

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств»

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Соколова Татьяна Вениаминовна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Саверская Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

Хамаганова Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра кожных болезней и косметологии, профессор кафедры

Матушевская Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» сентября 2022 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 119034, г. Москва, Zubovskiy b-p, 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru)

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022 года

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.09

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность 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 [Fleming, P., 2018; Lucas, R. Et al, 2020]. Рост заболеваемости АтД среди детей [Балаболкин И.И. и соавт., 2017; Соколова Т.В. и соавт., 2019; Ревякина В.А. и соавт., 2019; Mallola J. et al. 2013; Snast I. Et al., 2018 и др.]; его преобладание в структуре кожной патологии (до 74%) [Кунгуров Н.В. и соавт., 2013]; увеличение числа больных подростками (15-17 лет) и взрослых лиц [Панкратова Е.В., 2010; Кохан М.М. и соавт., 2016 и др.] указывают на необходимость изучения причин данного явления.

Тактика лечения АтД базируется на ключевых аспектах патогенеза заболевания и индивидуальных особенностях его течения [Смирнова Г.И., Манкуте Г.Р., 2015; Балаболкин И.И. и соавт., 2017; Мурашкин Н.Н. и соавт., 2018; Ревякина В.А. и соавт., 2019; de Bruin-Weller et al., 2018; Thaçi, D., et al, 2019 и др.]. Учитывается сочетание иммуногенетических и средовых факторов [Смолкин Ю.С. и соавт., 2016; Gao, L., 2007]. Среди последних значима адекватность выбранных лекарственных средств (ЛС), как критерий квалифицированной медицинской помощи пациенту [Кениксфест Ю.В., 2011; Кунгуров Н.В., 2011]. Однако, исследований, посвященные анализу недостатков в выборе тактики лечения АтД, недостаточно [Суворова К.Н., Варданян К.Л., 2005; Смолкин Ю.С. и соавт., 2016; Eigenmann P.A., 2012 и др.], и они не касаются соответствия назначений врачей утвержденным клиническим рекомендациям и инструкциям по медицинскому применению препаратов. Имеющиеся нарушения в выборе тактики лечения больных являются серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой [Лепяхин В.К. и соавт., 2008; Lombardi T.P., 2001].

В настоящее время МЗ РФ стало акцентировать внимание на целевом назначении ЛС в клинической практике. Коморбидность соматической патологии требует от врача осуществлять персонализированный, а не ориентированный только на основное заболевание подход к диагностике, лечению и профилактике [Верткин В.Л., Скотников А.С., 2013; Ширинский В.С, Ширинский И.В., 2014; Кейт Надаль Гинард, 2012 и др.]. 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 [Морозов Д.А., 2021] и основа для разработки стратегии по ее улучшению [Попов А.В., Штундер О.Ю., 2011].

Степень разработанности темы диссертации. Принято считать, что основным контингентом риска при АтД являются дети. Анализ интенсивных показателей распространённости 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, отягощающих 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.

Положения, 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.

Степень достоверности и апробация результатов

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. Использованы современные методы исследования, проведен адекватный статистический анализ результатов.

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).

Внедрение в практику. Результаты научных исследований автора используются в учебном процессе кафедр кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО МГУПП; ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ; дерматовенерологии УО «Витебский государственный медицинский университет» МЗ Белоруссии; «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Внедрены в лечебную практику ГАУЗ МО «Подольский кожно-венерологический диспансер»;

Центрального военного клинического госпиталя им. акад. А.А. Вишневского; «YUSystem» (Москва, Владивосток, Сочи).

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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют 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).

Структура и объем работы. 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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО МГУПП рамках кафедральной НИР «АТОПИК» в период с 2017 по 2021 гг. Клинические базы: ГАУЗ Московской области Подольский ГКВД и Клиника «Семейная» (г. Подольск).

Методы исследования. Сравнение данных официальной статистики о распространенности и заболеваемости АтД всего населения РФ, детей (0-14 лет) и подростков (15-17 лет) проведено по 8 ФО России, гг. Москва и Санкт-Петербург, взятых пошагово [Статистические материалы МЗ РФ за 2009-2010 гг. и 2015-2016 гг.]. ИПР и ИПЗ представлен на 100 тыс. населения. Расчет показателя диспансеризации (ПД) больных АтД осуществлен при сопоставлении ИПЗ и ИПР АтД в 2015 и 2016 гг. ПД вычислялся по формуле в %:

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

Аналитический метод использован для изучения соответствия ЛС, назначаемых врачами для лечения АтД у детей в амбулаторной клинической практике, ГРЛС, ФКР РОДВК (2016) и

инструкциям по медицинскому применению препаратов.

Психологический вербально-коммуникативный метод применен для оценки приверженности больных АтД к терапии. Разработан авторский вариант ИРК Google forms «Оценка приверженности к лечению пациентов с АтД». Ее разместили в интернете для заполнения врачами, участвующими в НИР «АТОПИК».

Оценка уровня приверженности пациентов к терапии проводилась с использованием Шкалы Мориски-Грина [Morisky D.E. et al., 1986].

Ретроспективный анализ данных амбулаторных карт больных АтД. Разработан авторский вариант ИРК. В ней регистрировались особенности течения АтД (за 2 года); методы обследования больных и фармакотерапия заболевания.

Проспективный метод применен для оценки эффективности разработанного рационального подхода к фармакотерапии, основанной на устранении выявленных недостатков при ретроспективном анализе. Использован авторский вариант ИРК.

