

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Елены Владиславовны Матушевой на диссертационную работу Ващенко Маргариты Сергеевны на тему «Рациональный подход к фармакотерапии атопического дерматита у детей в амбулаторной практике с учетом течения заболевания и предшествующей терапии», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационный совет ДСУ 208.001.09 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения России (Сеченовский Университет) по специальности 14.01.10 кожные и венерические болезни

Актуальность темы исследования

Тема диссертации, посвященная анализу фармакотерапии атопического дерматита (АтД) у детей в амбулаторной практике, имеет междисциплинарное значение для медицины в целом. За последние 40 лет отмечен рост заболеваемости АтД. Распространенность АтД у детей в России составляет 15,5%, в Европе – 16%, в США – 17%. Настораживает факт резкого увеличения числа больных АтД среди подростков и взрослых лиц. В Российской научно-практической программе «Атопический дерматит у детей» (2008) отмечено, что данные официальной статистики о распространенности АтД в стране занижены в 10-20 раз.

Используемые для лечения АтД лекарственные средства различных фармакологических групп являются значим экзогенным фактором, влияющим на течение дерматоза. При рационально подобранной терапии они улучшают состояние больного, повышают качество его жизни, а при нецелевом использовании – являются предиктором длительной персистенции заболевания. Несоответствие амбулаторно-поликлинической помощи больным АтД, влияющее на показатель заболеваемости, установлено в лечебных учреждениях Уральского, Сибирского и Дальневосточного ФО. Только 22% больных АтД при первичном обращении получали специализированную медицинскую помощь, в то время как 78% ограничивались лишь консультацией педиатра. Все чаще стали публиковаться статьи с акцентом на ошибки врачей в выборе тактики лечения АтД, базирующиеся на личном клиническом опыте.

В настоящее время во многих странах медицинская общественность стала акцентировать внимание на правильном использовании и целевом

назначении лекарственных средств при заболеваниях различного генеза. Это обусловлено тем, что ошибки фармакотерапии являются серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой. Для оценки эффективности лечения больных в нашей стране издан Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». В нем указано, что выбор тактики лечения с использованием стандартов и клинических рекомендаций проводится после установления окончательного клинического диагноза на основе адекватных методов диагностики. В 2019 году вступил в силу Приказ МЗ РФ от 07.06.2019 № 381н «Требования к организации проведения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности».

В последние годы клинические фармакологи стали уделять пристальное внимание коморбидности патологии различных органов и систем и лечению сочетанных заболеваний. При этом АтД не является исключением. Сочетанное использование лекарственных средств для лечения АтД и сопутствующей ему патологии приводит к полипрагмазии. Это требует от врача персонифицированный, а не ориентированный только на АтД подход к диагностике, лечению и профилактике. Значимую роль играет агрессивность рекламы, доступность лекарств в аптечной сети, что способствует нерациональной терапии. Делается акцент на недостаточное внимание со стороны организаторов здравоохранения и ученых к проблеме рациональной фармакотерапии.

В соответствии с вышеизложенным автором была сформулирована цель исследования: разработать тактику рационального подхода к фармакотерапии АтД у детей в амбулаторной практике с учетом течения заболевания и недостатков предшествующей терапии».

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, базируется на грамотном методологическом подходе к решению 5 поставленных задач исследования, последовательность реализации которых определила дизайн настоящего исследования. Достаточный объем фактического материала (анализ 251 амбулаторной карты и личное обследование, и лечение 65 больных), унификация полученных данных, качественная статистическая обработка позволили объективизировать результаты исследования.

Основой методологии диссертационной работы явились данные

отечественных и зарубежных авторов, отражающие эпидемиологические аспекты АтД, значение патогенетических механизмов в выборе тактики лечения, современные подходы к фармакотерапии заболевания, приверженность к лечению детей и подростков. Учитывалось современное состояние и степень разработанности каждого раздела. Для решения поставленных задач использованы аналитический, клинический, психологический вербально-коммуникативный методы, разработана форма он-лайн опроса (Google forms) для получения данных врачей с использованием интернета. Проведен анализ спектра лекарственных препаратов, разрешенных для лечения АтД в соответствии с данными Государственного реестра лекарственных средств РФ; рекомендованных в ФКР РОДВК (2016), в Клинических рекомендациях для педиатров, аллергологов и иммунологов (2016) и в Клинических рекомендациях по лечению АтД у взрослых и детей, одобренные МЗ 2020. Детально изучены инструкции по медицинскому использованию лекарственных средств и Приказы МЗ РФ, касающихся проблем фармакотерапии, контроля за целевым использованием лекарственных препаратов и т.п.

