

Открытое контролируемое проспективное исследование 7% крема эктоина в комплексной терапии стойких очагов поражения кожи у детей с атопическим дерматитом

© О.В. ТРУСОВА, А.В. КАМАЕВ, Н.Л. ЛЯШЕНКО, И.В. МАКАРОВА

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Увлажняющий уход за кожей — важная составляющая наружной терапии атопического дерматита (АтД).

Цель: оценить эффективность и переносимость 7% крема эктоина в комплексной терапии стойких очагов поражения кожи у детей с АтД легкой и средней степени тяжести.

Материал и методы. Открытое контролируемое проспективное исследование с контролем в парах-копиях. Включены 60 пациентов в возрасте от 7 мес до 14 лет (55% дети до 3 лет). Пары-копии подбирали по совпадению пола, возраста, тяжести АтД. Группы не отличались по объему фармакотерапии АтД.

Результаты. В основной группе индекс SCORAD снизился на 36% при легком АтД, на 67% при АтД средней тяжести; площадь стойких очагов — на 64 и 42% соответственно; гиперемия — на 76 и 44%; расчесы — на 43 и 56%; зуд — на 71 и 68% соответственно (все различия значимы в сравнении с контрольной группой). Переносимость крема расценена как хорошая; нежелательные явления (пощипывание, зуд при нанесении) привели к отказу использования у одного пациента, у 2 разрешились самостоятельно и не привели к отмене крема.

Заключение. У детей, которым был добавлен 7% крем эктоина к стандартной наружной фармакотерапии легкого и средней тяжести АтД, отмечен в сравнении с контрольной группой значительный положительный эффект в отношении проявлений АтД и в отношении уменьшения площади фиксированных очагов поражения, существовавших не менее 1 мес до включения в исследование. Эти эффекты достигнуты без наращивания объема фармакотерапии.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, терапия, эктоин.

Трусова О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>

Камаев А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>

Ляшенко Н.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-2952-5711>

Макарова И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4740-880X>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Трусова О.В., Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В. Открытое контролируемое проспективное исследование 7% крема эктоина в комплексной терапии стойких очагов поражения кожи у детей с атопическим дерматитом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(5):580-587. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051580>

Prospective open controlled study of 7% ectoine cream in complex treatment of persistent skin lesions in children with atopic dermatitis

© O.V. TRUSOVA, A.V. KAMAEV, N.L. LYASHENKO, I.V. MAKAROVA

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Moisturizing skin care is an important part of local treatment of atopic dermatitis (AD).

Aim: To evaluate effectiveness and tolerance of 7% ectoine cream in complex treatment of persistent skin lesions in children with atopic dermatitis of mild to moderate severity.

Material and methods. Prospective open controlled study with pair-matching control. This study included sixty patients at the age from 7 to 14 years (55% of children were less than 3 years old). Pairs were matched based on gender, age, severity of AD. Groups received the same pharmacological treatment of AD.

Results. In the primary group SCORAD index decreased by 36% in mild AD, by 67% in moderate AD; area of persistent lesions — by 64 and 42% respectively; hyperemia — by 76 and 44%; excoriations — by 43 and 54%; itching — by 71 and 68% respectively (all differences are significant in comparison with the control group). Tolerance of the cream was evaluated as good; side effects (pinching, itching after application) resulted in denying the treatment in one patient, and in two patients, these symptoms resolved by themselves and did not result in withdrawing the treatment.

Conclusion. In children, which had 7% ectoine cream added to the standard local pharmacological treatment of mild to moderate AD, in comparison with the control group, we noted a significant positive effect on AD symptoms and on decreasing of the area of fixed lesions,

Автор, ответственный за переписку: Трусова О.В. —
e-mail: o-tru@mail.ru

Corresponding author: Trusova O.V. — e-mail: o-tru@mail.ru

which existed more than 1 month before the patient, was included in this study. These effects were achieved without increasing the extent of pharmacological treatment.

Key words: atopic dermatitis, children, treatment, ectoine.

Trusova O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>

Kamaev A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>

Lyashenko N.L. — <https://orcid.org/0000-0002-2952-5711>

Makarova I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4740-880X>

TO CITE THIS ARTICLE:

Trusova OV, Kamaev AV, Lyashenko NL, Makarova IV. Prospective open controlled study of 7% ectoine cream in complex treatment of persistent skin lesions in children with atopic dermatitis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(5):580-587. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051580>

Атопический дерматит (АтД) — одно из самых частых неконтагиозных заболеваний кожи, с возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения, а также прогноза. Дебют заболевания обычно происходит в детском возрасте [1, 2]. Мировая распространенность АтД в детской популяции достигает 20% [1].

