

# Клиническая и аппаратная оценка свойств и переносимости крема с филагринолом («Адмера») при atopическом дерматите у детей

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-16-32>

Статья поступила 22.05.2023  
 Статья принята в печать 29.05.2023  
 УДК 616.5-002.2

Авторы заявляют о конфликте интересов: авторы входят в редакционную коллегию журнала, статья создана при поддержке компании Dr. Reddy's.



**С. С. Масальский<sup>1,2</sup>, Ю. С. Смолкин<sup>1,2,3</sup>, О. Ю. Смолкина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», Москва, 117513, ул. Островитянова, д. 6, Россия

<sup>2</sup> Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России, Москва, Россия

<sup>3</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

**Масальский Сергей Сергеевич** — к. м. н., ответственный секретарь Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, врач аллерголог-иммунолог; ORCID ID 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com.

**Смолкин Юрий Соломонович** — д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, вице-президент Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, врач аллерголог-иммунолог ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», ORCID ID 0000-0001-7876-6258, e-mail: smolking@df.ru.

**Смолкина Ольга Юрьевна** — врач-дерматолог ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», ORCID ID 0000-002-3235-6461, e-mail: o.smolkina@adair.ru.

## Абстракт

**Цель** — оценить возможность применения крема с 5%-м филагринолом («Адмера») у детей (0–18 лет) в качестве эмоленга при atopическом дерматите (АтД) и получить инструментальные данные об увлажненности кожи.

**Материалы и методы.** Открытое интервенционное исследование в параллельных группах детей с АтД 0–18 лет (n = 72, медиана возраста 6 [3,75; 7,0] лет). 2 равные группы: 1-я получала крем метилпреднизолона 1 р/сут на очаги поражения в течение 14 дней + эмоленг «Адмера» на остальную кожу; 2-я группа — аналогичное лечение + крем с 5%-м филагринолом наносился начиная с 5 дня на очаги поражения.

**Результаты.** Стандартная терапия применением топического глюкокортикостероида в комплексе с эмоленгом была эффективна. Индексы тяжести на фоне лечения стероид + эмоленг достоверно снижались: EASI 11,5 [6,0; 17,0] vs 2 [1; 3,8] балла, p < 0,001; площадь поражения кожи с 17,5% [10,0; 26,8%] до 3,5% [1,25; 6,0%], p < 0,001; оценка IGA 2 [2; 3] vs 1 [1; 2], p < 0,01. Оценка общего зуда при АтД (max 10) на фоне терапии стала достоверно меньше: ночной зуд снизился с 3 [1; 7] до 1 [1; 3] и дневной зуд с 4 [3; 7] до 2,5 [1; 4] баллов, p < 0,01.

Средние применения аппаратно измеренной увлажненности кожи вне очагов поражения исходно составили 8 [6,0; 12,0] ЕД. После 14 дней эмоленга увлажненность сухой чистой кожи увеличилась до 10 [8,0; 15,0] ЕД (p = 0,017). Увлажненность кожи на пораженных участках достоверно повысилась с 8 [6; 10] до 12,0 [8; 15] ЕД (p = 0,001).

Органолептическая оценка крема пациентами составила 4,48 балла (max 5). В ходе настоящего исследования не было зарегистрировано случаев развития нежелательных явлений (НЯ), отвечающих критериям серьезной или умеренной силы реакции. 11,3% пациентов отмечали проявления кожного зуда, который быстро купировался без лечения.

**Заключение.** Крем с 5%-м филагринолом («Адмера») достоверно повышает увлажненность кожи, измеренную инструментально в области высыпаний и сухой кожи без очагов дерматита. Крем не вызывает значимых побочных реакций и может использоваться совместно с топическими стероидами.

**Ключевые слова:** дерматит, филагрин, филагринол, дети, увлажненность.

**Для цитирования:** Масальский СС, Смолкин ЮС, Смолкина ОЮ. Клиническая и аппаратная оценка свойств и переносимости крема с филагринолом («Адмера») при atopическом дерматите у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 2: 16–32. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-16-32>

## Для корреспонденции:

Масальский Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», ответственный секретарь Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России.

Адрес: 117513, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 6.

E-mail: masalskysergey@yandex.ru.

## For correspondence:

Sergey S. Masalskiy, candidate of science, Executive Secretary of Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia (APAIR), allergist-immunologist of Scientific-Clinical Consultative Center of Allergy and Immunology.

Address: 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia.

E-mail: masalskysergey@yandex.ru.

# Clinical and hardware evaluation of moisturizing properties and tolerability of a emollient cream with filagrinol (“Admera”) in atopic dermatitis in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-16-32>

Received 22.05.2023

The article is accepted for publication 29.05.2023

Conflict of interest: The authors declare a conflict of interest: the authors are on the editorial board of the journal; the article was created with the support of Dr. Reddy's.

**S. S. Masalskiy**<sup>1,2</sup>, **Yu. S. Smolkin**<sup>1,2,3</sup>, **O. Yu. Smolkina**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology, 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Association of Pediatric Allergists and Immunologists, 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Practical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 91 Volokolamskoe Shosse, 125371, Moscow, Russia

**Masalskiy Sergey Sergeevich** — Candidate of Medical Sciences, Deputy secretary Association of Pediatric Allergists and Immunologists, ORCID ID 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com.

**Smolkin Yuri Solomonovich** — Doctor of Science, Professor of Department of Clinical Immunology and Allergology of the Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Practical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, vice-president of Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia (APAIR), allergist-immunologist of Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology. ORCID ID 0000-0001-7876-6258, e-mail: smolking@df.ru.

**Smolkina Olga Yurievna** — dermatologist of Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology, ORCID ID 0000-002-3235-6461, e-mail: o.smolkina@adair.ru.

## Abstract

**Objective.** Evaluate the possibility of using a cream with 5% filagrinol (“Admera”) in children (0–18 years old) as an emollient in atopic dermatitis (AtD) and receive hardware measurements of skin hydration.