Это позволило сделать аргументированные выводы и практические рекомендации. Положения, выносимы на защиту, четко сформулированы, соответствуют цели и задачам исследования и отражают их результаты. Статистическая обработка результатов исследования с использованием корреляционного анализа легла в основу многофакторного анализа особенностей течения АтД у детей различных возрастных групп (7-11, 12-14 и 15-17 лет), оценки качества терапии, целевого использования базовых лекарственных препаратов для лечения АтД и приверженности к терапии.

Материал, представленный в диссертации, отличается оригинальностью, аргументированностью, убедительностью. Выводы и положения, выносимые на защиту, четко сформулированы, соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации имеют важное значение для клинической практики.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность и научная новизна проведенного автором исследования сомнений не вызывают. Следует отметить высокий уровень аргументации каждого раздела диссертации. Так для изучения эпидемиологической значимости АтД у детей проведен сравнительный анализ распространенности и заболеваемости АтД у детей (0-14) и подростков (15-17 лет) в РФ в целом, 9 ФО и гг. Москва и Санкт-Петербург (2009-2010 и 2015-2016). Перерасчет этих показателей на год жизни каждого контингента,

сопоставление коэффициентов диспансеризации (2015, 2016) свидетельствуют о лидировании подростков 15-17 лет в эпидемиологии АтД.

Впервые проведен многофакторный сравнительный анализ особенностей течения АтД у детей различных возрастных групп в соответствии с классификацией, принятой в педиатрии [Геппе Н.А. и соавт., 2008]: дети 7-11 лет, подростки 12-14 лет и 15-17 лет. Для каждой группы определены частоты степеней тяжести АтД (легкая и среднетяжелая); стадий (обострение, неполная ремиссия) и течения процесса (рецидивирующее, непрерывное); наличие «атопического марша», варианты его клинических манифестаций (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, поллиноз, бронхиальная астма); сопутствующих соматических заболеваний и влияние их на тяжесть основного заболевания. Впервые показано, что более тяжелое течение АтД в клинической практике имеют подростки 15-17 лет. Среди них зарегистрировано максимальное число больных с АтД, осложненным пиодермией (40,8%); сопутствующим кандидозом кожи и/или слизистых оболочек (33,7%); наличием первичной манифестации заболевания только в данной группе (8,2%); преобладанием числа сопутствующих заболеваний и редкое посещение дерматолога (за 2 года всего $1,74 \pm 0,8$, $p < 0,05$), частые обострения заболевания при воздействии различных инфекционных триггеров (54,1%).

Автором впервые изучена фармакотерапия АтД у детей в амбулаторной клинической практике, что позволило выявить несоответствие назначений, сделанных врачами, инструкциям по медицинскому использованию лекарственных средств, клиническим рекомендациям и определить приоритеты назначаемых препаратов. Установлены несоответствия инструкциям по медицинскому применению лекарственных средств при назначении антигистаминных препаратов 2 поколения (АГП-2П), топических глюкокортикостероидов (ТГКС), топических ингибиторов кальциневрина (ТИКН). Частота нецелевого использования АГП-2П (дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, рупатадин, биластин) коррелировала с возрастом детей и увеличивалась по мере их взросления от 48,6% (7-11 лет) до 69,1% (15-17 лет). При их использовании в сочетании АтД с «атопическим маршем» в 1,7 раза преобладала стадия обострения, а без него, наоборот, в 1,7 раза – стадия неполной ремиссии.