Для АтД характерны сложность патогенетических механизмов, упорный воспалительный процесс в коже, снижение барьерных свойств кожи в связи с несовершенным метаболизмом ключевых липидов и эпидермальных структурных белков (филаггрин, ингибиторы протеаз), аномальная микробная колонизация кожи, подверженность кожи инфекциям [1].

В большинстве случаев АтД имеет легкое течение [1]. Наибольшие терапевтические проблемы представляют, конечно, больные с тяжелым течением АтД, с терапевтической резистентностью, а среди пациентов с нетяжелым АтД — пациенты с непрерывно рецидивирующим течением болезни, стойкими очагами поражения кожи и отсутствием периодов «чистой кожи».

Подходы к терапии АтД включают увлажнение кожи, фармакотерапию, ограничение провоцирующих факторов (аллергены и раздражители) [1].

Наружная терапия — обязательная часть комплексного лечения АтД. Ее проводят дифференцированно с учетом выраженности кожного процесса [2]. При непрерывно-рецидивирующих вариантах АтД возможно применение топических глюкокортикостероидов (тГКС) короткими курсами, повторяющимися при нарастании проявлений, либо короткими курсами с «переходом» на топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), а также длительными курсами применения ТИК. Цель терапии — достижение лучшего возможного состояния кожи в очагах поражения, минимизация зуда, рецидивов, снижение риска осложнений, а также восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи [2].

Наряду с атопической аномалией конституции ключевую роль в формировании и дебюте АтД придают дисфункции кожного барьера. Есть сведения,

что сенсibilизация к пищевым и ингаляционным аллергенам может происходить не только при пероральном, ингаляционном поступлении аллергенов, но и чрескожно, на фоне несостоятельности кожного барьера. В таком случае сенсibilизация появляется после дебюта экземы, а не наоборот [1].

В соответствии с этой концепцией выполнены два клинических исследования, в которых дети с высоким риском атопии (из семей с отягощенной наследственностью) с рождения получали регулярный увлажняющий уход за кожей с целью снижения вероятности экземы [3, 4]. Результаты обоих исследований показали обнадеживающие результаты, что позволяет ожидать дальнейшей разработки этого направления в профилактике АтД.

Увлажнение кожи относится к базисной терапии АтД и позволяет, помимо немедленных эффектов (увлажнение кожи, снятие дискомфорта), получить долговременный противорецидивный и отчетливый стероид-сберегающий эффект у пациентов, вынужденных часто прибегать к курсам наружной фармакотерапии [1].

При назначении ежедневного ухода следует избегать средств, содержащих потенциально вредные отдушки, консерванты, парабены, красители, поверхностно-активные вещества, аллергены (ланолин) [1].

В широком ассортименте увлажняющих средств можно выделить кремы, эмульсии, бальзамы, содержащие только нейтральные увлажняющие компоненты, и так называемые эмоленты плюс, содержащие компоненты направленного действия (цинк, полидоканол, антисептики, мочевины и т.д.) [1]. В 2018 г. в Российской Федерации появился крем, содержащий 7% эктоина, предназначенный для взрослых и детей в возрасте от 1 мес и старше.

Эктоин ($C_6H_{10}N_2O_2$) — низкомолекулярное органическое соединение. Впервые эктоин был выделен Е. Galinski из бактерии *Ectothiorhodospira halochloris*, найденной во впадине Вади-Натрун в Египте в 1985 г. [5]. В дальнейшем оно было найдено и в других микроорганизмах. Эктоин, выделяе-

мый бактериями на поверхность клеточной стенки, способствует выживанию бактерий в экстремальных условиях существования (высокие температуры, воздействие солей, ультрафиолетового излучения), стабилизируя клеточные мембраны, защищая молекулы от структурных изменений и клетки от потери воды.

В токсикологических исследованиях и исследованиях переносимости *in vitro* и *in vivo* показаны чрезвычайно благоприятный профиль безопасности эктоина, отсутствие цитотоксичности, генотоксичности, отсутствие токсичности при ингаляционном и пероральном применении у человека, отсутствие сенсибилизирующего потенциала [6].

В связи с отличной переносимостью эктоин уже около 20 лет успешно применяют в косметической промышленности и устройствах медицинского назначения, в том числе для лечения аллергического ринита.

Так, в открытом проспективном контролируемом исследовании назального спрея с эктоином в терапии персистирующего аллергического ринита у детей подтверждены клиническая эффективность и хорошая переносимость препарата. В частности, при передней риноскопии отмечены положительная динамика объективных признаков заболевания (отек, отделяемое), существенное снижение выраженности симптомов аллергического ринита [7].

Эффекты эктоина при нанесении на кожу показаны в ряде исследований. Крем защищает от избыточных потерь воды и поражения солнечными лучами, продлевает состояние увлажненной кожи до 24 ч [8, 9].