Материалы исследования

Изучены архивные данные 274 амбулаторных карт пациентов с АтД, обратившихся на прием в 2017-2019 гг. Детей в возрасте до 7 лет было всего 12, больных с тяжелой степенью АтД – 11, они исключены из исследования. Ретроспективный анализ базируется на данных из 251 амбулаторной карты пациентов в возрасте от 7 до 18 лет. Разделение детей с учетом возраста проведено в соответствии с классификацией, принятой в педиатрии [Геппе Н.А. и соавт., 2008]: дети 7-11 лет (72 / 28,7%); подростки 12-14 лет (81 / 32,3%) и 15-17 лет (98/39%). 139 (55,4%) амбулаторных карт получено в регистратуре ГАУЗ МО «Подольский КВД»; 65 (25,9%) – в клинике «Семейная» и 47 (18,7%) – при обращении на кафедру. Оценка эффективности рациональной фармакотерапии проведена у 65 пациентов: дети 19 (29,2%); подростки 12-14 лет – 24 (36,9%) и 15-17 лет – 22 (33,9%). Приверженность к терапии до лечения изучена у 131 пациента с АтД в возрасте от 7 до 18 лет по данным ИРК Google forms, заполненных 12 дерматологами. Анализ приверженности к терапии до и после разработки образовательных программ для больных и врачей проведен у 65 пациентов.

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 использовали для изучения связи переменных внутри групп. Гипотеза зависимости изучаемой пары переменных не отвергалась при значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ заболеваемости АтД детей и подростков. ИПР АтД у детей в 2015 и 2016 гг. был выше, чем в 2009 и 2010 гг. при значительном диапазоне его колебаний в ФО: от 573,2 (Северо-Кавказский ФО, 2009) до 3550,7 (Дальневосточный ФО, 2010). У подростков ИПР АтД был ниже, чем у детей, но также характеризовался значительным диапазоном колебаний: от 275,3 (Южный ФО, 2010) до 2191,8 (Северо-Западный ФО, 2016). В большинстве ФО ИПР АтД у детей был в 1,2-3,8 раза выше, чем у подростков. Но в Северо-Кавказском (2009, 2015, 2016) и Сибирском (2009 и 2010) ФО он был выше у подростков.

Значение ИПЗ АтД у детей также колебалось в широких пределах: от 305,7 (Северо-Кавказский ФО, 2016) до 2298,8 (Дальневосточный ФО, 2009). Максимальные ИПЗ зарегистрированы в Дальневосточном и Северо-Западном ФО, а минимальное – в Северо-Кавказском ФО. Значения ИПЗ АтД у подростков были ниже, чем у детей: от 248,2 (Южный ФО, 2015) до 700,5 (Северо-Западный ФО, 2016). Максимальные значения ИПЗ зарегистрированы в Северо-Западном, Приволжском, Сибирском и Уральском ФО, а минимальное – в Южном ФО.

ИПР и ИПЗ у детей от 0 до 14 лет охватывают численность контингента 14 возрастных групп, а подростков – от 15 до 17 лет, всего 3. По данным за 2016 г. ИПР АтД у детей составлял 1657,2, а у подростков – 1159,4. При расчете на год жизни у подростков он был в 3 раза выше, чем у детей – 386,5 против 118,4, соответственно. У детей ИПЗ был 836,7, у подростков – 409,1. При расчете на год жизни он составил 59,8 и 136,4, соответственно, что в 2,3 раза выше.

ПД у детей во всех ФО был в пределах 50%, т.е. ежегодно детей с АтД впервые регистрировалось столько же, сколько состояло на диспансерном учете. ПД подростков в большинстве регионов превышал 60%, но в некоторых ФО был меньше: 19,1% Дальневосточный ФО (19,1%) и СевероКавказский ФО (49,3%). В Южном ФО диспансерная группа подростков отсутствовала, все они зарегистрированы впервые. Преобладание ИПЗ и ИПР АтД у подростков по сравнению с детьми и высокое значение ПД в данной группе указывает на значимость данного контингента в эпидемиологии АтД.

Особенности течения АтД в амбулаторной практике изучены у детей 3-х возрастных групп: 7-11, 12-14, 15-17 лет. Среди подростков 12-14 лет в 1,8 раза преобладали девочки (65,4% против 34,6%), а среди подростков 15-17 лет – в 2,6 раза юноши (72,4% против 27,6%; $\chi^2=26,497$; $p<0,001$). Лидировали пациенты с первичной манифестацией заболевания в возрасте от года до 3 лет (63,7%) и с давностью заболевания 10 лет и более (58,2%). Подростки 15-17 лет посещали дерматолога реже ($1,74\pm 0,81$ раза за 2 года), чем дети 7-11 лет ($2,21\pm 0,85$) и подростки 12-14 лет ($2,06\pm 0,78$), ($KKS=0,245$; $p<0,05$). Экзогенный АтД имели 53% детей,

эндогенный – 47%. Заключение аллерголога с указанием причинно значимых аллергенов, выявленных методом кожных аллергических проб или определением специфических IgE-антител (АТ), были у 34,7% пациентов, у 65,3% детей их роль установлена анамнестически. Лидировали пищевые (68,9%) и инфекционные аллергены (44,6%), число последних нарастало по мере взросления детей от 31,9% (7-11 лет) до 54,1% (15-17 лет). Наследственная предрасположенность выявлена у 88,8% пациентов, чаще по 1 линии родства (87%), в 1,4 раза – по линии матери (50,7%, $p<0,05$).