Выбор ТГКС в большинстве случаев был формальным и не отличался разнообразием. Во всех возрастных группах лидировали гидрокортизона 17-бутират, метилпреднизолона ацепонат и мометазона фууроат. При отсутствии пиодермии необоснованно назначались двухкомпонентные (27,7%) и трехкомпонентные ТГКС (58,4%) с антибиотиками, в том числе на фоне

системных антибактериальных препаратов (71,2% и 28,4%, соответственно). Такой подход преобладал у подростков 15-17 лет ($p < 0,05$) и, как следствие, кандидоз, как медикаментозное осложнение, возникал в этой группе в 2 раза чаще, чем у подростков 12-14 лет ($p < 0,05$). При повышенном титре IgE-антител к *Malassezia* spp. необоснованно назначались однокомпонентные ТГКС (26,1%) и двухкомпонентные ТГКС с антибиотиками (32,6%). ТИКН врачи рекомендовали редко (38,3%), лидировал пимекролимус (83,3%), а частота их использования необоснованно убывала по мере взросления детей: от 55,6% до 25,4%, особенно при среднетяжелой степени заболевания. При АтД, осложненном пиодермией, ТИКН назначали необоснованно часто подросткам 12-14 лет (42,9%) и 15-17 лет (46,7%).

Многофакторный анализ приверженности больных АтД к терапии позволил впервые установить зависимость величины комплаенса от гендерных характеристик и особенностей течения дерматоза. Показано что больные АтД имеют низкий уровень приверженности к терапии ($2,3 \pm 1,5$ балла) с высоким риском развития низкой комплаентности пациента. Значение комплаенса зависело от возраста больных ($\chi^2 = 20,09$ $p < 0,01$), степени тяжести заболевания ($\chi^2 = 20,09$, $p < 0,01$), течения дерматоза ($\chi^2 = 9,488$, $p < 0,05$); наличия сопутствующих заболеваний ($\chi^2 = 9,488$, $p < 0,05$) и их числа ($\chi^2 = 15,455$, $p < 0,01$).

Разработанная автором и внедренная в практику тактика рационального подхода к терапии АтД в клинической практике – краеугольный камень настоящего исследования. Она базируется на индивидуальных особенностях течения дерматоза; анализе результатов предшествующей терапии и ее эффективности; учете препаратов, применяемых для лечения сопутствующей патологии; своевременном использовании дополнительных методов обследования пациентов для выявления триггеров различного генеза; необходимости соблюдать показания в инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств и др. Такой подход к выбору тактики лечения дает возможность значительно повысить его эффективность.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Высокой оценки заслуживает значимость для науки и практики полученных автором результатов. Разработанная тактика совершенствования фармакотерапии АтД легкой и среднетяжелой степени у детей в амбулаторной практике с учетом течения заболевания, существующих рекомендаций и недостатков предшествующей терапии – объективный инструмент повышения эффективности терапии, который следует использовать в системе НМО.

Необходимость постоянно соблюдать тактику лечения АтД, отраженную в клинических рекомендациях, – основная причина стереотипности и единообразия терапии. Индивидуальный подход к лечению АтД при неэффективности предшествующей терапии сводится до минимума. Заболевание постоянно рецидивирует, нередко процесс становится перманентным, формируются тяжелые и осложненные формы АтД. У пациентов резко снижается приверженность к терапии, они реже посещают врача, занимаются самолечением, часто меняют специалистов.

Назначение АГП, ТГКС, ТИКН следует осуществлять не формально, а строго в соответствии с показаниями в инструкциях по их медицинскому применению. В качестве рекомендаций для устранения выявленных недостатков врачи в повседневной работе могут использовать, размещенные на сайте МГУПП <https://studfile.net/preview/12125862/>: руководство для врачей «АтД. Проблемы и их решение» (2020); учебные пособия для врачей «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 <https://drive.google.com/file/d/1jz-oYkGq4NAuq1RJYhJArEb4E-RGu3By/view>. На сервере «Дерматология в России» находятся доклады: «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/>.

