

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Ирины Владимировны Хамагановой на диссертационную работу Маргариты Сергеевны Ващенко «Рациональный подход к фармакотерапии атопического дерматита у детей в амбулаторной практике с учетом течения заболевания и предшествующей терапии», представленную к защите в диссертационный совет ДСУ 208.001.09 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни

### Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы атопического дерматита (АтД) несомненна не только для детского контингента, но и для представителей более старших возрастных групп. Кроме того, АтД – значимая междисциплинарная проблема здравоохранения. Лечение этого заболевания занимаются дерматологи, педиатры, аллергологи, иммунологи и другие врачи смежных специальностей. Данная проблема актуальна и для Вооруженных сил РФ. 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. В 2005-2006 гг. распространенность АтД у подростков 15-17 лет в РФ была в 3 раза, а заболеваемость – в 2 раза выше, чем у детей. Не случайно, что от службы в армии освобождается много юношей приписного возраста.

Выбор тактики лечения АтД базируется на знании особенностей патогенеза данного заболевания. Реализация иммуногенетических механизмов отличается у каждого больного, т.к. зависит от воздействия многочисленных факторов окружающей среды, среди которых медикаментозная терапия играет значимую роль. Не случайно в литературе все чаще появляются публикации, анализирующие ошибки врачей в выборе тактики лечения АтД, базирующиеся на систематизации данных литературы и личном клиническом опыте. Медицинская общественность разных стран стала уделять внимание рациональной фармакотерапии, цель которой – использование лекарственных (ЛС) строго с учетом показаний в каждой конкретной ситуации. Сделан акцент на то, что ошибки фармакотерапии

являются серьёзной медицинской, социальной и экономической проблемой. Клинические фармакологи систематизировали основные проблемы, связанные с применением ЛС: отсутствие показаний в инструкции для их назначения; неправильная доза и кратность назначения; неблагоприятные побочные реакции; отсутствие эффекта; злоупотребление лекарствами; несоблюдение больными схем лечения и др. Значимую роль играет также агрессивность рекламы, доступность лекарственных средств в аптечной сети, что способствует нерациональной терапии, а также недостаточное внимание со стороны организаторов здравоохранения и ученых к данной проблеме. Коморбидность патологии у детей требует от врача осуществлять персонифицированный, а не ориентированный только на АД подход к диагностике, лечению и профилактике.

Это определило цель исследования, поставленную в диссертационной работе – разработать тактику рационального подхода к фармакотерапии АД у детей в амбулаторной практике с учетом течения заболевания и недостатков предшествующей терапии.

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

Научные положения, представленные автором в диссертации, имеют высокую степень обоснованности. Работа проводилась поэтапно. Материал, изложенный в пяти главах диссертации, соответствует цели исследования, поставленным задачам и отличается высокой степенью аргументации данных в каждой из них. Достаточный объем клинического материала, современные методы обследования, использование авторских вариантов индивидуальных регистрационных карт при проведении ретроспективного и проспективного анализов позволило унифицировать данные и провести качественную статистическую обработку материала с использованием критерия Пирсона ( $\chi^2$ ) и корреляционного анализа Spearman Rank Correlation. Такой подход дал возможность провести многофакторный анализ особенностей течения АД у детей различных возрастных групп (7-11, 12-14 и 15-17 лет) и приверженности их к терапии. Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, отличается оригинальностью, наглядностью, убедительностью. Выводы аргументированы, логично вытекают из представленного фактического материала. Положения, выносимые на защиту, четко сформулированы, соответствуют целям и задачам исследования и отражают их результаты. Практические рекомендации