В двойном слепом рандомизированном исследовании с активным контролем (нанесение крема с эктоином и контрольного крема на симметричных очагах АтД у одного и того же пациента в течение 28 дней), у взрослых с легким АтД и АтД средней тяжести, показано существенное снижение признаков поражения кожи (модифицированный индекс SCORAD), снижение зуда. Переносимость крема была хорошей. В исследовании зарегистрированы единичные случаи локальных реакций (преходящее чувство жжения) при нанесении крема [8]. Отличный профиль безопасности объясняется физическим действием эктоина, инертностью, отсутствием системного эффекта.

Крем 7% предназначен для симптоматической терапии (облегчение гиперемии, зуда, раздражения, сухости) при дерматитах, а также вне периодов обострения, как стабилизатор кожного барьера и защитное средство. Крем применяют 2 раза в день либо чаще, без ограничений по длительности применения. Не содержит отдушек, консервантов, парабенов, красителей; содержание этанола не превышает 1%. Из нежелательных явлений описано легкое чувство жжения в местах нанесения. Крем выпускают во

флаконах с дозатором, который исключает бактериальную контаминацию содержимого. Крем не используют на участках с вторичным инфицированием кожи.

Увлажняющая основа крема *Перфэктоин* содержит керамиды, сквалан, липиды натуральных масел (оливковое и масло ши), кардиоспермум халикаабский, триглицериды каприновой и каприловой кислот. Благодаря этим компонентам крем имеет нежную текстуру, даже небольшого его количества достаточно для нанесения на значительную площадь поверхности кожи.

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость применения 7% крема эктоина в комплексной терапии стойких очагов поражения кожи у детей с АтД легкой и средней степени тяжести.

Материал и методы

Открытое контролируемое проспективное исследование с контролем в парах-копиях.

Критерии включения:

— мальчики и девочки в возрасте от 1 мес до 18 лет;

— АтД легкой или средней степени тяжести с наличием стойких (сохраняющихся в данной локализации не менее 1 мес до включения) очагов поражения общей площадью не более 10% поверхности тела;

— неизменный режим базисной фармакотерапии АтД либо отсутствие терапии в течение как минимум 1 мес до включения в исследование.

Для каждого пациента основной группы (применявших крем *Перфэктоин*) подбирали пару-копию по следующим критериям: совпадение пола, возраста (+/–6 мес), степень тяжести АтД, суммарная площадь поражения кожи (+/–5%). В группу пар-копий включали пациентов, родители которых не желали менять режим наружной терапии АтД, но согласились посещать визиты и вести дневник состояния пациента.

Критерии исключения:

— признаки инфицирования очагов АтД любой природы;

— наличие мокнутия/выраженных корок в очагах поражения;

— индивидуальная непереносимость компонентов крема *Перфэктоин*;

— неспособность семьи соблюдать лечебный план и вести дневник пациента.

За время исследования пациент посещал врача дважды. На визите 1 выполнен сбор жалоб, анамнеза, осмотр, а также:

— определение степени тяжести АтД;

— оценка выраженности проявлений АтД по шкале SCORAD;

— измерение суммарной площади стойких очагов (в см²) по системе палеток;

- оценка критериев включения и исключения;
- пробное нанесение 1 дозы крема *Перфэктоин* и оценка переносимости;
- выдача дневника состояния кожи и терапии;
- выдача памятки по использованию средств наружной терапии и ухода за кожей.

Средства наружной терапии (тГКС или ТИК) пациенты использовали по потребности (возобновление терапии при нарастании проявлений АтД и перерывы в лечении при улучшении).

Пациентам основной группы в дополнение к средствам топической фармакотерапии рекомендовали наносить крем *Перфэктоин* на зоны стойких очагов поражения 2 раза в день или чаще (так, пациенты с экземой кистей рук и запястий применяли крем после каждого мытья рук, т.е. 5—8 раз в день), тонким слоем, за 10—15 мин до применения наружных средств фармакотерапии. Пациенты группы пар-копий не использовали эмоленгов.

На визите 2 (через 4 нед от визита 1), помимо осмотра, выполняли:

- оценку выраженности проявлений АтД по шкале SCORAD;
- измерение суммарной площади стойких очагов по системе палеток;
- сбор дневника и обсуждение внесенных данных с родителями;
- сбор и взвешивание упаковок крема;
- оценка нежелательных явлений, связанных с применением крема.