Автором установлено, что при АтД, осложненном пиодермией, на фоне системных антибактериальных препаратов нецелесообразно использовать комбинированные ТГКС с антибиотиками. Препаратами выбора могут быть 2К-ТГКС (бетаметазона валерат + фузидовая кислота) или лекарственные средства на основе серебра, йода, к которым у возбудителей бактериальных инфекций резистентность не формируется. Это минимизирует развитие антибиотикорезистентности и предотвращает возникновение кандидоза, как осложнения медикаментозной терапии. При необходимости одновременного лечения АтД и кандидоза и малассезиоза следует учитывать топичку процесса, которая отличается при данных заболеваниях. На очаги АтД целесообразно использовать ТГКС, а кандидоза и малассезиоза – топические антимикотики. Особое внимание следует обратить на сопровождение антимикотиками антихеликобактерной терапии, длительное назначение которой больным АтД явилось причиной возникновения кандидоза кожи.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, списка литературных источников. Диссертация изложена на 176 страницах компьютерного текста. 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, апробация результатов работы, внедрение результатов исследования в практику, публикации по теме диссертации и т.п.

Глава «Обзор литературы» свидетельствует об умении автора анализировать и систематизировать данные литературных источников, группировать их в соответствии с выбранными разделами. Проведен тщательный анализ заболеваемости АтД различных возрастных групп в России и за рубежом. Обобщены данные, касающиеся патогенетических механизмов развития АтД. Представлены современные подходы к фармакотерапии. Систематизированы данные специалистов различного профиля, посвященные приверженности к терапии. Показано, что приверженность к терапии и комплаенс считаются клиническими синонимами.

В главе «Материалы и методы исследования» автор отмечает, что данное исследование является разделом НИР кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО МГУПП. Результаты ретроспективного исследования базируются на анализе 251 амбулаторной карты, а проспективного – на личном обследовании и лечении 65 пациентов. Для выполнения этих разделов исследования разработаны авторские варианты индивидуальных регистрационных карт. Используются современные методы исследования: аналитический, клинический, психологический вербально-коммуникативный метод, на основе авторского варианта Google forms «Оценка приверженности к лечению пациентов с АтД», которая была размещена в интернете для заполнения врачами, участвующими в НИР «АТОПИК». Оценка уровня приверженности пациентов к терапии проводилась с использованием Шкалы Мориски-Грина. 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 (χ^2). Корреляционный анализ Spearman Rank Correlation (Sr) использовали для изучения связи переменных внутри групп. Гипотеза зависимости изучаемой пары переменных не отвергалась при значимости $p < 0,05$.

Глава «Результаты собственных исследований» включает 5 самостоятельных разделов, соответствующих поставленным задачам. Каждый раздел достаточно информативен, хорошо иллюстрирован, имеет надежную статистическую базу и адекватное заключение.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, четко сформулированы и отражают результаты исследования. Материалы диссертации доложены и обсуждены на научных форумах различного уровня, внедрены в педагогический процесс кафедр, занимающихся обучением студентов и последипломным образованием врачей. Результаты диссертационного исследования отражены в 23 научных публикациях, из них 11 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ: статей – 4, тезисов – 7, в том числе 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных Scopus.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.10

Замечаний по всем разделам работы и к ее оформлению нет. Все главы диссертации стилистически выверены, отличаются логичностью и последовательностью изложения материала, наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне.

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 Ващенко Маргариты Сергеевны на тему «Рациональный подход к фармакотерапии atopического дерматита у детей в амбулаторной практике с учетом течения заболевания и предшествующей терапии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой,

в которой содержится новое решение актуальной научной задачи, заключающейся в разработке тактики рационального подхода к фармакотерапии атопического дерматита у детей в амбулаторной практике, в основу которой положены индивидуальные особенности течения дерматоза у каждого пациента, анализ причин неэффективности предшествующей терапии, выбор лекарственных средств, обладающих многонаправленным механизмом действия при строгом соблюдении инструкций по медицинскому применению препаратов. 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 Ващенко Маргарита Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности – 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии академии постдипломного образования «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства»

Е.В. Матушевская

Дата: « 5 » августа 2022 год

АДРЕС:

125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91

тел. 8 (495)491-90-20

e-mail: info@medprofedu.ru



**Подпись профессора Е.В. Матушевской
«ЗАВЕРЯЮ»**

Ученый секретарь Академии постдипломного образования

ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н., доцент

О.О. Курзанцева

Дата: « 5 » августа 2022 год