Стадия обострения в 3 раза преобладала над стадией неполной ремиссии (74,9% против 25,1%, $p<0,05$); рецидивирующее течение в 7 раз над непрерывным (84,4% против 12,4%). Первичная манифестация в позднем возрасте зарегистрирована только у подростков 15-17 лет (8,2%) с преобладанием у юношей по сравнению с девушками (15,5% против 9,7%, $p<0,05$). Среднетяжелая степень (76,9%) АТД встречалась в 3,2 раза чаще, чем легкая (23,1%), их соотношение во всех возрастных группах составляло 3:1. Эритематосквамозная форма АТД в 2 раза преобладала над эритематосквамозной с умеренной лихенификацией (66,5% против 33,5%) при соотношении в группах 2:1. Распространенный процесс зарегистрирован в 41% случаев.

Атопический марш» был у 54,2% больных. В его структуре лидировали аллергический ринит + аллергический конъюнктивит (50,7%) и изолированный аллергический ринит (39,7%). Бронхиальная астма наблюдалась редко (9,6%), только в сочетании с аллергическим ринитом. Число пациентов с аллергическим ринитом коррелировало с полом больных ($KKS=0,133$; $p<0,05$): девочки/девушки в 1,5 раза преобладали над мальчиками/юношами (59,3% против 40,7%). Кроме того, при «атопическом марше» среднетяжелая степень АТД наблюдалась в 5,3 раза чаще, чем легкая (83,7% против 16,4%; $KKS=0,133$; $p<0,05$).

АТД, осложненный пиодермией, был у 78 (31%) больных, а частота регистрации коррелировала с возрастом детей ($KKS=0,157$; $p<0,05$), увеличиваясь по мере их взросления: 7-11 (19,4%), 12-14 (29,6%), 15-17 (40,8%) лет. Кандидоз кожи (КК) и/или слизистых оболочек (СО) имели 48 (19,1%) больных, 47 из которых подростки. У подростков 15-17 лет он наблюдался в 1,9 раза чаще, чем у подростков 12-14 лет (33,7% против 17,3%; $KKS=0,335$; $p<0,05$). В первой группе в 2,3 раза лидировали девочки (14,4% против 6,3%, $p<0,05$). В структуре кандидоза кожи преобладал многоочаговый процесс (72,9%): кандидоз крупных складок (ККС) в сочетании с хейлитом (43,7%), ККС в сочетании с хейлитом и глосситом (29,2%). Изолированный ККС (14,6%) и урогенитальный кандидоз (12,5%) были у единичных пациентов. Суммарно ККС имели 87,5% из 47 больных.

В структуре сопутствующих заболеваний лидировала патология ЖКТ (49,8%) и лор-органов (26,3%), часто при наличии 2-3 нозологических форм, в среднем $2,38\pm 0,82$ (без учета

аллергического ринита, поллиноза, бронхиальной астмы). Их число коррелировало с возрастом и полом. Сопутствующие заболевания преобладали у подростков 15-17 лет ($2,72 \pm 0,77$; $KKS=0,297$; $p<0,05$) и лидировали у юношей ($2,66 \pm 0,73$) по сравнению с девушками ($2,42 \pm 0,83$; $KKS=0,150$; $p<0,05$). Степени тяжести АтД зависела от числа сопутствующих заболеваний ($KKS=0,252$; $p<0,05$): при 3-х и более в 2 раза чаще наблюдалась среднетяжелая степень АтД (47,7% против 24,1%), а частота непрерывного течения возрастала по мере увеличения их числа: 6,7% (одно), 36,6% (2) и 56,7% (3 и более) ($KKS=0,150$; $p<0,05$). За 2 года хронические заболевания обострялись у 57% детей, в том числе у 27,3% по 2-3 раза.

Соответствие фармакотерапии АтД у детей ФКР РОДВК (2016) и инструкциям по медицинскому применению ЛС по данным ретроспективного анализа амбулаторных карт. Для лечения АтД легкой и среднетяжелой степени основными ЛС являлись АГП, ТГКС, ТИКН, эмоленты. Препараты с системным действием, рекомендованные ФКР РОДВК составляли всего 25,7%. В 2,9 раза чаще назначались ЛС для лечения сопутствующих заболеваний (74,3%), ($\chi^2=20,09$; $p<0,01$). Из 5 групп ЛС для системной терапии врачи назначали только 2 группы (АГП и антибиотики). Лидировали ЛС, не входящие в ФКР: сорбенты (100%), витамины (61,4%), препараты для коррекции дисбиоза (51,4%), ферменты (49,4%), мембраностабилизаторы (42,6%), десенсибилизирующие ЛС (39,8%), гастропротекторы (37,1%), ингибиторы протонного насоса (30,5%), иммуномодуляторы (24,7%).

Анализ спектра наружных ЛС, свидетельствует, что всем пациентам назначали ТГКС (100%, в среднем – $2,5 \pm 1,1$) и эмоленты (100%, $1,5 \pm 0,7$). Реже использовали ТИКН (38,2%, $0,4 \pm 0,1$), активированный пиритион цинка (13,7%, $0,13 \pm 0,01$), препараты нафталана, дегтя и др. (15,9%). Врачи практически не назначали топические АБП (4,4%) и антимикотики (3,2%).

АГП – основная группа ЛС для системной терапии среднетяжелого АтД [ФКР, 2016]. В ГРЛС зарегистрировано 8 МНН АГП-1П (дифенгидрамин, диметинден, хлоропирамин, прометазин, клемастин, хифенадин, мебгидролин, сехифенадин) и 8 МНН АГП-2П (цетиризин, левоцетиризин, лоратадин, дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, рупатадин, биластин). Показания для лечения АтД имеют все АГП-1П и только 3 АГП-2П (цетиризин, лоратадин, левоцетиризин). Остальные показаны только для лечения аллергического ринита и конъюнктивита. АГП-1П получали 94,5% детей, а АГП-2П – 83,5%. Два препарата за 2 года назначали 53,4% пациентам, а три – 46,6%, в среднем $2,48 \pm 0,51$. При легкой степени АтД, в нарушении ФКР, АГП назначали всем больным: АГП-1П (91,4%); АГП-2П (94,8%). Нарушения возрастных ограничений были редкими (2,6%) и касались только фексофенадина, рупатадина, биластина и сехифенадина.