Шкала SCORAD рекомендована для объективной оценки проявлений АтД в повседневной практике и научных исследованиях [1, 9]. SCORAD позволяет документировать картину АтД у пациента и оценивать динамику процесса. Шкала суммирует площадь поражения кожи, выраженность кожных проявлений и субъективные симптомы АтД (зуд и нарушение сна). Минимальное количество баллов по шкале 0 (отсутствие клинических проявлений АтД), максимально возможное — 103. Легкому течению АтД соответствует оценка по SCORAD от 1 до 20 баллов, АтД средней тяжести — от 20—25 до 40—50 баллов, тяжелому течению — более 40—50 баллов в период обострения [10].

В дневнике пациента на протяжении 4 нед лечения родители ежедневно регистрировали кратность применения крема *Перфэктоин* и потребность в препаратах наружной терапии АтД.

Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (Stat-

soft Inc., USA). Данные представлены в виде среднего (M) и его стандартной ошибки ($\pm s$), в некоторых случаях в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Для оценки различий результатов выборок, с учетом вероятности отклонений от нормальности распределения, использовали непараметрический критерий Манна—Уитни (U-критерий). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование выполнено на базе детского городского аллергологического кабинета ГБУЗ ДГП №44 Санкт-Петербурга в период с октября 2018 г. по март 2019 г.

В исследование включены 60 пациентов: 30 в основную группу (с применением в комплексной терапии крема *Перфэктоин*) и 30 — в группу пар-копий.

Демографические показатели представлены в **табл. 1**. Значимых различий между группами не было, так как пары-копии к каждому пациенту основной группы были подобраны в соответствии с требованиями по совпадению пола, возраста, тяжести АтД. Возраст пациентов составил от 7 мес до 14 лет, детей 1-го года жизни было 25%, а в возрасте до 3 лет — 55%.

Из 60 детей, включенных в исследование, завершили участие в нем 58. Один ребенок основной группы прервал участие в исследовании в связи с нежелательным явлением (дискомфорт, пощипывание при нанесении крема *Перфэктоин*), один ребенок из группы пар-копий был исключен из исследования в связи с заболеванием ветряной оспой. Таким образом, к анализу были приняты данные 28 пар пациентов (56 детей), которые прошли два визита, возвратили заполненный дневник пациента и упаковки крема для взвешивания.

АтД легкого течения диагностирован в 13 (46,4%) парах, АтД средней тяжести — в 15 (53,6%). Основные провоцирующие факторы АтД, по данным анамнеза, — пищевые аллергены (25 человек; 89,3%), другие аллергены (2 человека, 7,1%), эмоциональные факторы (6 человек; 21,4%). Ухудшение в течении АтД под воздействием агрессивных факторов внешней среды (мороз, ветер, загрязнение кожи) отметили 12 (42,8%) пациентов.

У всех пациентов были стойкие очаги поражения (преимущественно локтевые сгибы, подколенные области, периоральная область, кисти, запястья). Длительность существования стойких очагов соста-

Таблица 1. Возраст, пол и давность течения АтД по группам

Table 1. Age, gender and duration of AD in different groups

Группа	Возраст, годы Me [Q25; Q75]	Мальчики, n (%)	Девочки, n (%)	Средняя давность диагноза, мес
1-я (основная)	3,4 [0,9; 6,8]	19 (63,3)	11 (36,7)	24,7 \pm 7,3
2-я (пары-копии)	3,8 [1,2; 6,5]	19 (63,3)	11 (36,7)	22,9 \pm 9,4

вила от 1 до 12 мес (в среднем $3,8 \pm 1,5$ мес). Площадь стойких очагов поражения составила от 2,3 до 84,1 см², средние показатели по группе пациентов не оценивались, так как площадь очагов, очевидно, зависит от степени тяжести АтД, возраста, поверхности тела ребенка. В исследовании оценивали динамику площади фиксированных очагов на фоне лечения у каждого пациента в отдельности, и сопоставляли ее с динамикой пациента пары-копии.

Пациенты в ходе исследования применяли обработанные индивидуально схемы наружной терапии, а именно тГКС (0,1% крем метилпреднизолона ацепоната), ТИК (такролимус мазь 0,03% или пимекролимус крем 1%), в течение 3—7 дней и более в случае нарастания проявлений. Не проводили наружную фармакотерапию АтД 8 пациентов основной группы и 6 пациентов группы пар-копий. При анализе в парах не было выявлено значимых различий в частоте использования средств наружной фармакотерапии на протяжении исследования (табл. 2). Это позволяет считать, что улучшения, полученные в основной группе, в существенной степени объясняются включением в схему терапии крема *Перфэктоин*.

Исходный балл SCORAD в основной группе у пациентов с легким АтД составил 16,63 балла, при АтД средней тяжести — 26,7 балла; в группе пар-копий у пациентов с легким АтД — 17,9 балла, при АтД средней тяжести — 25,62 балла. Значимых различий индекса на момент включения в исследование между пациентами основной группы и группы пар-копий не было.