**Materials and methods.** Open interventional study in parallel groups of children with AtD 0–18 years old (n = 72, median age 6 [3.75; 7.0] years). 2 equal groups: group 1 received methylprednisolone cream 1 time daily on lesions for 14 days + Admera emollient on the other skin; group 2 received the same treatment + cream with filagrinol 5% applied from day 5 on the lesions.

**Results.** Standard therapy with topical steroids and emollients was effective. The severity indices during steroid + emollient treatment decreased significantly: EASI 11.5 [6.0; 17.0] vs 2 [1; 3.8] scores, p < 0.001; skin lesion area from 17.5% [10.0; 26.8%] to 3.5% [1.25; 6.0%], p < 0.001; IGA score — 2 [2; 3] vs 1 [1; 2], p < 0.01.

The total itching score for AtD (max 10) became significantly lower with therapy: nocturnal itching decreased from 3 [1; 7] to 1 [1; 3] and daytime itching from 4 [3; 7] to 2.5 [1; 4] points, p < 0.01.

The mean values of hardware-measured skin hydration outside the lesion areas were 8 [6.0; 12.0] units at baseline. After 14 days of emollient, hydration of dry clear skin increased to 10 [8.0; 15.0] units (p = 0.017). The hydration of the skin on the affected areas increased significantly from 8 [6; 10] to 12.0 [8; 15] units (p = 0.001).

The patients' organoleptic evaluation of the cream was 4.48 (max 5). No serious or moderate adverse events (AEs) were reported in this study. In 11.3% of cases, the skin itching was detected, but resolved rapidly without treatment.

**Conclusion.** The cream with 5% filagrinol (“Admera”) significantly improved skin hydration, as measured instrumentally, in the area of dermatitis and dry skin without ones. The cream caused no significant adverse reactions and could be used together with topical steroids.

**Keywords:** dermatitis, filagrin, filagrinol, children, hydration.

**For citation:** Masalskiy SS, Smolkin YuS, Smolkina OYu. Clinical and hardware evaluation of moisturizing properties and tolerability of a emollient cream with filagrinol (“Admera”) in atopic dermatitis in children. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2023; 2: 16–32. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-16-32>

## ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — генетически детерминированное заболевание и зависит от степени нарушения эпидермального барьера и дисфункции иммунного ответа [1]. Несмотря на то что иммунологические нарушения по Th2-типу обычно преобладают при этом заболевании, описаны эндотипы воспаления с участием других важных цитокинов (TSLP, IL33, Th17 и др.) [2].

Аналогично обстоит дело с барьерными нарушениями: несмотря на то что описано множество нарушений синтеза липидов, керамидов, лорикрина, наиболее изученным является филаггрин [3].

Кожа ребенка по своим свойствам значительно отличается от кожи взрослого. Она более проницаема и может подвергаться воздействию неблагоприятных факторов внешней среды. Атопический дерматит в раннем детском возрасте встречается

значительно чаще, чем у взрослых. Генетически обусловленные дефекты синтеза белка филаггрина, обеспечивающего нормальное функционирование эпидермального барьера, наблюдаются у 10% европейцев [4]. Филаггрин участвует в формировании наружного слоя кожи, и нарушения в его строении ассоциированы со степенью тяжести атопического дерматита и его формой. В когорте COPSAC (Дания) у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой, в 43% случаев развивался атопический дерматит, и у 15% из них были обнаружены нулевые мутации в локусах R501X и (или) 2282del4, ответственных за синтез FLG [5]. Эти данные не включают в себя ненулевые мутации (описано более 40) и нарушение функции белка. Вероятно, роль филаггрина гораздо шире, поскольку имеются данные об ассоциации дефицита этого белка с бронхиальной астмой и атопическим маршем. При учете нескольких мутаций до 50% пациентов имеют разные дисфункции филаггрина [6]. Оценка количества мутаций и нарушений филаггрина в коже тем более затруднительно, что они могут иметь локальный характер. Например, в работе Смолкиной О. Ю. (2021) показано, что количество повреждений ДНК и метилирования генов в пораженных участках и на здоровой коже у пациентов с АТД было различным [7].

Филаггрин — основной структурный компонент, отвечающий за насыщение и удержание влаги в кожных покровах, он обеспечивает структурирование цитоскелета роговых клеток и стимулирование выработки эпидермальных липидов. При дефиците филаггрина в эпидермисе наблюдается снижение плотности корнеодесмосом и неполноценность структуры роговых «конвертов», а продукты его деградации участвуют в формировании натурального увлажняющего фактора. Конечные продукты метаболизма этого белка способствуют поддержанию рН на поверхности кожи в пределах физиологической нормы [8].

В комплексе терапевтических мероприятий при дефективности кожного барьера использование увлажняющей косметики является базисным мероприятием и обязательно на всех этапах терапии [9]. Эмоленты сами могут уменьшать воспаление и тяжесть состояния пациента с АТД. Кроме того, их использование снижает кратность и количество противовоспалительных средств, необходимых при лечении АТД. Эмоленты могут быть основным косметическим базисным средством

лечения детей с заболеванием легкой степени тяжести и частью лечения умеренных и тяжелых форм АТД [10].

Топические стероиды — препараты первой линии для терапии атопического дерматита во всех группах пациентов, включая детей с 4 мес., беременных, кормящих женщин. Эффективность современных нефторированных кортикостероидов позволяет быстро купировать воспаление и достаточно быстро переходить к использованию проактивной терапии в случае необходимости. При легких формах АТД высокая противовоспалительная активность подавляет очаговое воспаление в коже и в дальнейшем позволяет поддерживать ремиссию исключительно эмолентами. Нанесение эмолентов в комбинации с кортикостероидами в очагах поражения возможно уже в подострый период заболевания [11].