АГП-2П, предназначенные для лечения АтД врачи назначали редко: цетиризин (36,8%),

левоцитеризин (35,4%), лоратадин (5,6%). АГП-2П, показанные только при клинических проявлениях «атопического марша» (дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, биластин, рупатадин), рекомендовали больным в 1,5 раза чаще при его отсутствии, чем при наличии (46,1% против 31,6%; $KKS=-0,738$; $p<0,05$). Анализ нецелевого использования АГП-2П свидетельствует, что при отсутствии аллергического ринита их назначали в 3 раза чаще, чем при его наличии (75% против 25%; $KKS=0,302$; $p<0,05$), а при отсутствии поллиноза – в 2,3 раза чаще (44% против 56%; $KKS=0,405$; $p<0,05$). Частота их нецелевого назначения значительно возрастала по мере взросления детей: 48,6% (7-11 лет); 60,9% (12-14), 69,1% (15-17) ($KKS=0,248$; $p<0,05$). Установлена взаимосвязь между частотой применения данной группы АГП-2П и стадией течения АтД ($KKS=0,138$; $p<0,05$). При их использовании у больных с «атопическим маршем» в 1,7 раза преобладала стадия обострения (60,6% против 34,9%), а без «атопического марша», наоборот, в 1,7 раза – стадия неполной ремиссии (65,1% против 39,4%).

ТГКС. 1К-ТГКС получали все дети с АтД (100%); 3К-ТГКС – 54,8%; 2К-ТГКС – 30,7%. Среди 1К-ТГКС лидировали гидрокортизона-17 бутират (52,6%), метилпреднизолона ацепонат (31,7%) и мометазона фуруат (31,1%); среди 2К-ТГКС – бетаметазона валерат + гентамицин (17,1%); 3К-ТГКС – гидрокортизона-17-бутират+натамицин+неомицин (36,3%); бетаметазона дипропионат + клотримазол + гентамицин (20,7%). Недостатки, выявленные при назначении ТГКС для лечения АтД у детей, условно ранжированы на несколько групп.

1. *Стереотипы при использовании одних и тех же ТГКС из года в год.* Врачи отдавали предпочтение только четырем ТГКС. Врачами не соблюдалась принятая в педиатрической практике последовательность при выборе ТГКС для лечения АтД у детей: I этап – негалогенизированные ТГКС, II – ТГКС, содержащие атомы хлора, III – ТГКС, содержащие атомы фтора [Короткий Н.Г., 2001]. Негалогенизированные ТГКС лидировали во всех возрастных группах – гидрокортизона-17-бутират: 7-11 лет (68,1%); 12-14 лет (74,1%); 15-17 лет (71,4%) ($p>0,05$). Метилпреднизолона ацепонат чаще рекомендовали детям 7-11 лет (50%), чем подросткам 12-14 лет (27,2%) и 15-17 лет (35,7%) ($\chi^2=32,082$; $p<0,01$). Хлорированный ТГКС мометазона фуруат получали 33,3% детей; 37,2% подростков 12-14 лет и 20,4% – 15-17 лет. Фторированный ТГКС бетаметазона дипропионат лидировал в возрастной группе 12-14 лет (32,1%), а подросткам 15-17-летнего возраста его рекомендовали в 1,8 раза реже (17,3%). Остальные ТГКС использовались крайне редко. Стереотипы при назначении ТГКС свидетельствуют об эмпирическом подходе к их выбору, что могло быть одной из причин недостаточной эффективности терапии, персистенции АтД, причиной редкого посещения дерматолога (за 2 года $1,7\pm 0,8$) в результате низкой приверженности к лечению.

2. *Использование комбинированных ТГКС при отсутствии показаний для их назначения.*

3К-ТГКС с антибиотиками чаще назначали при отсутствии пиодермии, чем при ее наличии (58,4% против 46,2%; KKS=-0,114; $p<0,05$), а 2К-ТГКС с антибиотиками, несколько чаще при пиодермии (37,2% против 27,7%; KKS=0,144; $p<0,05$). ТГКС с антибиотиками рекомендовали больным, получающим системные АБП для лечения сопутствующей патологии. На их фоне 2К-ТГКС с антибиотиками назначали одинаково часто, как при пиодермии (68%), так и при ее отсутствии (71,2%); а 3К-ТГКС – в 32% и 28,8% случаев, соответственно. Кандидоз кожи и/или СО имели 48 (19,1%) детей, 47 из которых – подростки. Микоз в обеих группах подростков возникал часто возникал на фоне системных АБП (50% и 57,5%). Системный антимикотик (флуконазол) врачи назначали только 3 (6,4%) пациентам. При наличии кандидоза накануне 2К-ТГКС с антибиотиками при отсутствии пиодермии в 2,5 раза чаще назначали подростки 15-17 лет (54,5%) по сравнению с 12-14 (21,4%), ($\chi^2=4,363$; $p<0,05$). Использование при АтД 2К-ТГКС с антибиотиками при отсутствии пиодермии, особенно в сочетании с системными АБП – предиктор возникновения кандидоза, как медикаментозного осложнения терапии. У детей на участки с тонкой нежной кожей рекомендуется назначать негалогенизированные ТГКС. В структуре кандидоза лидировал ККС (87,5%). Приоритетными ТГКС у подростков обеих возрастных групп были 3К-ТГКС (78,6% и 90,9%, $\chi^2=1,134$; $p>0,05$), лидировал ТГКС с атомом F – бетаметазона дипропионат. Указания на длительность курса лечения отсутствовали.