В таб. 3 представлена динамика индекса SCORAD и его составляющих за 4 нед исследования у пациентов с АтД легкой степени тяжести.

Выявлено существенное снижение гиперемии (на 67%), расчесов (на 43%), и в особенности зуда (на 71%) на фоне применения крема с эктоином.

Снижение на 100% выраженности мокнутия, корок, лихенификации следует оценивать с осторожностью, так как исходная выраженность этих проявлений была весьма невысокой. В основной группе несколько усилилась сухость кожи вне очагов поражения, в местах, которые не обрабатывали увлажняющим средством, что можно считать закономерным в разгаре осенне-зимнего сезона.

В парах-копиях с АтД легкой степени за 4 нед стандартной терапии общая балльная оценка SCORAD практически не изменилась. В табл. 4 представлена динамика индекса SCORAD и его составляющих за 4 нед исследования у пациентов с АтД средней степени тяжести.

У пациентов с АтД средней тяжести также выявлено значимое снижение гиперемии (44%), расчесов (56%), и в особенности зуда (67%) на фоне применения крема с эктоином.

Динамика индекса SCORAD и его составляющих представлена также в виде рисунка (рис. 1, 2).

В связи с тем что в данном исследовании пациенты основной группы наносили крем *Перфэктоин* лишь на стойкие очаги поражения кожи, была оценена индивидуальная динамика площади очагов (рассчитывали исходную и конечную суммарную

Таблица 2. Применение препаратов наружной фармакотерапии АтД (по группам за 4 нед исследования)

Table 2. Application of local pharmacological treatment of AD by groups during 4 weeks of the study

Терапия	Группа <i>Перфэктоина</i> (n=28)			Группа пар-копий (n=28)		
	n	%	дней за 4 нед, среднее	n	%	дней в 4 нед, среднее
тГКС	9	32	8	11	39	8,6
ТИК	11	39,2	14,1	11	39,2	14,6
Не применяли	8	—	—	6	—	—

Таблица 3. Динамика индекса SCORAD и его составляющих за 4 нед исследования у пациентов с АтД легкой степени тяжести

Table 3. Dynamics of SCORAD index and its components during 4 weeks of the study in patients with mild AD

Показатель	Группа <i>Перфэктоина</i>			Пары-копии			p*
	визит 1	визит 2	снижение, %	визит 1	визит 2	снижение, %	
Индекс SCORAD	16,63	10,71	35,55	18,625	17,875	4,03	0,02
Площадь поражения, %	5,5	2	63,64	6	4,875	18,75	0,001
Гиперемия	0,875	0,29	66,86	1	0,875	12,50	0,001
Отек, папулы	1,25	0,86	31,2	1,25	1,25	0	0,03
Мокнутие, корки	0,125	0	100,00	0,125	0	100	NS
Расчесы	0,75	0,43	42,67	0,875	0,875	0	0,04
Лихенификация	0,25	0	100,00	0,375	0,5	Нарастание 33%	0,001
Сухость (вне очагов АтД)	0,875	1,14	Нарастание 30,29%	1,25	0,875	12,50	0,07
Зуд	1,5	0,43	71,34	1,875	1,875	0	0,01
Нарушение сна	0	0	0	0,375	0	100	—

Примечание. Здесь и в табл.4: * — различия между 1-й и 2-й группами.

Таблица 4. Динамика индекса SCORAD и его составляющих за 4 нед исследования у пациентов с АтД средней степени тяжести
Table 4. Dynamics of SCORAD index and its components during 4 weeks of the study in patents with moderate AD

Показатель	Группа <i>Перфектоина</i>			Пары-копии			p*
	визит 1	визит 2	снижение, %	визит 1	визит 2	снижение, %	
Индекс SCORAD	26,7	15	43,82	25,625	19,43	24,18	0,015
Площадь поражения, %	6,3	3,7	41,27	7,87	6,71	14,74	0,02
Гиперемия	1	0,56	44,00	1,375	1,14	17,09	0,022
Отек, папулы	2	1,44	28,00	1,5	1,43	4,67	0,03
Мокнутие, корки	0,5	0,22	56,00	0,25	0,14	44,00	NS
Расчесы	1	0,44	56,00	1	0,86	14,00	0,03
Лихенификация	0,6	0,11	81,67	0,5	0,29	42,00	0,03
Сухость, вне очагов АтД	1,4	1	28,57	1,125	1,43	Нарастание 27,12%	0,02
Зуд	2,7	0,88	67,41	2,88	2,29	20,50	0,01
Нарушение сна	0,4	0,11	72,5	1,25	0,14	88,8	NS