В составе «идеального» эмолента должны быть скомбинированы вещества с разными механизмами удержания влаги в коже, такие как хумектанты (прямые увлажнители, задерживающие молекулы воды), окклюзионные вещества, кератолитический компонент, устраняющие микротрещины [12]. Окклюзионные соединения, такие как вазелин, минеральное масло, образуют пленку на поверхности кожи и препятствуют испарению воды. Увлажнители (глицерин, молочная кислота, мочевины) привлекают и удерживают воду. Наличие в косметическом средстве физиологических липидов (холестерина, церамидов и свободных жирных кислот) позволяет заполнить межклеточные пространства между кератиноцитами и частично восстановить их барьерную и удерживающую влагу функции [13]. Эмоленты нового поколения содержат не только увлажняющие компоненты, но и восстанавливающие эпидермальный барьер вещества. Стало обыденным использование в увлажняющих кремах натуральных масел и церамидов, входящих в состав ламеллярных пластинок липидного слоя в межклеточном пространстве [14]. Рекомендовано использовать косметические средства, лишенные белковых аллергенов и гаптенов (способных провоцировать контактную аллергию), особенно у детей до 2 лет.

Рациональный уход за кожей наряду с избеганием аллергических и физических триггеров является ключом к успешному поддержанию ремиссии АТД. Адекватное очищение и увлажнение кожи приводит к нормализации эпидермального барье-

ра, уменьшению сухости кожи и трансэпидермальной потери влаги. Предполагается, что постоянное применение эмоленов нового поколения, влияющих на структуру и функциональную активность эпидермального барьера, является существенным компонентом в ускорении наступления ремиссии дерматита и предотвращении его рецидивов и повышении увлажненности кожи [15].

Информация об увлажненности кожи могла бы быть полезна в рутинной практике. Вместе с тем аппаратное измерение увлажненности обычно затруднено по причине недоступности прибора, и врач вынужден опираться исключительно на клинические признаки. Позиционируется, что дополнительные компоненты дают преимущества пациентам при использовании косметического продукта, однако этот вопрос требует дополнительного изучения.

Эмоленты нового поколения, обозначаемые как «эмоленты-плюс», включают активные соединения, которые влияют на микробиом и функциональную активность эпидермального барьера, что дает в перспективе дополнительные преимущества пациентам с атопическим дерматитом. В частности, филагринол, активируя синтез собственного филаггрина, способствует восстановлению гомеостаза в роговом слое, поддержанию его защитных функций, а также высокому уровню гидратации и физиологическому уровню pH [16].

Использование в практике «эмолента-плюс» «Адмера», содержащего 5%-й филагринол, должно улучшить увлажненность кожи у пациента. В российских исследованиях были получены данные влияния этого филагринол-содержащего крема на уровень гидратации кожи при использовании его в течение четырех и двенадцати недель [17, 18].

Особый интерес представляет изучение возможности сочетания крема с филагринолом и топических стероидов во время купирования обострений дерматита и выяснение наличия преимуществ и безопасности сочетанного применения продукта. На этапе планирования клинического исследования предполагалось, что применение косметического средства «Адмера» у детей разных возрастных групп с атопическим дерматитом на фоне применения стандартной терапии будет повышать приверженность пациентов к терапии, способствовать более эффективному устранению симптомов заболевания, в частности, способствуя увлажнению и смягчению кожи, ослаблению субъ-

ективных ощущений, стимулируя восстановление функциональной активности кожного барьера.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** — оценить возможность применения крема с 5%-м филагринолом («Адмера») у детей (0–18 лет) в качестве базового ухода при АтД и получить объективные данные об увлажненности кожи при его использовании, в том числе на область высыпаний совместно с глюкокортикостероидами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое интервенционное исследование в параллельных группах. В исследование включены дети 0–17 лет с атопическим дерматитом в стадии обострения. Исходные данные представлены в таблице 1.

Проведенное вмешательство. Длительность исследования составляла 14 дней. Всем участникам проводился клинический осмотр, оценка тяжести атопического дерматита, после чего они рандомно распределялись по 2 группам: первая получала топический глюкокортикостероид (тГКС) (метилпреднизолон ацепонат) на высыпания 1 раз в сутки + крем с 5%-м филагринолом на участки кожи без высыпания 2 р/сутки; вторая группа — такое же лечение + дополнительно с 5-го дня крем с 5%-м филагринолом на места высыпаний дополнительно к топическим кортикостероидам. Родителям было рекомендовано наносить эмомент через 30–60 минут после кортикостероида на кожу вечером и без стероида утром.

Пациентам и (или) их родителям объяснялись правила нанесения эмолента, его частота, после чего пациенты до 9 лет получали 300 мл крема на 14 дней, а пациенты старшего возраста 450 мл крема.

Рандомизация пациентов проводилась методом последовательного присвоения номера. Далее четные номера в ряду включались в первую группу, нечетные — во вторую группу.

Оценка тяжести атопического дерматита проводилась клинически с использованием международных валидированных шкал по стандартным методикам: оценка тяжести дерматита по шкале врача-исследователя (Investigators Global Assessment, IGA); площадь поражения (Body Surface Index, BSI) и оценка тяжести поражения кожи при АтД (Eczema Area and Severity Index, EASI, включающий в себя оценку эритемы, уплотнений, расчесов и лихенификации сыпи и учитывающий



Таблица 1. Клинические характеристики исследуемой популяции  
Table 1. Clinical characteristics of the study population

Признак	Значение	Примечания
Пациенты Всего Закончили исследование	72 чел. 65 чел.	
Возраст, медиана	6 [3,75; 7,0] лет	min 8 мес., max 17 лет
Раса	европейцы	
Дебют атопического дерматита (по возрасту): до года 1–3 года С 3 лет После 7 лет	42 чел. (60,0%) 14 чел. (20,0%) 10 чел. (14,3%) 4 чел. (5,7%)	У 2 пациентов данных о дебюте не было
Форма дерматита ограниченная распространенная	55,7% 44,3%	Ограниченный < 10% кожи
Характер течения заболевания: постоянные обострения частые обострения редкие обострения	11 чел. (15,7%) 33 чел. (47,1%) 26 чел. (37,1%)	
Связь обострений с пищевой аллергией (мнение родителей)	54,3%	
Наличие зуда (мнение родителей)	85,7%	
Сочетание с аллергическим ринитом или астмой	54,3%	
Исходная оценка IGA, медиана	2 [2;3]	
EASI на скрининге, медиана	11,5 [6,0; 17,0]	

площадь поражения каждой области тела). Дополнительно до и после вмешательства оценивали шкалу тяжести зуда и пациентоориентированную оценки экземы (The Patient Oriented Eczema Measure, POEM). Анкета предназначена для самостоятельного заполнения и (или) заполнения родителем/законным представителем. Предлагалось выбрать один из вариантов ответа на каждый из приведенных ниже семи вопросов, после чего производился подсчет суммарных баллов по стандартной методике. Вопросы, посвященные сухости кожи и зуду, оценивались особо.