3. *Редкое использование методов обследования больных для выявления инфекционных аллергенов, играющих роль в патогенезе заболевания.* В ФКР РОДВК методы иммунодиагностики являются дополнительными и, зачастую, либо их врачи не назначали, либо пациенты отказывались их выполнять. Результаты определения IgE-АТ к *Malassezia* spp. присутствовали в амбулаторных картах лишь у 46 (18,3%) пациентов; суперантигена *S. aureus* – у 30 (12%); IgM и IgG к *Candida* spp. – у 18 (7,2%). Уровень IgE-АТ к *Malassezia* spp., превышающий допустимую норму ($>0,35$ kUA/L) зарегистрирован у всех обследованных пациентов. Тактика наружной терапии при наличии сенсибилизации к *Malassezia* spp., свидетельствовала об отсутствии логики при выборе ТГКС. При повышенном титре IgE-АТ в 32,6% случаев необоснованно назначались 2К-ТГКС с антибиотиками и в 26,1% – 1К-ТГКС. 3К-ТГКС применяли всего 41,3% больным.

4. *Нарушение методик применения ТГКС.* У 41% больных ТГКС назначались при распространенном процессе, когда площадь очагов поражения превышала 20%. Кратность назначения ЛС была указана только в 35,1% амбулаторных карт. Данные о длительности курса терапии отсутствовали. Учитывая, что локализация клинических манифестаций АтД, кандидоза и малассезиоза кожи различная, то на очаги АтД целесообразно использовать ТГКС, а микоза кожи – топические антимикотики.

Необоснованное назначение ТГКС в клинической практике влияет на эффективность терапии, приводит к формированию стероидофобии и снижению приверженности к лечению.

ТИКН рекомендовали 38,3% пациентам. Лидировал пимекролимус (83,3%), такролимус использовали редко (16,7%). Частота их назначения 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%, соответственно). При наличии лихенификации больным всех возрастных периодов ТИКН назначались чаще: 44,4%; 55,2%; и 53,6%. Персистирование АтД, формирование лихенификации заставляло менять тактику лечения и использовать весь имеющийся арсенал топических препаратов. В нарушении инструкций при АтД, осложненном вторичной пиодермией, ТИКН часто назначали подросткам 12-14 (42,9%) и 15-17 (46,7%) лет.

Приверженность к терапии детей с АтД и их родителей. Средний балл комплаенса в целом по выборке составлял $2,3 \pm 1,5$ балла, что указывает на недостаточную приверженность к терапии с высоким риском развития неприверженности. Различий с учетом пола не выявлено: $2,3 \pm 1,4$ (м) и $2,2 \pm 1,5$ (ж). Значение комплаенса уменьшался по мере взросления детей: от $3,1 \pm 1,3$ (7-11 лет) до $2,5 \pm 1,5$ (11-14 лет) и до $1,5 \pm 1,2$ (15-17), ($\chi^2=20,09$; $p<0,01$) и зависело от особенностей течения АтД. Оно снижалось по мере увеличения степени тяжести АтД от $2,86 \pm 0,91$ балла (легкая степень) до $2,27 \pm 1,53$ (среднетяжелая) и $0,62 \pm 0,15$ (тяжелая) ($\chi^2=20,09$; $p<0,01$). Низкая приверженность к терапии могла способствовать более тяжелому течению АтД. Приверженность была минимальной при непрерывном течении ($1,7 \pm 1,6$ баллов) АтД и увеличивалась при рецидивирующем ($2,4 \pm 1,4$), ($\chi^2=9,488$; $p<0,05$). При сопутствующих заболеваниях комплаенс был ниже ($2,1 \pm 1,4$ балла), чем при их отсутствии ($2,8 \pm 1,5$), $\chi^2=9,488$; $p<0,05$), а при наличии 3-х и заболеваний величина комплаенса была в 1,4 раза ниже, чем при наличии всего 1-2 нозологий ($1,6 \pm 1,5$ против $2,2 \pm 1,4$; $\chi^2=15,455$; $p<0,01$). Взаимосвязи между величиной комплаенса и наличием «атопического марша» не выявлено ($p>0,05$).

Большинство родителей и самих больных (83,2%) после обращения к врачу понимали, как лечить АтД, а величина комплаенса составляла $2,5 \pm 1,4$ балла. Реже (16,8%) методика лечения была понятна не всегда, а значение комплаенса было в 2 раза ниже ($1,2 \pm 1,1$), $\chi^2=9,488$; $p<0,05$). Рекомендаций врача придерживались 80,1% родителей/больных, но в 10,7% случаев на назначение врача мог повлиять фармацевт. Значение стоимости ЛС было важно для 45% больных ($2,1 \pm 1,5$); для 38,2% – лишь в отдельных случаях ($2,4 \pm 1,5$), а 12,2% – не имела значения ($2,9 \pm 1,4$), ($\chi^2=21,026$; $p<0,05$). Оригинальный препарат выбирали 25,2% больных; для 41,2% – этот критерий не имел значения; а 30,5% – не разбирались в этом. На уровень комплаенса значимо влияла самодисциплина ($\chi^2=13,277$; $p<0,01$). Эффективность ЛС для 71,8% пациентов была приоритетной, 57,3% обращали внимание на его безопасность, внимательно

изучая инструкцию, а качество препарата было значимо для 38,2%.