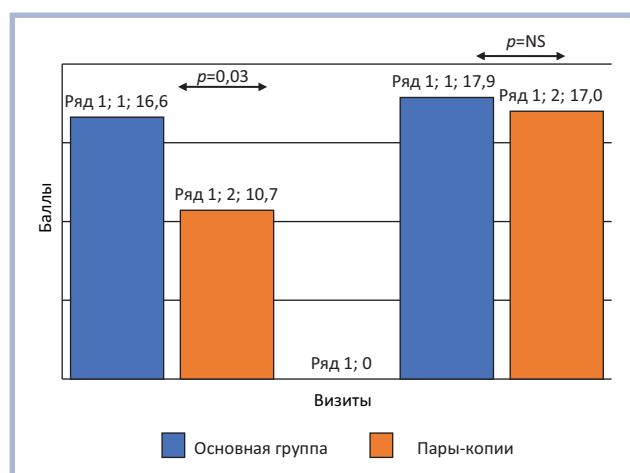


Рис. 1. Динамика индекса SCORAD за 4 нед исследования у детей с легким течением АтД.

Fig. 1. Dynamics of SCORAD index and its components during 4 weeks of the study in patients with mild AD.

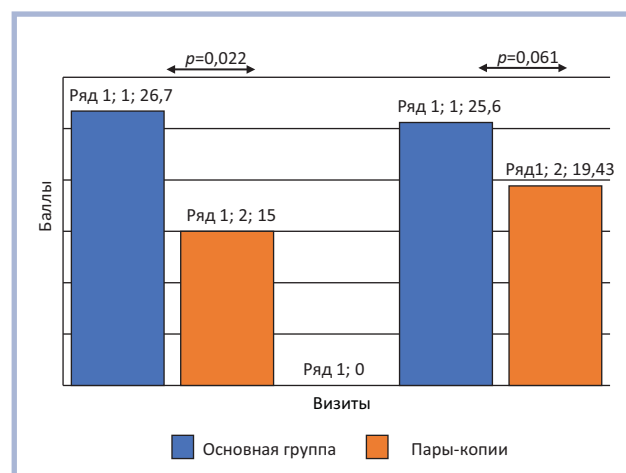


Рис. 2. Динамика индекса SCORAD за 4 нед исследования у детей с АтД средней степени тяжести.

Fig. 2. Dynamics of SCORAD index and its components during 4 weeks of the study in patents with moderate AD.

площадь очагов по системе палеток, предназначенной для определения площади фигур неправильной формы, в см²). Данные представлены на **рис. 3**.

Получено заметное снижение суммарной площади стойких очагов поражения кожи как при АтД легкого течения (на 27%), так и при АтД средней степени тяжести (на 39,5%). В группе пар-копий при АтД легкого течения значимой динамики площади очагов не произошло; при АтД средней степени тяжести отмечено нарастание площади поражения за 4 нед наблюдения; необходимо отметить, что в подгруппе пар-копий с АтД средней тяжести были исключены из анализа 3 пациента, у которых за время наблюдения произошло обострение АтД (после перенесенной острой респираторной инфекции, после пищевых погрешностей в новогодние праздники) с нарастанием суммарной площади очагов поражения на 300% и более.

Полное купирование фиксированных очагов поражения отмечено при легком АтД, в группе *Перфектоина* в 2 (15,3%) случаях, в контрольной группе не отмечено. При АтД средней степени тяжести купи-

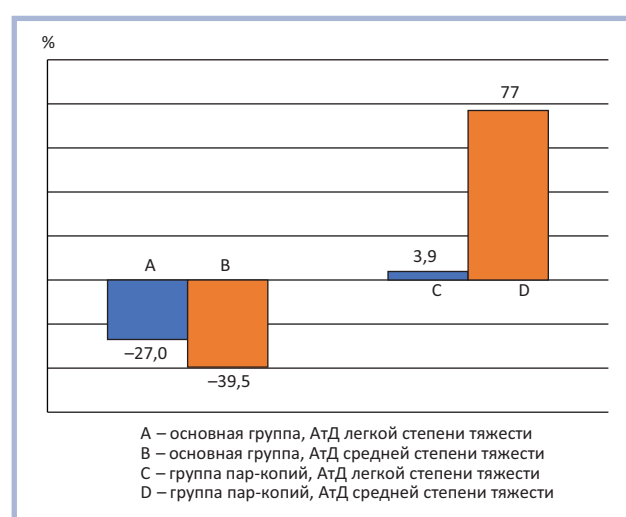


Рис. 3. Изменение суммарной площади очагов поражения кожи за 4 нед исследования в основной группе и группе пар-копий у детей с АтД.

Fig. 3. Total area of the skin lesions changes during 4 weeks of the study in the primary and pair-matched groups of children with AD.