Силу ночного и дневного зуда измеряли по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале — количественной шкале оценки самого сильного зуда (Numeric Rating Scale, NRS). Опросник представляет собой визуальную аналоговую шкалу от 0 до 10 баллов, где 0 баллов соответствует отсутствию зуда, а 10 — максимально сильному ощущению. В исследовании оценивался дневной и ночной зуд за неделю, предшествующую началу исследования. Зуд оценивали опекуны ребенка.

Увлажненность кожи оценивалась аппаратно. Использовалась видеодерматоскопия с помощью прибора с принадлежностями для

определения влажности путем измерения электропроводности кератиноцитов. В исследовании применялся аппарат ASW (Aramo Smart Wizard) с принадлежностями, предназначенный для диагностики кожи (дерматоскопии) и волос (трихоскопии) под увеличением. В исследовании использовался вариант исполнения ASW-100 с линзой X30 со встроенным измерителем влажности и программное обеспечение Wizard, версия 0.19. Принцип метода: содержание влаги в поверхностном слое кожи количественно определяется в условиях прохождения электрического тока. Электропроводность и сила тока между щупами датчика, непосредственно касающимися поверхности кожи, измеряются и преобразуются в цифровую форму для последующей оценки. Чем выше содержание влаги в кератиноцитах, тем выше коэффициент электропроводности. Регистрация результатов проводилась в единицах по методике аппарата.

Для изучения увлажненности кожи без признаков сыпи проводились 3 измерения влажности кожи с помощью аппарата в области правого предплечья с фронтальной стороны ниже кубитальной ямки. Средний показатель вносился в таблицу.

Таблица 2. Состав исследуемого продукта  
Table 2. Composition of the investigated product

**Состав, компоненты:** Aqua, Filagrinol\*, Glyceryl Stearate/PEG-100 Stearate (Arlacel 165), Cyclomethicone, Glycerol, Niacinamide, Polyamide-5, Sorbitan Monostearate, Cetylalcohol, Hydroxypropyl Bispalmitamide MEA (Ceramide PC 104), 18-beta Glycyrrhetic acid, Phenoxyethanol, Sheabutter, Sodiumcitrate, Aloebutter, Citricacidmonohydrate, Cocoabutter, Mangobutter, Disodium EDTA, Zincoxide, BHT, Sweet floral fragrance.

\* — заявленная доля филагринола 5%.

При измерении увлажненности в области сыпи датчик помещался в очаг наиболее выраженных поражений. При прочих равных условиях предпочтение отдавалось кубитальной ямке справа. Измерения проводились по аналогичной методике. Во всех указанных случаях измерение влажности непораженной кожи и кожи в области сыпи проводили до терапии и на втором визите через 14 дней.

Оценка удовлетворенности органолептическими свойствами крема проводилась с помощью опроса-анкеты, где пациентам и их родителям было предложено ответить на ряд вопросов и оценить приемлемость использования косметического продукта по 5-балльной шкале Лакерта: от 5 (отлично) до 1 (неприемлемо). В случае возникновения нежелательных явлений они фиксировались на 2-м визите, одновременно собиралась информация о скорости и связи реакции с использованием крема, а также о силе нежелательного эффекта.

Критериями невключения были: наличие мокнущих или инфицированных участков кожи, занимающих значительную часть поверхности тела; диффузная форма атопического дерматита, когда использование эмоленов не показано; атопический дерматит тяжелой степени; использование других эмоленов с целью исключения возможного сочетанного действия и невозможности объективной оценки исследуемого средства; острые инфекционные заболевания, другие кожные процессы.

Исследуемое косметическое средство: «Ад-мера» — крем для ухода за сухой и чувствительной кожей тела для детей 0+ и взрослых (производитель Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия). Свидетельство о государственной регистрации: R.000861.04.22. Одобрен ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», эксперт-

ное заключение № 77.01.12. П.003423.11.19 от 15.11.2019 г. Состав представлен в таблице 2.

Статистический анализ. Все результаты были проверены на нормальность и равенство дисперсий с помощью критерия Шапиро — Уилка. В исследовании данные распределены неравномерно. Для 2 независимых выборок применялся тест Манна — Уитни, для парных измерений использовался ранговый тест Вилкоксона. Если групп более 2, применялась модификация дисперсионного анализа для непараметрических данных — тест Краскелла — Уоллиса, для парных измерений — тест Фридмана. Анализ проводился в графической оболочке для языка R (4.1) — Jamovi 2.3\*.

## ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для полноценной оценки эффективности уходового средства 14 дней могут быть недостаточным периодом. Мы полагаем, что увеличение сроков нанесения эмоленов долговременно повысит увлажненность кожи. Период 2 недели выбран как типичный интервал в рутинной клинической практике, в течение которого врач курирует больного. По этическим соображениям не проводилось сравнение эффективности стероидного крема и эмолента изолированно при купировании обострений в детском возрасте. Пациенты получали крем на руки и использовали его в домашних условиях — невозможно точно проконтролировать правильность нанесения и количество нанесенного крема на кожу.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование инициировано у 72 детей, в возрасте от 8 месяцев до 17 лет, и закончено у 65 пациентов, 7 пациентов не явились на повторный визит.

\* The jamovi project (2022). *jamovi*. (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>. R Core Team (2021). *R: A Language and environment for statistical computing*. (Version 4.1) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org> (R packages retrieved from MRAN snapshot 2022-01-01).

Таблица 3. Изменение степени тяжести дерматита по критериям IGA в течение 14 дней  
Table 3. Change in the severity of dermatitis according to IGA criteria within 14 days

Степень тяжести/баллы	Визит 1, %	Визит 2, %
Чистая кожа — 0	0	10,5
Практически чистая кожа — 1	13,0	42,1
Легкая степень — 2	50,7	42,1
Среднетяжелая степень — 3	34,8	5,3
Тяжелая степень — 4	1,4	0

$p < 0,001$ .