Рациональный подход к фармакотерапии АтД у детей в амбулаторной практике.

Оценка качества оказания дерматологической помощи детям с АтД легкой и среднетяжелой степенью на уровне первичного звена положена в основу разработки стратегии и тактики рациональной фармакотерапии. Определены основные этапы стратегии, позволяющие врачу оценить реальную клиническую ситуацию на амбулаторном приеме.

1. Анализ данных анамнеза с акцентом на динамику АтД (увеличение числа рецидивов в год, площади очагов поражения, трансформация рецидивирующего течения в непрерывное, использование 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. Наличие в амбулаторных картах результатов обследования детей.

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

5. Оценка объективного статуса: степень тяжести (SCORAD), течение (рецидивирующее, непрерывное), стадия (обострение, неполная/полная ремиссия), клиническая форма (эритематосквамозная, эритематосквамозная с лихенификацией, лихеноидная и др.), наличие «атопического марш», пиодермии, кандидоза кожи и/или СО.

6. Назначение дополнительных методов диагностики, позволяющих выявить патогенетически значимые факторы хронизации АтД: стафилококковый энтеротоксин А (IgE-АТ), IgE-АТ к *Malassezia*, IgM- и IgG-АТ к *Candida*, ЭСР.

7. Микроскопия соскобов с очагов на коже и СО для выявления псевдомицелия, посев отделяемого зева и носа на флору и чувствительность к антибиотикам. Разработка индивидуального плана лечения для каждого больного 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.

Оценка тактики рациональной фармакотерапии АтД, разработанная на основе стратегии, базируется на амбулаторном лечении 65 детей: 7-11 лет – 27,2% (19), 12-14 – 36,9% (24) и 15-17 – 33,9% (22), средний возраст больных – 12,8±2,8 лет. Определена частота регистрации критериев 1-3 этапов стратегии: увеличение числа рецидивов в год (20%), увеличение площади очагов поражения (35%), трансформация рецидивирующего течения в непрерывное (12,3%), сопутствующих заболеваний (81,5%), эозинофилия в крови (27,7%), повышенные уровни общих

IgE-АТ (53,8%), специфических IgE-АТ к *Malassezia spp.* (15,4%), стафилококкового энтеротоксина А (12,3%), ЭСР (35,4%), кожное тестирование с аллергенами (61,5%), консультация аллерголога (55,4%). Патологию ЖКТ имели 50,8% детей, заболевания лор-органов – 21,5%, органов дыхания – 10,8%, желчевыделительной системы – 9,2%. Связь обострений АтД с их обострениями наблюдалась 32,1% пациентов, заключения смежных специалистов были в 84% карт, системные АБП получали 36,9% больных.

Клиническая характеристика больных АтД. Преобладали пациенты с давностью заболевания более 5 лет (87,7%), с рецидивирующим течением (84,6%; $1,7 \pm 0,9$ в год), в стадии обострения (78,5%), со среднетяжелой степенью (80%), клиническими формами с лихенификацией (61,5%). «Атопический марш» имели 49,2% пациентов (поллиноз – 46,9%, аллергический ринит – 37,5%, бронхиальную астму – 15,6%); кандидоз кожи и/или СО – 35,4% (ККС – 47,1%, урогенитальный кандидоз – 23,5%, хейлит и заеды – 17,6%; кандидоз мелких складок – 11,8%); пиодермию – 21,5%; себорею – 3,1%. ТГКС 2-3 раза в год использовали 90,8% больных, системные антибиотики 1-2 раза в год – 32,3%.

Результаты иммунологического обследования для выявления инфекционных аллергенов представили 81,5% больных. Повышенный титр IgE-АТ к *Malassezia spp.* выявлен в 56,4% случаев (среднее значение $3,7 \pm 1,4$ kUА/L); стафилококкового энтеротоксина А (IgE-АТ) – в 49,1% ($3,9 \pm 1,9$ МЕ/мл), специфических IgM-АТ к *C. albicans* – в 30,8%, при наличии клинических проявлений кандидоза – в 85%. ЭСР определяли у 36 больных с отсутствием эозинофилии в общем анализе крови, положительный результат был в 47,2% случаев.

Для повышения приверженности больных и их родителей к лечению подготовлена информация «Как правильно применять ТГКС при АтД», которой присвоен QR-код, и она размещена в свободном доступе в сети интернета. Анализа причин неэффективности предшествующей терапии позволил разработать тактику рациональной фармакотерапии АтД.

Таблица 1 – Тактика рациональной фармакотерапии у детей с АтД¹

Клинические варианты АтД	Препараты (МНН)
Системная терапия	
АтД, сопровождающийся сильным зудом.	АГП-1П: хлоропирамин 12,5 мг (7-14 лет) или 25 мг (старше 14 лет) 2 раза в сутки.
АтД + «атопический марш» (аллергический ринит, поллиноз).	АГП-2П: левоцетиризин 5 мг однократно независимо от приема пищи.
АтД + сопутствующая соматическая патология, требующая назначения АБП.	АБП ² назначал смежный специалист после установления окончательного диагноза.
ЛС для наружной терапии	
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 .

Продолжение Таблицы 1

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 сопутствующих заболеваний при назначении системных АБП для лечения сопутствующих заболеваний.	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 кандидоз кожи и/или слизистых оболочек ⁷ . На очаги АтД 1К-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</i> spp. 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 антимикотиком (сертаконазолом) 2 раза в сутки. Курс 5-7 дней. Для мытья волосистой части головы рекомендовали шампунь (кетокконазол + пиритион цинк).	
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 бродильным эффектом.	При наличии клинических маркеров кандидоза кожи 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 пациентов 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 пациентам рекомендовали избегать естественного и искусственно УФО.

