

«УТВЕРЖДАЮ»

Исполняющий обязанности проректора  
по лечебной работе  
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России  
д.м.н., профессор

И.А. Переслегина

« 5 »

июля

2022 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Нижний Новгород) на диссертационную работу Ващенко Маргариты Сергеевны «Рациональный подход к фармакотерапии атопического дерматита у детей в амбулаторной практике с учетом течения заболевания и предшествующей терапии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 кожные и венерические болезни. Совет ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

#### Актуальность темы выполненной работы

Актуальность научного исследования несомненна. Атопический дерматит (АтД) – распространенная дерматологическая патологии, имеющая междисциплинарное значение. По данным ВОЗ и Всемирной организации по аллергии (WAO) АтД занимает 4-е место среди социально значимой медицинской патологии. К врачам общего профиля обращается до 30% больных АтД. Проблемы, связанные с этим заболеванием, часто обсуждаются на научных форумах различного уровня (конференции, съезды, конгрессы и т.п.). Практически всегда затрагивается вопрос о динамике заболеваемости АтД различных контингентов населения, акцентируется внимание на особенностях течения дерматоза у больных различных возрастных групп с акцентом на детский контингент, дается оценка эффективности различных методов терапии, качества жизни и т.п.

Национальной трагедией является снижение числа практически здоровых детей, возрастающее число подростков с хронической патологией, в том числе приводящей к инвалидности. АтД у детей является лидирующим дерматозом и у большинства пациентов спонтанно разрешается по мере взросления. В последние годы наметилась тенденция увеличения заболеваемости АтД подростков 15-17 лет и

даже лиц более старшей возрастной группы. Важно отметить, что качество оказания медицинской помощи детям отражается на Вооруженных силах РФ. Здоровье военнослужащих напрямую зависит от здоровья призывного контингента. Ежегодно по состоянию здоровья годными для службы в Российской армии в соответствии с Постановлением правительства РФ № 123 от 25.02.2003 считаются только 20% 18-летних подростков. Считают, что подростки в связи с их социальной значимостью РФ требуют особого внимания как со стороны гражданской, так и военной медицины.

Определение АтД свидетельствует, что это мультифакториальное воспаление кожи, причиной которого могут быть трофоаллергены, пыльца растений, химические вещества, поллютанты, инфекционные агенты, стресс и др. Клинические фармакологи отмечают, что причиной длительной персистенции заболеваний может быть нерациональная фармакотерапия, что трактуется как серьёзная медицинская, социальная и экономическая проблема. Нецелевое назначение лекарственных средств считается одним из экзогенных факторов, влияющих на хронизацию и персистенцию заболеваний.

Это определило цель настоящего исследования – разработать тактику рационального подхода к фармакотерапии АтД у детей в амбулаторной практике с учетом течения заболевания, существующих рекомендаций и недостатков предшествующей терапии.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Ващенко Маргариты Сергеевны выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывно образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств». В основу работы положены Приказы МЗ РФ № 203н от 10.05.2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» и №381н от 07.06.2019 г. «Требования к организации проведения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности».

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна исследования касается практически всех разделов работы,

большая часть из которых выполнена впервые.

Сравнительный анализ ИПР и ИПЗ АтД детей с их перерасчетом на год жизни и определение показателя диспансеризации позволили впервые показать значимость подростков 15-17 лет в эпидемиологии заболевания.

Ретроспективный анализ данных амбулаторных карт детей 3-х возрастных групп (7-11, 12-14 и 15-17 лет) с использованием корреляционного анализа позволил впервые установить более тяжелое течение АтД у подростков 15-17 лет и акцентировать внимание врачей на причинах, отягощающих течение заболевания.

Впервые проведен анализ соответствия фармакотерапии АтД в амбулаторной практике ФКР РОДВК и инструкциям по медицинскому применению лекарственных средств с учетом особенностей течения заболевания. Выявлены нарушения при использовании антигистаминных препаратов 2 поколения (АГП-2П), топических глюкокортикостероидов (ТГКС), топических ингибиторов кальциневрина (ТИКН). Число случаев нерационального применения лекарственных средств было максимальным у подростков 15-17 лет и нередко служило предиктором возникновения кандидоза, как медикаментозного осложнения АтД, особенно в старшей возрастной группе (33,3%).