Диагноз «атопический дерматит» выставлялся клинически согласно общепринятым критериям Ханнифина и Райка и определению, приведенному в позиционной статье Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России [1, 9, 11].

Медиана возраста пациентов составила 6 лет с межквартильным интервалом [3,75; 7,0] лет, что отражает неравномерный возрастной состав детей с АтД. В нашем исследовании 2/3 пациентов были младше 7 лет, однако не было различий по половому и расовому составу.

Атопический дерматит манифестировал у детей в различные возрастные периоды и имел неодинаковую степень тяжести в соответствии с реальной клинической практикой и практикой реальной обращаемости в медицинское учреждение. До года дерматит дебютировал у 60% пациентов, в возрасте 1–3 лет у 20,0%, в 3–7 лет у 14,3% и после 7 лет у 5,7% детей.

По тяжести атопического дерматита пациенты распределились примерно на одинаковые группы: 55,7% имели ограниченную форму заболевания и 44,3% распространенную форму заболевания. Пациенты с диффузной формой не включались в исследование, поскольку использование эмолентов в первые дни при выраженном течении кожного процесса повышает риски инфицирования кожи. Возраст и форма течения были связаны между собой. Пациенты младшего возраста отличались более частой встречаемостью распространенной формы заболевания. Средние значения возраста у детей с распространенным дерматитом составили 4 года, напротив, в группе с ограниченным дерматитом — 7 лет, с достоверной разницей 3 (ДИ 95%: 1; 4) года,  $p < 0,001$ .

Постоянные и очень частые обострения (практически без периодов ремиссии и чистой кожи)

отмечали 15,7% пациентов, обострения более 3 раз в год — 47,1% пациентов, и редкие обострения наблюдались у 37,1% детей. Дети с ограниченной формой достоверно чаще имели длительное персистирующее течение высыпаний ( $p = 0,009$ ), что, вероятно, может быть связано с низкой приверженностью пациентов к лечению своего кожного процесса.

По мнению родителей, связь обострений с пищевой аллергией была у 54,3% детей, соответственно не отмечали ее 45,7% больных атопическим дерматитом.

Зуд кожи является обязательным признаком дерматита, однако дети раннего возраста не могут рассказать о своих ощущениях и жалобах. По оценке родителей, 14,3% детей не имело зуда. Подавляющее большинство опекунов (85,7%) отметили, что у детей имел место зуд кожи различной интенсивности.

Сопутствующие респираторные аллергические болезни в виде аллергического ринита и (или) астмы отмечались у 54,3% детей, пищевая аллергия, по мнению родителей, наблюдалась у 42,9% пациентов.

## ОБЪЕКТИВНЫЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Степень тяжести дерматита для унификации оценивалась по шкалам IGA (Investigator Global Assessment) на первом и втором визитах. До терапии IGA у пациентов варьировался от 1 до 4 баллов. В исследование включались только дети с обострением, оценки «0 — чистая кожа» исходно не было. У большинства детей до терапии состояние оценивалось как атопический дерматит легкой и средней степени тяжести: от 1 до 3 баллов согласно международной шкале IGA\*.

После 14 дней терапии 52,5% детей имели практически чистую и чистую кожу (IGA 0-1), а у 42,1% — оценка IGA составила 2 балла, что соот-

\* [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_394073/8cae74d5aeedea41504bd85c47c22f0eb62d7b08/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_394073/8cae74d5aeedea41504bd85c47c22f0eb62d7b08/)

ветствует легкому течению дерматита. Различия между значениями в столбцах представленной ниже таблицы 3 достоверны ( $p < 0,001$ ).

При анализе эффективности терапии в группах, разделенных по способу применения эмоленгов в очаге поражения: ГКС в виде монотерапии и ГКС + эмомент, различий к окончанию наблюдения, согласно оценке IGA, не зафиксировано.

Сравнение средних показателей индекса IGA до и после терапии показало значимое уменьшение тяжести заболевания в течение 14 дней. Средние значения в общей группе пациентов (медиана и квартили) до применения препаратов составили — 2 [2; 3], на втором визите наблюдалось достоверное снижение средних показателей до 1 [1; 2] балла. Ранговый парный W-тест показал различия в значениях: на фоне терапии оценка исследователя снизилась ( $W = 406$ ,  $p < 0,01$ ). Разница средних составила 1 балл (ДИ 95%: 1; 1,5). Размер эффекта на фоне терапии составил 1,0 — большой эффект.

Степень тяжести дерматита в нашей выборке не влияла на динамику улучшения высыпаний на фоне терапии. Стандартная схема с использованием тГКС + эмомент приводила к улучшению состояния в обеих группах в среднем на 1 ступень за 2 недели между визитами. Оценки снижались в группах: с 2 до 1 vs с 3 до 2 баллов ( $p = 0,35$ ). После терапии разницы в динамике и скорости улучшения течения заболевания среди детей с ограниченной и распространенной формой дерматита получено не было.

Объективные оценки тяжести поражения кожи в общем коррелировали с клинической оценкой исследователя.

Площадь высыпаний уменьшалась под действием противовоспалительной терапии: средние показатели BSI до лечения составили 17,5% [10,0; 26,8] с размахом от 2–54%. После терапии площадь сыпи у пациентов уменьшилась и составила в среднем 3,5% [1,25; 6,0%]. Разница медиан, согласно ранговому тесту, приняла значение 14,5% (95% ДИ: 12,5; 16,5%),  $p < 0,001$ .

Индекс EASI показал следующие результаты. Распределение значений отличалось от параметрического. Значения колебались в широком диапазоне от 3 (легкий дерматит) до 35 (тяжелая распространенная форма). Большинство пациентов имели легкую и среднетяжелые формы АтД. Медианой EASI на первом визите была 11,5 [6,0; 17,0] балла.