⁵Топические ЛС при 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.

⁸Сертаконазол обладает антибактериальной [Савченко Н.В. и соавт., 2016;] прямой противовоспалительной активностью [Сергеев А.Ю. и соавт., 2015] и противозудным эффектом [Jeraјani H.R. и соавт., 2013].

⁹При АтД возникает практически всегда неинвазивный кандидоз [Златкина А.Р. и соавт., 2001; Шевяков М.А., 2003; Соколова Т.В. и соавт., 2010], что указывает на целесообразность использования только топических кишечных антимикотиков.

¹⁰ Очаги поражения при АтД и малассезиозе совпадают только в области лица и шеи.

¹¹Обладает выраженным противовоспалительным, фунгистатическим, и бактериостатическим действием (данные инструкции по медицинскому применению препарата) и подавляет гиперколонизацию липофильных дрожжей рода *Malassezia* spp. [Мокроносова М.А. и соавт.].

Длительность курса терапии зависела от индивидуальных особенностей течения заболевания. Выбор топических препаратов проводился с учетом клинической ситуации на момент обращения пациента и корректировался в процессе лечения с учетом результатов обследования у каждого конкретного больного.

Эффективность фармакотерапии АтД легкой степени оценивалась через 2 нед. мес., 1,5 мес., а среднетяжелой – и через 2 мес. Длительность диспансерного наблюдения составляла 8 мес.-12 мес. При легкой степени спустя мес. значение SCORAD уменьшилось с $17,2 \pm 1,6$ до $3,7 \pm 1,2$ балла, а при среднетяжелой через 1,5 мес. – с $29,8 \pm 4,3$ до $0,7 \pm 1,1$ балла. Полное разрешение высыпаний наступило через 1,5 мес. и 2 мес, соответственно. Число пациентов с наличием 1-3 рецидивов в году уменьшилось в 7,9 раза (84,6% против 7,2%, $p < 0,05$). Причины обострения: стресс (2 пациента), использование бытовых химических аллергенов (3), прием АБП для лечения отита (1). У 8 из 10 пациентов с непрерывным течением процесс разрешился. Динамика показателя приверженности к терапии оценена исходно и после завершения наблюдения через 3-6 мес. До начала терапии значения комплаенса у детей 7-11 лет ($2,26 \pm 1,45$ балла) и 12-14 лет ($2,54 \pm 1,35$ балла) были выше и достоверно отличались от подростков 15-17 лет ($1,22 \pm 0,97$), ($\chi^2 = 10,453$; $p < 0,05$). После проведенной терапии величина комплаенса возросла и бальные показатели не отличались во всех 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), ($\chi^2 = 2,034$; $p > 0,05$). Достоверных отличий с учетом пола, как исходно, так и после завершения лечения и сроков наблюдения не выявлено. Разработанные образовательные программы способствовали повышению комплаенса у лиц обоего пола в 1,8 раза.

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, метилпреднизолон ацепонат) – одна из причин недостаточной неэффективности терапии по мере взросления детей. При рецидивирующем течении АтД 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 АтД 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 АтД, осложненном вторичной пиодермией, особенно часто подросткам 12-14 (42,9%) и 15-17 (46,7%) лет.

4. Больные АтД 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 АтД 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/ir2zI5Jyfs>);
- «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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Давиденко, М.С.(Ващенко М.С.)** Атопический дерматит: инфекционная отягощенность как фактор хронизации заболевания / М.С. Давиденко, Т.В. Соколова, И.А. Дьячек, Н.В. Ельцова // Дерматология в России. – 2018. – №. S2. – С. 10-12.
2. **Давиденко, М.С.(Ващенко М.С.)** Критерии выбора ТГКС для лечения детей / М.С. Давиденко, Т.В. Соколова, А.И. Меньшикова // Дерматология в России. – 2018. – №.3. – С. 15-17.
3. Соколова, Т.В. Роль микозов кожи и слизистых оболочек в хронизации атопического

дерматита у подростков (15-17 лет) / Т.В. Соколова, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)**, Е.Н. Саверская, Н.В. Ельцова // Юбилейная конференция по микологии и микробиологии. М.: Национальная академия микологии. – 2018. – С. 355-359.

4. Соколова, Т.В. Атопический дерматит как социально значимая проблема / Т.В. Соколова, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)**, Е.Н. Саверская // Сборник тезисов XI Международного форума дерматовенерологов и косметологов. – М. – 2018. – С. 119.

5. Саверская, Е.Н. Проблемные аспекты безопасности фармакотерапии хронических дерматозов у пациентов уязвимых групп / Е.Н. Саверская, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)**, Т.В. Соколова // Сборник тезисов XXXV научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Перспективные направления диагностики и терапии в дерматовенерологии и косметологии». – М. – 2018. – С. 92-95.

6. Соколова, Т.В. Эпидемиологическая значимость атопического дерматита у детей, подростков и взрослых (тезисы) / Т.В. Соколова, Н.В. Ельцова, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)** // Проблемы медицинской микологии. – С-ПБ. – 2018. – Т.20, №2. – С. 88.

7. Соколова, Т.В. Статистика распространенности и заболеваемости атопическим дерматитом детей и подростков: за и против / Т.В. Соколова, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)** // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – №1. – С. 80-88.

8. **Давиденко, М.С.** Критерии диагностики АтД: прошлое и настоящее (тезисы) / **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)**, Т.В. Соколова // Проблемы медицинской микологии. – С-ПБ. – 2019. – №2. – С. 131.