обоснованы, конкретны и значимы не только для дерматологов, но и смежных специалистов.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность, научная новизна и практическая значимость работы несомненны. В диссертации приведен анализ 265 литературных источников (127 отечественных и 138 зарубежных авторов); материала из официальных документов: Статистические материалы МЗ РФ о заболеваемости и распространенности АтД, Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС), ФКР РОДВК и Клинические рекомендации педиатров, аллергологов, дерматологов, инструкции по медицинскому применению лекарственных средств, Приказы МЗ РФ о рациональном использовании лекарственных средств и контроль за качеством лечебных мероприятий в учреждениях здравоохранения). Диссертация базируется на данных ретроспективного анализа 251 амбулаторной карты больных АтД и результатах лечения в амбулаторных условиях 65 пациентов в соответствии с разработанными стратегией и тактикой рациональной фармакотерапии при легкой и среднетяжелой степенях заболевания. Оценка приверженности больных АтД к терапии проведена с использованием авторского варианта индивидуальной регистрационной карты «Google forms, АтД». В ее заполнении приняли участие врачи, участвующие в кафедральной НИР «АТОПИК». Для этого она была размещена на сайте интернета. Используются современные методы исследования и проведена качественная статистическая обработка материала.

Автором впервые показано, что в современных условиях в России подростки 15-17 лет играют ведущую роль в эпидемиологии АтД. Интенсивные показатели распространенности АтД при перерасчете на продолжительность возрастного периода у подростков в 3,2 (2015) и 3,3 (2016) раза выше, чем у детей, а интенсивные показатели заболеваемости – в 2,2 (2015) и 2,3 (2016), соответственно. А показатель диспансеризации детей с впервые установленным диагнозом в 8 ФО значительно ниже у подростков 15-17 лет по сравнению с детьми до 14 лет (42,7-55,9% против 50,7%-80,9%).

Впервые изучены особенности течения АтД в амбулаторной клинической практике с учетом гендерных характеристик и 15 клинических критериев. Выявлено более тяжелое течение АтД у подростков 15-17 лет. Для них характерны частые обострения заболевания при воздействии различных инфекционных триггеров (54,1%); максимальная коморбидность сопутствующей патологии; преобладание АтД, осложненного пиодермией и (40,8%) и поверхностным кандидозом кожи и слизистых оболочек.

Особо актуальны разделы, посвященные фармакотерапии АтД в клинической амбулаторно практике. Показано влияние на выбор терапии коморбидности патологии различных органов и систем. Выявлены серьезные недостатки при использовании антигистаминных препаратов 2 поколения (АГП-2П), топических глюкокортикостероидов (ТГКС), топических ингибиторов кальциневрина (ТИКН).

Впервые анализ фармакотерапии АтД у детей позволил выявить несоответствие назначений, сделанных врачами, инструкциям по медицинскому использованию лекарственных средств, клиническим рекомендациям и определить приоритеты в их выборе. Выбор препаратов не отличался разнообразием и не зависел от особенностей течения дерматоза (степени его тяжести, наличия «атопического марша», осложнений и т.п.). Показано, что частота использования топических препаратов отличалась: ТГКС (100% больных, в среднем  $2,5 \pm 1,1$  препарата), эмоленты (100%,  $1,5 \pm 0,7$ ), ТИКН (38,3%,  $0,4 \pm 0,08$ ), активированный пиритион цинка (13,7%,  $0,13 \pm 0,01$ ), но лидировали препараты других фармакологических групп (18 ТН, назначались всем больным, в среднем  $2,7 \pm 1,4$ ).

Определены приоритеты топических препаратов каждой группы. Выявленные несоответствия данных амбулаторных карт ГРЛС РФ и ФКР РОДВ (2016) должны быть учтены при и актуализации последних. При лечении АтД, сопровождающегося «атопическим маршем» врачи должны рекомендовать пациентам АГП, в показаниях у которых имеются аллергические поражения кожи, слизистых оболочек носа и глаз (цетиризин, левоцитеризин, лоратадин). Требуется решения вопрос о возрастных несоответствиях применения ТГКС на основе бетаметазона дипропионата в инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств различных фирм производителей (с 6 мес., с года, с 2 лет. Необоснованное использование комбинированных ТГКС при отсутствии клинических и лабораторных данных, подтверждающих наличие у пациента бактериальной и микотической инфекции, приводит к формированию более тяжелого течения АтД, кандидоза кожи и слизистых оболочек, как осложнения медикаментозной терапии.