Многофакторный анализ приверженности к терапии позволил впервые показать снижение значения комплаенса по мере взросления детей; при формировании более тяжелого кожного процесса, непрерывного течения заболевания, при увеличении числа сопутствующих заболеваний.

На основе стратегии, базирующейся на многовариантном анализе причин неэффективности предшествующей терапии АтД, впервые разработана тактика рационального подхода к фармакотерапии заболевания у детей 7-17 лет и дана оценка ее эффективности.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Значимость данного исследования для науки неоспорима. Использование полученных результатов на практике – залог успешной организации лечебно-профилактических мероприятий при АтД у детей. На необходимость привлечения смежных специалистов к ведению данного контингента пациентов указывает увеличение числа больных с непрерывным течением АтД при росте числа сопутствующих заболеваний, их обострение на протяжении двух лет более чем у половины детей, в том числе по 2-3 раза в год у каждого четвертого пациента.

Показано, что нерациональная фармакотерапия является важной причиной персистенции АтД у подростков 15-17 лет. Использование АГП-2П с отсутствием показаний для лечения кожной аллергии приводит к частому формированию среднетяжелого течения АтД. 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 пиодермии, являющейся осложнением дерматоза, являются одной из причин рецидивирующего течения АтД. Кандидоз кожи, как медикаментозное осложнение терапии, возникал более чем у половины детей при использовании двухкомпонентных ТГКС с антибиотиками при отсутствии пиодермии, особенно в сочетании с системными антибактериальными препаратами. Акцент на более частое использование методов лабораторной диагностики для определения спектра инфекционных аллергенов при АтД – важное условие для объективизации назначения комбинированных ТГКС. Разработанные стратегия и тактики рационального подхода к фармакотерапии АтД у детей с легкой и среднетяжелой степенью заболевания – важный инструмент для повышения эффективности лечения и приверженности больных к лечению.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в выполнении всех этапов научного исследования. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, сформулированы цели и задачи, научная новизна и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Установлен личный контакт с клиническими базами. Для унификации исследования подготовлены авторские варианты трех индивидуальных регистрационных карт. Написаны статьи, тезисы, пособия для врачей, подготовлены презентации для научных конференций. Автором сформированы базы данных по ретроспективному и проспективному анализу результатов обследования и лечения больных АтД, проведена их статистическая обработка и научный анализ.

### **Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации**

Результаты научного исследования, базирующиеся на стратегии и тактике рационального подхода к фармакотерапии, имеют важное значение для клинической практики, а их реализация – основа совершенствования лечения АтД у детей. Успех

терапии базируется на учете индивидуальных особенностей течения дерматоза у каждого конкретного пациента; детальном анализе причин неэффективности предшествующей терапии заболевания; исключении стереотипов в выборе одних и тех же лекарственных средств из года в год; приоритетах в выборе препаратов, отличающихся высоким уровнем безопасности и многонаправленным механизмом действия на патологический процесс в коже; строгом учете рекомендаций в инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств; использовании современных методов обследования и привлечении смежных специалистов, особенно при частых рецидивах заболевания и формировании непрерывного процесса. Для внедрения разработанных автором стратегии и тактики рационально подхода к фармакотерапии АтД изданы 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). Информация для пациентов «Как правильно применять ТГКС при АтД» с QR-кодом размещена на сайте интернета. Основные положения диссертации целесообразно использовать в учебном процессе кафедр кожных и венерических болезней и педиатрии, в также освещать на научных форумах различного уровня.

### **Печатные работы**

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.

### **Содержание диссертации, ее завершенность**

Достоверность и обоснованность результатов диссертационной работы базируется на продуманном дизайне исследования, достаточном фактическом

материале и качественной статистической обработке материала. На первом этапе исследования автором проведен анализ данных официальной статистики с использованием интенсивных показателей распространенности (ИПР) и заболеваемости (ИПЗ) АтД за 2009-2010 гг. и 2015-2016 гг. в 8 Федеральных округах РФ и гг. Москва и Санкт-Петербург населения России в целом, детей до 14 лет и подростков 15-17 лет. Определены возрастные контингенты риска. Специальная формула применена для расчета показателя диспансеризации.