9. **Давиденко, М.С.(Ващенко М.С.)** Коморбидность соматической патологии при атопическом дерматите у детей и подростков при обращении к дерматологу (тезисы) / **М.С. Давиденко**, Т.В. Соколова // Проблемы медицинской микологии. С-ПБ. – 2019. – №2. – С. 130-131.

10. Соколова, Т.В. Атопический дерматит у детей и подростков: фокус на диагностические критерии / Т.В. Соколова, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)**, Е.Н. Саверская, М.А. Ельцова // XXXVI Научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения»: Сборник тезисов. – М.: Практическая медицина. – 2019. – С.91-92.

11. Топические кортикостероиды в педиатрической практике. / Пособие для врачей под ред. профессоров Т.В. Соколовой, И.Л. Соловьевой. Авторский коллектив: А.И. Кусельман, В.В. Гладько, А.П. Малярчук, Л.А. Сафонова, А.И. Меньшикова, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)**. – М.: Ульяновск: Из-во УлГУ. – 2019. – 39 с.

12. Соколова, Т.В. Атопический дерматит: реальная практика использования антигистаминных препаратов у детей в амбулаторной клинической практике / Т.В. Соколова, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)**, А.И. Меньшикова. **Клиническая дерматология и венерология**. 2020. Т.19, №5. С.701-710. [Scopus].

13. Соколова, Т.В. Можно ли отождествлять комплаенс и приверженность к терапии?

Мнение экспертов (обзор) / Т.В. Соколова, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)**, А.П. Малярчук // Российский журнал кожных и венерических болезней. – М. – 2020. – Т.23, №3. – С.174-181.

14. Соколова, Т.В. Объективные критерии снижения приверженности к лечению у больных атопическим дерматитом (тезисы) / Т.В. Соколова, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)** // Проблемы медицинской микологии. – С-ПБ. – 2020. – Т.22, №3. – С.69.

15. Соколова, Т.В. Топические глюкокортикостероиды при атопическом дерматите у детей: за и против (тезисы) / Т.В. Соколова, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)** // Проблемы медицинской микологии. – С-ПБ. – 2020. – Т.22, №3. – С.130.

16. Соколова, Т.В. Атопический дерматит у детей: фокус на диагностические критерии (тезисы) / Т.В. Соколова, А.И. Меньшикова, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)** // Проблемы медицинской микологии. – С-ПБ. – 2020. – Т.22, №3. – С.104.

17. Атопический дерматит. Проблемы и их решение. Руководство для врачей / Под ред. профессоров Т.В. Соколовой, В.В. Гладько, И.Л. Соловьевой / и авторы: Л.А. Сафонова, А.И. Меньшикова, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)**. – М.: Ульяновск: Из-во УлГУ. – 2020. – 196 с.

18. Соколова, Т.В. Коморбидность патологии при атопическом дерматите как фактор формирования полипрагмазии / Т.В. Соколова, В.В. Гладько, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)** // Вестник медицинского института непрерывного образования. – М. – 2021. – №1. – С.4-19.

19. Соколова, Т.В. Кандидоз кожи и слизистых оболочек как медикаментозное осложнение терапии при атопическом дерматите у детей (тезисы) / Т.В. Соколова, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)**, Е.Н. Саверская // Проблемы медицинской микологии. – С.-ПБ. – 2021. – Т.23, №2. – С.141.

20. Соколова, Т.В. Информация для пациентов с атопическим дерматитом «Как правильно применять топические кортикостероиды при атопическом дерматите» / Т.В. Соколова, Е.Н. Саверская, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)**. – М. – 2021. – 13 с.

21. Рациональная фармакотерапия атопического дерматита у детей в клинической амбулаторной практике / Учебное пособие для врачей. Под ред. профессора Т.В. Соколовой. Авторский коллектив: Т.В. Соколова, В.В. Гладько, Е.Н. Саверская, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)**. М.: Из-во МГУПП. – 2021. – 34 с.: с ил.

22. **Давиденко, М.С. (Ващенко М.С.)** Особенности течения атопического дерматита у юношей приписного возраста (15-17 лет) в клинической амбулаторной практике / М.С. Давиденко, Т.В. Соколова, В.В. Гладько. **Медицинский вестник МВД**. – 2022. – Т.116, №1. – С.56-59.

23. Соколова, Т. В. Нерациональная фармакотерапия как причина персистенции атопического дерматита у юношей приписного возраста / Т.В. Соколова, **М.С. Давиденко(Ващенко М.С.)**, В.В. Гладько, Л. А. Панченко // **Госпитальная медицина: наука и практика**. – 2022. – Т.5, №1. – С.25-29.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП - Антибактериальные препараты

АГП-1П, АГП-2П - Антигистаминные препараты 1 и 2 поколений

АтД - Атопический дерматит

АР - Аллергический ринит

АК - Аллергический конъюнктивит

АТ – Антитела

ГРЛС - Государственный реестр лекарственных средств

ИПЗ ИПР - Интенсивные показатели заболеваемости и распространенности

ИРК - Индивидуальная регистрационная карта

ККС - Кандидоз крупных складок

ЛС - Лекарственные средства

ПД - Показатель диспансеризации

МНН - Международные непатентованные названия

СО - Слизистые оболочки

ТГКС - Топические глюкокортикостероиды

ТИКН - Топические ингибиторы кальциневрина

ТН - Торговые названия

1К-ТГКС, 2К-ТГКС, 3К-ТГКС - 1-, 2-, 3- компонентные топические глюкокортикостероиды

ЭСР - Эозинофильный катионный протеин