Впервые на основе стратегии, базирующейся на многовариантном анализе причин неэффективности предшествующей терапии АтД, разработана тактика рационального подхода к фармакотерапии заболевания у детей 7-17, в основу которой положены индивидуальные особенности течения дерматоза, необходимость соблюдения основных пунктов ФКР РОДВК и инструкций по медицинскому применению лекарственных средств. Ее реализация в клинической практике с учетом индивидуальных

особенностей течения АтД легкой и среднетяжелой степени позволила повысить эффективность лечения. Диспансерное наблюдение (8 мес.–1 год) показало, что число пациентов с обострениями за год уменьшилось в 7,9 раза (7,2% против 84,6%), а у большинства больных с непрерывным течением дерматоза зарегистрировано полное разрешение кожных высыпаний.

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

Работа имеет большое научное и практическое значение. Требование постоянно осуществлять выбор лекарственных препаратов, включенных в клинические рекомендации приводит к стереотипности и единообразия терапии, особенно при хронических дерматозах. До минимума сводится индивидуальный подход к лечению АтД при неэффективности предшествующей терапии. Это является предпосылкой частых рецидивов, формированию более тяжелых форм. В связи с этим, нередко, больные и/или их родственники принимают решения лечиться не по месту жительства, а в частных клиниках, медицинских центрах, НИИ и т.п.

Актуальны для совершенствования оказания помощи больным АтД приведенные в диссертации высказывания врачей, обучающихся на кафедре на циклах усовершенствования в системе НМО. При анализе раздела «Атопический дерматит» в ФКР РОДВК (2016) дерматологи сделали акцент на необходимость внесения в них ряда дополнений. Шкалу SCORAD в клинической амбулаторной практике врач не может использовать из-за лимита времени, отведенного на прием больного (12-15 мин.). Специалисты Американской академии дерматологии считают, что в рутинной клинической практике ее применение нецелесообразно, так как она разрабатывалась для проведения научных исследований. В ФКР РОДВ (2016) указано, что важным условием при лечении АтД «является санация очагов хронической инфекции, нормализация деятельности желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей». Однако нет ответа на вопросы: «Кто этим должен заниматься – дерматолог или врач смежной специальности?». Если это приоритет дерматолога, то какие лекарственные средства он может использовать? Учитывая, что специалисты, занимающиеся лечением больных АтД, работают в учреждениях здравоохранения различного типа, в утвержденных клинических рекомендациях должно быть их адресное предназначение с учетом специальности врача (педиатр, дерматовенеролог, иммунолог, аллерголог); уровня подготовки врачей (без категории, с 1,2, высшей категорией, кандидат наук, доктор наук); места профессиональной деятельности (амбулаторный прием, консультативный прием, стационар,

специализированный прием); структурного подразделения служб (поликлиника, кожно-венерологический диспансер, медицинский центр, кафедра, специализированная клиника, научно-исследовательский институт и т.п.). Возможности врача в выборе тактики лечения больных АтД нередко ограничены перечнем конкретных лекарственных средств, которые он может использовать. Например, в действующем Приказе Минздрава России от 09.11.2012 N 770н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при atopическом дерматите" (Зарегистрировано в Минюсте России 21.01.2013 N 26629) для лечения АтД на первичном приеме можно применять только антигистаминные препараты (лоратадин, хлоропирамин), препараты кальция, угля, тиосульфат натрия, клотримазол, декспантенол, деготь березовый, нафталанскую нефть. А из многочисленных ТГКС только гидрокортизон, гидрокортизон + окситетрациклин, гидрокортизон + фузидовая кислота, бетаметазон, гидрокортизон + неомицин + натамицин; бетаметазон + гентамицин + клотримазол. Возникает вопрос о возможности применять на практике знания, полученные на циклах усовершенствования врачей, научных форумах различного уровня (конференции, съезды, конгрессы и др.), в системе НМО. Врачи отметили, что клинические рекомендации, стандарты и протоколы не дают возможность внедрять их в практику.