Анализ особенностей течения АтД у детей, практика использования врачами методов лабораторной диагностики и лекарственных средств для лечения дерматоза проведены на втором этапе исследования. Детально продуман подход для регистрации данных амбулаторных карт. Для этого разработан авторский вариант индивидуальной регистрационной карты (ИРК). Проведен анализ соответствия препаратов, назначаемых врачами для лечения АтД у детей в амбулаторной клинической практике, данным Государственного реестра лекарственных средств; показаниям в инструкциях по медицинскому применению препаратов; требованиям по их использованию в Федеральных клинических рекомендациях РОДВК (2016). Для оценки приверженности больных АтД к терапии разработан авторский вариант ИРК Google forms, АтД», которую разместили в интернете для заполнения врачами, участвующими в кафедральной НИР «АТОПИК».

Третий этап исследования был посвящен оценке эффективности разработанного рационального подхода к фармакотерапии, основанной на стратегии устранения выявленных недостатков при ретроспективном анализе. Использован авторский вариант ИРК.

Диссертационная работа построена по классической схеме, стилистически выверена, отличается логичностью и последовательностью изложения. 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. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне.

Во «Введении» автором приведены научные данные, подтверждающие актуальность проблемы рационального подхода к фармакотерапии АтД у детей;

сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту, личное участие автора и т.п.

В главе 1 «Обзор литературы» автор анализирует эпидемиологические аспекты АД в России и за рубежом. Дает характеристику этиопатогенетических механизмов заболевания, влияющих на выбор тактики его лечения. Освещает современные подходы к фармакотерапии. Анализирует мнение специалистов, занимающихся проблемой приверженности к терапии.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» приводится характеристика использованных автором методов исследования, контингента пациентов при анализе данных ретроспективного и проспективного материала работы. Разделение детей с учетом возраста проведено в соответствии с классификацией, принятой в педиатрии [Геппе Н.А. и соавт., 2008].

Приводится название клинических баз, где проводилось исследование: ГАУЗ МО «Подольский КВД»; клиника «Семейная» и кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИУВ ФГБОУ ВО МГУПП.

Статистическая обработка материала 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 ( $\chi^2$ ). Корреляционный анализ Spearman Rank Correlation (Sr) использовали для изучения связи переменных внутри групп. Гипотеза зависимости изучаемой пары переменных не отвергалась при значимости  $p < 0,05$ .

«Результаты собственных исследований» включают 5 глав. Особо следует отметить главу 3 «Соответствие фармакотерапии атопического дерматита у детей в амбулаторной практике ФКР РОДВК (2016) и инструкциям по медицинскому применению лекарственных средств», в 6 разделах которой дан детальный анализ практики использования врачами лекарственных препаратов различных фармакологических групп и детальный анализ из нецелевого применения. Каждый раздел достаточно информативен, хорошо иллюстрирован, имеет надежную статистическую базу и адекватное заключение.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, лаконичны и вытекают из результатов проведенного диссертационного исследования.

Результаты научных исследований 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).

Принципиальных замечаний по выполненной диссертации нет, можно лишь отметить отдельные стилистические недостатки, которые не носят принципиального характера.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.**

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации, и выполнен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Маргариты Сергеевны Ващенко на тему «Рациональный подход к фармакотерапии атопического дерматита у детей в амбулаторной практике с учетом течения заболевания и предшествующей терапии» можно сделать вывод, что она является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Татьяны Вениаминовны Соколовой. В диссертации содержится новое решение актуальной научной задачи, заключающейся в разработке тактики рационального подхода к фармакотерапии АД у детей в амбулаторной практике с учетом течения заболевания, существующих рекомендаций и недостатков предшествующей терапии. Диссертация по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объёму выполненных исследований соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый



Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а ее автор Маргарита Сергеевна Ващенко, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности – 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Настоящий отзыв подготовлен заведующей кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, доктором медицинских наук Иреной Леонидовной Шливко, обсужден, одобрен и утвержден на заседании кафедры кожных и венерических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 13 от «29» июня 2022 года.


Заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент  
(14.01.10 – кожные и венерические болезни)

 И. Л. Шливко

Подпись И.Л. Шливко заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
«ПИМУ» Минздрава России,  
доктор биологических наук



 Н.Н. Андреева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)

Минина и Пожарского пл., 10/1, г. Нижний Новгород, 603950, БОКС-470

тел.: (831) 422-12-50; факс: (831) 439-01-84

<http://pimunn.ru/>

e-mail: [rector@pimunn.ru](mailto:rector@pimunn.ru)