рование очагов в группе *Перфэктоина* произошло в 3 (20%) случаях, в контрольной — в 1 (7%). Таким образом, полное очищение кожи в очагах поражения отмечено лишь в единичных случаях, преимущественно в группе *Перфэктоина*.

На визите 1 пациентам группы *Перфэктоина* выполняли первое пробное нанесение крема на очаги поражения кожи. При этом жалоб на неприятные ощущения либо беспокойство ребенка не было отмечено ни в одном случае. В дальнейшем, при использовании крема дома, в 1 (3,3%) случае отмечены дискомфорт, пощипывание, приведшие к отказу от дальнейшего использования крема *Перфэктоин*, в 2 (6,6%) — слабый дискомфорт, зуд, пощипывание, которые не привели к отказу от использования крема и разрешились со временем. Прочих нежелательных явлений, связанных с применением крема *Перфэктоин*, на протяжении исследования не зарегистрировано.

Пациенты высоко оценили потребительские и органолептические свойства крема: удобство помпового дозатора — 9,35 из 10; текстура крема — 8,3 из 10; легкость впитывания — 7,5 из 10; естественный запах — 9,4 из 10.

Расход крема оценивали на визите 2 взвешиванием возвращенных флаконов в сопоставлении с массой полного флакона и с коррекцией на число дней применения (по данным дневника пациента). Пациенты с исходной площадью очагов от 1 до 20 см² за 4 нед тратили в среднем 1,69 упаковки крема (1 упаковка — 30 г), при площади очагов 21—40 см² — 1,67 упаковки, при площади 41—84,1 см² — 2,5 упаковки. Отсутствие прямой закономерности объясняется как различным режимом применения крема (от 1 до 5—6 раз в сутки), так и пропусками применения.

Обсуждение

Впервые выполнено контролируемое исследование 7% крема эктоина у детей от 1 мес до 18 лет с АтД легкой и средней степени тяжести. В исследовании ставили акцент на купирование проявлений АтД в стойких очагах поражения кожи. Такое решение было принято в связи с актуальностью проблемы стойких очагов АтД, которые претерпевают положительную динамику на фоне наружной терапии, но полностью не исчезают на протяжении месяцев.

К слабым сторонам исследования следует отнести относительно малую выборку пациентов (60 человек), отсутствие плацебо контроля и ослепления. В целом проблема плацебо-контроля в исследованиях эмолентов не решена во всем мире, так как нанесение лишь увлажняющей основы в данном случае уже является активным воздействием [1]. В аналогичных исследованиях в мире применяли симметричные нанесения активного крема и крема сравнения у одного и того же пациента, либо контроль в па-

рах-копиях. Из этих двух методов мы предпочли метод пар-копий по совокупности этических соображений. К сильным сторонам исследования относят проспективность, фиксацию объективных критериев эффективности.

По результатам исследования, добавление 7% крема эктоина в комплексную наружную терапию при АтД у детей ассоциировано с выраженной положительной динамикой, с существенным уменьшением площади стойких очагов. Из отдельных симптомов АтД наибольшее влияние крема *Перфэктоин* показано для симптомов гиперемии, зуда, расчесов. Полученные данные согласуются с результатами исследования, проведенного на взрослой популяции [8].

В ряде случаев у пациентов полностью купировались очаги поражения кожи. Малый размер выборки и однородность исследованных признаков не позволяют выделить признаки—предикторы столь высокой эффективности крема *Перфэктоин*. Исчезновение очагов отмечено у пациентов с очагами в периферической области, на тыльной поверхности кистей рук; морфология высыпаний включала папулы, микротрещины, слабую инфильтрацию, слабую гиперемию. Безусловно, кожа в данных локализациях подвержена агрессивным воздействиям внешней среды.

В исследовании были зарегистрированы нежелательные явления, связанные с нанесением крема *Перфэктоин*, в 10% случаев (3 из 30 пациентов, в 1 случае нежелательные явления привели к отказу от применения крема). В исследовании у взрослых (А. Марини и соавт.) пощипывание, зуд после нанесения крема расценивали как проявление «чувствительной кожи», характерное для 30% общей популяции; при этом не анализировали исходные характеристики пациентов, отметивших нежелательные явления [8]. Мы провели такой анализ, и считаем, что пощипывание и дискомфорт можно ожидать при преобладании в очагах поражения кожи яркой гиперемии, трещин, расчесов. Полагаем, что при обострении АтД следует рекомендовать пациенту полноценную топическую фармакотерапию на очаги поражения и подключать эмоленты в полном объеме несколькими днями позже. Такой подход закреплен в клинических рекомендациях [1].