Нерациональная фармакотерапия – одна из причин персистенции АтД у подростков 15-17 лет. Применение методов лабораторной верификации инфекционных аллергенов дает возможность объективизировать назначение комбинированных топических глюкокортикостероидов. Реализация стратегии и тактики рационального подхода к фармакотерапии АтД у детей с легкой и среднетяжелой степенью – краеугольный камень повышения эффективности лечения. Это подтверждено автором в проспективном исследовании, которое характеризуется 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.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация М.С. Ващенко построена традиционно. Материал изложен 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.

**Во введении** автор четко аргументирует актуальность проведения исследования, формулирует его цель и задачи. Последовательность изложения задач указывает на конструктивность представлений автора в изучаемой проблеме. Сформулированы научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности исследования, личный вклад автора, апробация результатов работы, внедрение результатов исследования в практику, публикации по теме диссертации.

**Глава «Обзор литературы»** включает 4 раздела: «Эпидемиологические аспекты АтД в стране и за рубежом», «Значение этиопатогенетических механизмов в выборе тактики лечения АтД», «Современные подходы к фармакотерапии АтД», «Приверженность к терапии детей и подростков с АтД». Она свидетельствует об умении автора анализировать и синтезировать материал.

**В главе «Материалы и методы исследования»** дается детальная характеристика методов исследования, контингента больных, задействованного в ретроспективном и проспективном исследования, описание методов статистической обработки материала.

**Глава «Результаты собственных исследований»** включает 5 разделов, соответствующих задачам исследования. Данные ретроспективного анализа посвященные «Соответствию фармакотерапии АтД у детей в амбулаторной клинической практике ФКР РОДВК (2016) и инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов» сконцентрированы в третьем разделе. Здесь детально проанализированы спектр и частота лекарственных средств, включенных в ФКР РОДВК (2016); соответствие выбора АГП, ТГКС, ТИКН, эмоленов для лечения АтД у детей нормативным документам; целесообразность использования системных антибиотиков для лечения АтД у детей в клинической амбулаторной практике. Раздел 4 посвящен приверженности к терапии детей и подростков с АтД, а 5 – рациональному подходу к терапии АтД.

Выводов и практические рекомендации четко сформулированы и соответствуют задачам исследования. Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе и внедрены в практику учебных и лечебных учреждений. Они достаточно полно отражены в периодических изданиях, среди которых 11 в научных журналах, рекомендованных ВАК

Минобрнауки РФ (статей – 4, тезисов – 7), в том числе 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных Scopus. Изданы руководство для врачей «Атопический дерматит. Проблемы и их решение» (2020); 2 учебных пособия для врачей «ТГКС в педиатрической практике» (2019), «Рациональная фармакотерапия АтД у детей в клинической амбулаторной практике» (2021). На сайте интернета для пациентов с АтД размещена информация «Как правильно применять ТГКС при АтД» с QR-кодом.

Результаты научного исследования постоянно доводились до сведения врачей. Для этих целей использовались различные методы. Современное состояние проблемы АтД с анализом выявленных недостатков отражено в тестах и ситуационных задачах, используемых в системе НМО. На сайте МГУПП размещены 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.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.10

Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку диссертации, нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа Ващенко Маргариты Сергеевны на тему «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 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 АтД 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) утвержденным 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 (14.01.10 – кожные и венерические болезни), профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

И.В. Хамаганова И.В. Хамаганова

Дата: 05.08.2022 г.

**Подпись профессора И.В. Хамагановой «ЗАВЕРЯЮ»**

**Должность, дата, печать**

**Адрес:**

117997, г. Москва, ул. Островитянова дом 1.

Телефон: 8 (495) 998-44-81

Email: [superbirina@yandex.ru](mailto:superbirina@yandex.ru)



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации