии:
 - а) основные (обвести, можно несколько): 1 – зуд, 2 – типичные высыпания, 3 – экзематозные высыпания на лице и в области разгибательных поверхностей конечностей, 4 – лихенификация и экскориации в области локтевых, подколенных, лучезапястных сгибов и на шее, 5 – рецидивирующее течение, 6 – наследственная предрасположенность, 7 – начало заболевания в раннем детском возрасте.
 - б) дополнительные (обвести, можно несколько): 1 – сезонность обострений (указать время года), 2 – обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (аллергены, раздражители, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д.), 3 – повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови, 4 – эозинофилия в периферической крови, 5 – гиперлинеарность ладоней («складчатые») и подошв, 6 – фолликулярный

гиперкератоз («роговые» папулы), 6 – зуд при повышенном потоотделении, 7 – сухость кожи, 8 – белый дермографизм, 9 – склонность к кожным инфекциям, 10 – поражение кистей и стоп, 11 – экзема сосков, 12 – конъюнктивиты, 14 – гиперпигментация кожи периорбитальной области, 13 – складки на передней поверхности шеи, 15 – симптом Dennie–Morgan (дополнительная складка нижнего века), 16 – хейлит, 17 – заеды.

19. Локализация высыпаний (обвести, можно несколько): 1 – лицо, шея, 2 – локтевые сгибы, 3 – подколенные ямки, 4 – кисти, 5 – (прочее вписать).
20. Характеристика процесса: 1 – ограниченный (до 5% кожного покрова), 2 – распространенный (от 5 до 15%), 3 – диффузный (более 15%), 4 – эритродермия Хилла.
21. Лабораторные диагностические критерии: 1 – общий IgE (повышен, в норме), 2 – кожные аллергические пробы (указать выявленный аллерген), 3 – посев отделяемого зева и носа на флору, 4 – кал на дисбактериоз, 5 – др. исследования (вписать) _____
22. Специфическая иммунодиагностика: 1 – Phadiatop, 2 – IgE к Malessezia, 3 – ЭСР, 4 – суперантигены стафилококка, 5 – др. (вписать): _____
23. Наличие «атопического марша»: 1 – бронхиальная астма, 2 – аллергический ринит, 3 – аллергический конъюнктивит.
24. В каком возрасте впервые зарегистрирован «атопический марш»: _____
25. Осложнения атопического дерматита: _____
26. Сопутствующая соматическая патология (вписать): _____
27. Наличие лабораторных критериев подтверждения диагноза смежного специалиста: _____
28. Лекарственные препараты, назначенные смежными специалистами: _____
29. Системная терапия атопического дерматита (данные за 2 года):

Препарат (МНН или ТН)	Доза	Кратность	Длительн. курса	Время приема

Комментарии врача:

30. Наружная терапия атопического дерматита:

Препарат (МНН или ТН)	Лекарственная форма	Кратность	Длительн. курса	Время нанесения

Дата: _____

Подпись врача: _____

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Индивидуальная карта для проспективного анализа рациональной фармакотерапии АтД дерматита у детей в клинической амбулаторной практике

1. Ф.И.О. больного: _____
2. Телефон: _____ электронная почта: _____
3. Возраст (число лет) _____ Возрастная группа: 1 – 7-11; 2 – 12- 14, 3 т – 15 – 17 лет.
4. Кем впервые поставлен диагноз: 1 – педиатром, 2 – дерматологом, 3 – аллергологом, 4 – врачом военкомата, 5 – др. специалистом (вписать): _____
5. Цель визита: 1 – коррекция терапии в связи с ее неэффективностью, 2 – обострение заболевания, 3 – обострение заболевания, 4 – получение направления к смежному специалисту, 5 – прочее _____
6. Давность заболевания (вписать) _____
7. Наследственная предрасположенность: 1 – да, 0 – нет. Если да, то кто из родственников болен (вписать): _____
8. Интенсивность зуда: 1 – слабый, 2 – умеренный, 3 – сильный, 4 – биопсирующий
9. Стадия заболевания: 1 – обострение, 2 – неполная ремиссия.
10. Характер течения заболевания: 1 – рецидивирующее (число рецидивов в год ____), 2 – непрерывное.
11. Локализации высыпаний (подчеркнуть): лицо, шея, подколенные ямки, локтевые сгибы, тыл кистей, плечи, предплечья, голени, бедра, ягодицы, живот, спина.
12. Распространенность процесса: 1 – ограниченный, 2 – распространенный.
13. Сухость кожных покровов: 0 – отсутствует, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – выраженная.
14. Дермографизм: 1 – стойкий белый, 2 – розовый, 3 – уртикарный.
15. Клиническая форма: 1 – эритематосквамозная, 2 – эритематосквамозная с лихенификацией, 3 – лихеноидная.
16. Степень тяжести по шкале SCORAD(баллы): _____
17. Наличие «атопического марша»: 1 – бронхиальная астма, 2 – аллергический ринит, 3 – аллергический конъюнктивит, 4 – поллиноз
18. Наличие вторичной пиодермии, как осложнения АтД: 0 – нет, 1 – да, нозологическая форма: _____
19. Наличие кандидоза кожи и/или слизистых оболочек: 0 – нет, 1 – да, нозологическая форма кандидоза: _____
20. Число сопутствующих заболеваний: _____
Нозологические формы сопутствующих заболеваний: _____
- Сколько из них подтверждено смежными специалистами: _____
21. Системные лекарственные средства, назначаемые в последние два года по поводу сопутствующей патологии: _____
22. Системные лекарственные средства, назначенные в последние 2 года по поводу АтД: _____
23. Топические лекарственные средства, назначаемые в последние два года: _____
24. Результаты лабораторных исследований:

	Имелись при	Выполнены для
--	-------------	---------------

Метод	первичном обращении	коррекции терапии
Общий IgE (норма до 15 лет не более 50 МЕ/мл, старше 15 лет 100 МЕ/мл)		
Специфическ. IgE к <i>Malassezia</i> (норма < 0,35 kU/L)		
Стафилококковый энтеротоксин А – IgE (умеренная реактивность, 0,7-3,4 МЕ/мл)		
IgM к <i>Candida</i> (отрицательный, положительный)		
IgG к <i>Candida</i> (отрицательный, положительный)		
Кал на дисбактериоз		
Посев отделяемого зева на флору		

25. Окончательный диагноз (развернутый): _____

26. Сопутствующие заболевания в стадии обострения или неполной ремиссии: _____

27. Рекомендованные системные лекарственные средства: _____

28. Рекомендованные топические лекарственные средства: _____

29. Нуждался ли в коррекции терапии: нет, да. Если да, то какое лечение назначено: _____

Оценка эффективности терапии

Показатели	До лечения	Через 2 нед.	Через 1 мес.	Через 2 мес.
Динамика ¹				
Интенсивность зуда ²				
Степень тяжести по шкале SCORAD(баллы)				

1 – 0 – без эффекта, 1 – улучшение, 2 – значительное улучшение, 3 – полное разрешение высыпаний

2 – 1 – слабый, 2 – умеренный, 3 – сильный, 4 – биопсирующий

Наличие обострений за период наблюдения: 0 – нет, 1 – да, причина обострения: _____

Число рецидивов в год: _____

Трансформация непрерывного течения в рецидивирующее: 0 – нет, 1 – да

Комментарии: _____

Подпись врача: _____