После терапии стероидами в сочетании с эмоментом на сухую кожу показатели достоверно

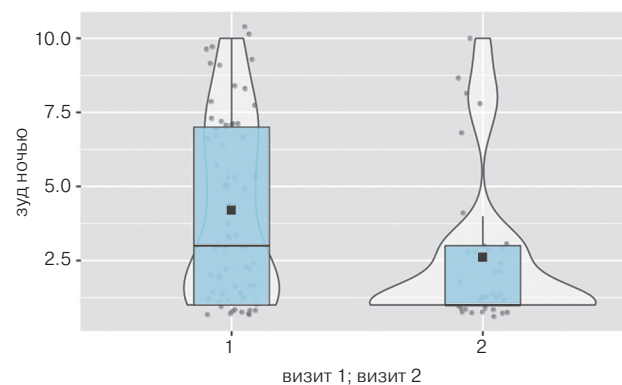


Рис. 1. Сравнение оценки ночного зуда на визите 1 (скрининг) и через 2 недели наблюдения,  $p < 0,001$

Fig. 1. Comparison of the assessment of night itching at visit 1 (screening) and after 2 weeks of observation,  $p < 0,001$

уменьшились и составили на 2-м визите 2 [1; 3,8] балла. Степень тяжести дерматита после терапии в основном соответствовала легкому течению. Ранговый тест W показывает достоверную разницу средних в 9 баллов (95% ДИ: 7,9; 10,2),  $p < 0,001$ . Размер эффекта от лечения соответствует сильному эффекту, что согласуется с литературными данными — стероидные гормоны в остром периоде дерматита имеют высокую степень эффективности и доказательности.

Зуд в исследовании оценивался родителями по 10-балльной шкале. В исследование включался максимальный показатель за последнюю неделю. Ночной и дневной зуд оценивался отдельно. Зуд при атопическом дерматите обусловлен воспалением в очагах поражения и ксерозом кожи. Родителям затруднительно разделить причины зуда, и при опросе пациентов использовалась комплексная единая оценка ощущения зуда.

Медиана ночного зуда до терапии в общей группе составила 3 [1; 7] со значительным снижением после терапии ГКС и использованием эмоленга до 1 [1; 3] балла. Результирующие парные медианы составили 4,5 и 1 балл, соответственно, с разницей средних 3 балла (ДИ 95%: 2; 4). Размер статистического эффекта был 0,86, что соответствует большому эффекту влияния на признак,  $p < 0,001$  (рис. 1).

Медиана дневного зуда оценивалась по сходной методике и составляла в общей группе на первом визите 4 [3; 7] балла против 2,5 [1; 4] балла на втором визите. Диапазоны колебаний показателя были примерно равные, однако большинство детей показали



Таблица 4. **Распределение ответов на вопрос № 7 шкалы РОЕМ о сухости кожи**  
 Table 4. **Distribution of answers to question No. 7 of the POEM scale about dry skin**

Какой у Вас номер визита?	респонденты	0 дней	1–2 дня	3–4 дня	5–6 дней	каждый день	ни одного	Всего
Скрининг, визит 1-й	Наблюдаемый	2	4	6	7	50	2	69
	% в строке	2,95	5,8	8,7	10,1	72,5	2,9	100,0
Визит 2-й, после использования крема «Адмера»	Наблюдаемый	21	18	6	4	11	21	60
	% в строке	35,0	30,0	10,0	6,7	18,3	35,0	100,0

значительную динамику зуда на фоне использования топической терапии. Разница средних рангов составила 2,26 (ДИ 95%: 1,5; 3,0). Размер эффекта — 0,72 — умеренный.

Независимо от формы атопического дерматита (ограниченная или распространенная), связанной с аллергическим заболеванием или без него, терапия была эффективна. Зуд снижался на фоне терапии как у детей с ограниченной формой, так и при распространенном варианте.

Шкала РОЕМ (Patient-Oriented Eczema Measure). Пациентоориентированные шкалы являются важным способом оценки влияния дерматита на пациента и восприятия человеком своей патологии. На скрининге в общей группе медиана РОЕМ составляла 12 [8; 15] баллов, что соответствует атопическому дерматиту средней степени тяжести. После проведенной терапии РОЕМ достоверно уменьшилась до 4 [2; 9] (АтД легкой степени), с разницей средних — 7 [ДИ 95%: 4,5; 9].

При анализе субгрупп по способу (нанесение эмоленда в очаге заболевания) РОЕМ не выявило разницы в самооценке и восприятии дерматита у детей из групп изучения: как использовавшей ГКС на участках пораженной кожи, так и второй группой, использовавшей ГКС + «Адмера»,  $p=0,70$ . На фоне комбинированной терапии показатели РОЕМ уменьшились в обеих выборках. Сочетанное применение тГКС и эмоленда показало свою эффективность в терапии атопического дерматита.

Очевидно, что шкала РОЕМ позволяет оценить эффективность эмолендов в отношении восприятия пациентом своего ксероза. Сухость кожи предлагается оценить респонденту в 7-м вопросе: «Сколько дней за последнюю неделю у Вас/Вашего ребенка кожа была сухой или грубой из-за атопического дерматита?» В исследовании удалось показать, что при использовании крема с 5%-м филагринолом отмечается достоверный рост количества дней, когда родители отмечали, что кожа их ребенка была не сухая.

Ко второму визиту 65% пациентов отметили улучшение (кожа не была сухой или была сухая 1–2 дня в неделю), по сравнению с 9,6% ответивших подобным образом изначально. Различия между данными получены с высокой степенью достоверности ( $p<0,001$ ) (таблица 4).

Оценка РОЕМ в группе детей с ограниченной формой была ниже, чем при распространенной форме (Me 10 vs 13,5,  $p=0,031$ ). Родители детей оценивают ограниченную форму как легкую, несмотря на более частые рецидивы в этой группе.

Не было выявлено различий в оценках РОЕМ в двух группах пациентов, разделенных по использованию эмоленда и стероида в очаге сыпи ( $p=0,52$ ).

#### **Увлажненность кожи (аппаратные измерения)**

В исследовании изучалась увлажненность кожи на фоне использования крема «Адмера» и возможность сочетания крема и топических глюкокортикостероидов, в том числе в очаге поражения. При исследовании содержания воды были измерены показатели до терапии и назначения эмоленда (таблица 5).