Эффективность эмолентов напрямую зависит от достаточности и регулярности их использования. В связи с относительной дороговизной качественных эмолентов, на практике, как правило, приходится сталкиваться с их недостаточным использованием. Согласно клиническим рекомендациям, достаточным считается количество до 100 г/нед для маленьких детей (и до 250—500 г/нед для взрослых) [1, 2]. В данном исследовании мы впервые получили представление о расходе эмолента, наносимого на ограниченные очаги поражения кожи (а не тотально). Показано, что даже при применении на небольшие

участки кожи расход крема может составить до 4 упаковок (120 г) в месяц; расход крема существенно зависит не только от площади обработки, но и от кратности применения, иными словами, от регулярности выполнения рекомендаций. Так, у отдельных пациентов с суммарной площадью очагов поражения 70—80 см² расход крема за 4 нед применения не превысил 1—1,5 упаковок (30—45 г). Таким образом, несоблюдение лечебного режима у ряда пациентов отмечено даже в условиях клинического исследования, в рамках которого пациенты получали исследуемый крем безвозмездно в достаточном количестве.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — О.В. Трусова, А.В. Камаев, Н.Л. Ляшенко, И.В. Макарова

Сбор и обработка материала — О.В. Трусова, Н.Л. Ляшенко, И.В. Макарова

Статистическая обработка данных — А.В. Камаев, Н.Л. Ляшенко

Написание текста — О.В. Трусова, И.В. Макарова

Редактирование — Трусова О.В., Камаев А.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Выводы

У детей, которым был добавлен крем *Перфэктоин* к стандартной наружной фармакотерапии АтД легкой и средней тяжести, отмечен в сравнении с контрольной группой положительный эффект в отношении основных проявлений АтД (гиперемия, инфильтрация, лихенификация, зуд), и в отношении уменьшения площади фиксированных очагов поражения, существовавших не менее 1 мес до включения в исследование. Эти эффекты достигнуты без наращивания объема фармакотерапии.

Authors' contributions:

The concept and design of the study — O.V. Trusova, A.V. Kamaev, N.L. Lyashenko, I.V. Makarova

Collecting and interpreting the data — O.V. Trusova, N.L. Lyashenko, I.V. Makarova

Statistical analysis — A.V. Kamaev, N.L. Lyashenko

Drafting the manuscript — O.V. Trusova, I.V. Makarova

Revising the manuscript — O.V. Trusova, A.V. Kamaev

The authors declare no conflicts interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:657-682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>
- Атопический дерматит у детей*. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2016:60. Ссылка активна на 31.05.2019. *Atopicheskii dermatit u detei*. Klinicheskie rekomendatsii. Soyuz pediatrov Rossii, Rossiiskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov, Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. 2016:60. Accessed May 31, 2019. (In Russ.). http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf
- Simpson E, Chalmers J, Hanifin J, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(4):818-823. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.005>
- Horimukai K, Morita K, Narita M et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:824-830.e6 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.060>
- Galinski EA, Pfeffer HP, Trupper HG. 1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidinecarboxylic acid. A novel cyclic amino acid from halophilic phototropic bacteria of the genus *Ectothiorhodospira*. *Eur J Biochem*. 1985;149:135-139.
- «Scientific Information: *Ectoin the natural stress-protecting molecule*», p.36, Bitop AG, Stockumer Str. 28,58453 Witten, Germany. Available from: [http://www.ectoin.net/data/download/bitop_basisbroschuere%20\(1\).pdf](http://www.ectoin.net/data/download/bitop_basisbroschuere%20(1).pdf)
- Камаев А.В., Трусова О.В. Клиническая эффективность эктоина (ANS01) в форме назального спрея (препарат АкваМарис Сенс) в комплексной терапии персистирующего аллергического ринита у детей и подростков. *Рос оториноларингол*. 2015;4(77):132-144. Kamaev AV, Trusova OV. Clinical efficiency of ectoine (Ans01) in the form of nasal spray (Drug AquaMaris Sense) in treatment of persisitent allergic rhinitis in children and adolescents. *Ros otolaryngol*. 2015;4(77):132-144. (In Russ.).
- Marini A, Reinelt K, Krutmann J, Bilstein A. Ectoine-Containing Cream in the Treatment of Mild to Moderate Atopic Dermatitis: A Randomised, Comparator-Controlled, Intra-Individual Double-Blind, Multi-Center Trial. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27:57-65. <https://doi.org/10.1159/000351381>
- Graf R, Anzali S, Buenger J, et al. The multifunctional role of ectoine as a natural cell protectant. *Clin Dermatol*. 2008;26(4):326-333. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.01.002>
- Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31. <https://doi.org/10.1159/000247298>

Поступила в редакцию 20.07.19

Received 20.07.19

Принята к печати 10.09.19

Accepted 10.09.19