#### *Аппаратная оценка увлажненности кожи без высыпаний*

Увлажненность кожи вне очага поражения колебалась в диапазоне 29 единиц: от 4 до 33 ед. Средние значения в общей группе составили 8 ед. с межквартильным диапазоном [6,0; 12,0] ед. Из графика и статистической таблицы видно, что примерно 2/3 детей имеют увлажненность менее 12 ед. Есть небольшое количество участников с аномально высокой увлажненностью, возможно, это особый клинический вариант течения дерматита. Вопрос требует дополнительного изучения.

В рассматриваемом исследовании не прослеживалось зависимостей между клиническими вариантами дерматита, увлажненностью кожи в очаге сыпи и в области сухой кожи ( $p>0,05$  во

Таблица 5. Суммарная описательная таблица увлажненности кожи, n = 65  
Table 5. Summary descriptive table of skin hydration, n = 65

	Кожа, скрининг (визит 1-й)	Кожа, визит 2-й	Высыпания, скрининг (визит 1-й)	Высыпания, визит 2-й
Среднее	10,0	12,2	9,09	12,8
Стандартное отклонение	6,22	6,75	4,73	6,74
Диапазон	29	31	22,0	30,0
Минимум	4	4	4,00	6,00
Максимум	33	35	26,0	36,0
Шапиро — Уилк, W	0,746	0,803	0,818	0,854
Шапиро — Уилк, p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
25-й процентиль	6,00	8,00	6,00	8,00
50-й процентиль	8,00	10,0	8,00	12,0
75-й процентиль	12,0	15,0	10,0	15,0

всех случаях, непараметрический анализ Краскелла — Уоллиса):

- время дебюта дерматита;
- возраст ребенка;
- ограниченная и распространенная формы АтД;
- предполагаемая связь обострения с аллергеном;
- наличие зуда кожи по мнению родителей;
- связь с пищевыми аллергенами;
- наличие сопутствующих респираторных аллергических заболеваний и пищевой аллергии.

Возможно, скромная величина выборки не позволила показать зависимости между показателями, либо процессы воспаления и нарушения кожного барьера, характерные для внешнего эндотипа атопического дерматита, являются стабильными и не зависят от вышеуказанных факторов.

В области сухой кожи без высыпаний, где не использовались глюкокортикостероиды, увлажняющий эффект был связан исключительно с использованием эмолента. После 14 дней применения наблюдалось значимое повышение среднего балла увлажненности: медианы в группах увеличились с 8 до 10 единиц, средняя разница 2,5 ЕД (ДИ 95%: 5,5; 0) с небольшим размером эффекта 0,39. Использование непараметрического дисперсного анализа для попарных сравнений по Дурбину — Коверу дают статистику критерия меньше критического уровня,  $p = 0,017$  (рис. 2).

#### Аппаратная оценка увлажненности кожи в очаге поражения

В общей группе на 1-м визите в очаге сыпи увлажненность составила в среднем 8 [6; 10] единиц, что не

отличалось от увлажненности кожи предплечья без признаков воспаления (8 [6; 12]),  $p = 0,76$ . После использования кортикостероидов и эмолента в очаге сыпи средние показатели увлажненности выросли с 8 [6; 10] до 12 [8; 15] единиц. Различия между повторными измерениями были достоверны. Ранговый тест W Вилкоксона показал значимое повышение увлажненности на 4,00 балла (ДИ 95%: 6,0; 2,0) с размером эффекта 0,67 (средний),  $p = 0,001$  (рис. 3).

В исследовании проведено изучение эффекта добавления эмолента к ГКС в очаге поражения. Длительность комбинированной терапии (эмолент + стероид) в очаге поражения составила 9 дней, общая длительность 14 дней. Добавление эмолента с 5-го дня терапии не изменяло значительно увлажненность кожи к 14-му дню наблюдения по сравнению с использованием ГКС на область сыпи изолированно.

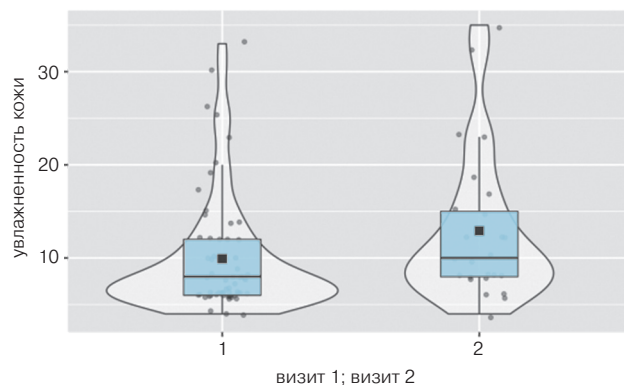


Рис. 2. Динамика изменения увлажненности в месте ксероза на 1-м и 2-м визитах

Fig. 2. Dynamics of the change in hydration at the xerosis site at the 1st and 2nd visits

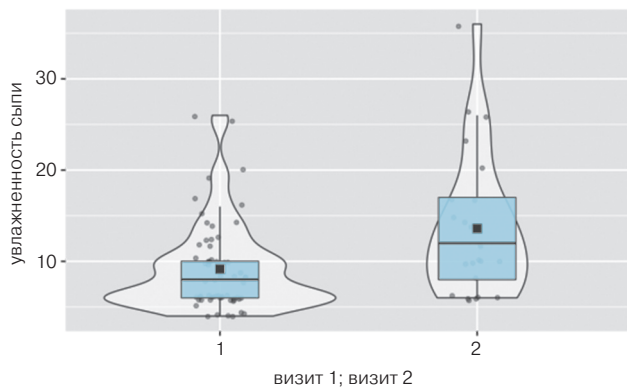


Рис. 3. Динамика изменения увлажненности в месте сыпи на фоне терапии

Fig. 3. Changes in hydration at the rash site against the background of therapy

Однако наблюдался четкий положительный тренд, проявляющийся в росте медиан аппаратной увлажненности сыпи. В первой группе, где использовался исключительно метилпреднизолона ацепонат однократно в сутки, медиана увлажненности составила 10 [6; 15] по сравнению со второй группой, дополнительно наносившей эмомент, где она составила 12 [8; 15] Ед,  $p=0,59$ . Возможно, это связано с коротким периодом использования эмомента на области поврежденной кожи. Графики сравнения средних и плотности распределения значений представлены на рис. 4. Отмечается незначительный рост показателей.

Из приведенных данных видно, что существует тенденция к повышению увлажненности кожи при совместном использовании ГКС + эмомент, но эта зависимость слабая. Использование современного нефторированного стероида – метилпреднизолона ацепоната, являющегося пролекарством, коротким курсом приводит к достаточному росту увлажненности кожи и к купированию воспаления и, видимо, не позволяет развиваться неблагоприятным последствиям на коже, по крайней мере в течение 2 недель. Добавление эмомента позволяет увеличить содержание влаги в очаге воспаления, хотя из-за короткого периода совместного применения эта разница незначительна. Вероятно, необходимы более длительные курсы применения эмомента для достоверной реализации эффекта увлажнения в очаге поражения в в полной мере.

### Оценка органолептических свойств

Органолептика и переносимость косметического продукта очень важны для пациента и по-

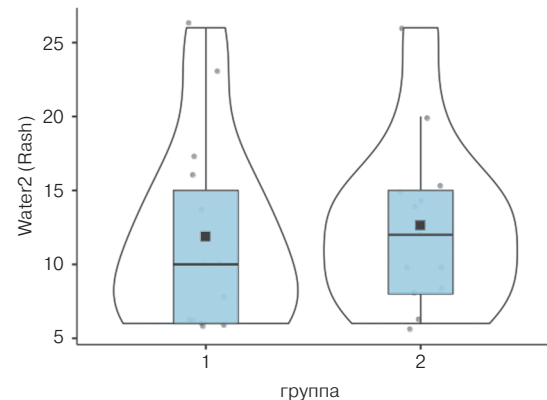


Рис. 4. Аппаратная увлажненность кожи в области сыпи после терапии: 1 группа — топический кортикостероид; 2 группа топический стероид + крем с 5% филагринолом,  $p=0,59$

Fig. 4. Apparent skin hydration in the dermatitis's area after therapy: group 1 — topical corticosteroid; group 2 - topical corticosteroid + cream with 5% filagrinol,  $p=0.59$

вышают приверженность к лечению. Эмоменты наносятся в домашних условиях, поэтому важно, чтобы пациенты и их родители были удовлетворены качеством продукта.

Дополнительно в анкету были включены вопросы о применимости крема в реальной практике по мнению пациентов. После 2 недель использования получены данные, касающиеся особенностей крема и нанесения его на кожу. Использовали модифицированную 5-балльную шкалу Лакерта. Результаты представлены в таблице 6.

Общая оценка крема, по мнению опрошенных, составила 4,48 (max 5), «отлично» — 50,8%, «хорошо» — 46,0%, «удовлетворительно» — 3,2%. Это является высоким показателем и говорит о высоком качестве продукта.

Оценки «хорошо» или «отлично» для консистенции назвали 92,2% респондентов. Большинство было полностью довольны скоростью впитывания (100%) и однородностью кремовой структуры (98,4%). Пациенты отметили отсутствие липкости (98,4%) и удобство использования косметического продукта (98,4%). Высокие оценки получили жирность (93,2%), субъективное чувство увлажнения после нанесения (90,5%) и смягчение кожи (93,5%). К использованию дозатора не было претензий у 82,5%, к герметичности у 96,8% и запаху у 85,7% респондентов.

Субъективные оценки, повлиявшие на итоговый результат, были получены по показателям «запах» и «удобство дозатора». Традиционно пред-

Таблица 6. Оценка органолептических свойств продукта  
Table 6. Evaluation of the organoleptic properties of the product according to the patients

Показатель	Оценка пользователей				
	Отлично, %	Хорошо, %	Удовлетворительно, %	Плохо, %	Неприемлемо, %
Консистенция	68,8	23,7	7,8		
Однородность	63,5	34,9	1,6		
Запах	60,3	23,8	11,1	3,2	1,6
Отсутствие липкости	68,3	25,4	4,8		1,6
Жирность	56,5	37,1	4,8		1,6
Увлажнение	44,4	46,0	9,5		
Смягчение	53,2	40,3	6,5		
Удобство нанесения	66,7	25,4	6,3	1,6	
Скорость впитывания	77,4	22,6			
Удобство дозатора	46,0	36,5	17,5		
Герметичность	73,0	23,8	3,2		
Общая оценка	50,8	46,0	3,2		

почтения пользователей по этим критериям различаются. В беседе пациенты обращали внимание на отсутствие дозирующей помпы и легкое поступление крема при выдавливании. Запах для одних респондентов был нейтральный, и отмечалось, что это норма для лечебной косметики. Эта группа пациентов отмечает недопустимость отдушек в кремах, другая часть пациентов ждет максимального сходства с бытовой косметикой и аромата от крема.

### Оценка нежелательных явлений при применении продукта

С учетом многокомпонентного состава крема, частой ассоциированности атопического дерматита с контактными реакциями важно было оценить переносимость продукта, частоту возникновения нежелательных явлений при его применении. Пациенты не предъявляли жалоб на серьезные нежелательные реакции после использования крема: ни у кого не развился специфический контактно-аллергический дерматит. Однако анкета содержала прямые вопросы о развитии возможных реакций после попадания на кожу. Все пациенты были предупреждены, что эмоленты после нанесения на очаги воспаления вызывают жжение, и было не рекомендовано использование крема на воспаленные участки. Проконтролировать процесс нанесения крема в домашних условиях не представлялось возможным. Видимо, в отдельных случаях нарушения рекомендаций врача крем попадал на пораженные участки, и некоторые пациенты отмечали нежелательные реакции.

Объективные критерии в виде появления сыпи, непосредственно связанной родителями пациентов с кремом, отметили только 1,6% опрошенных (1 человек), и даже в этом случае, по мнению исследователя, убедительных доказательств, что сыпь была связана именно с применением крема, получить не удалось. Остальные признаки были достаточно субъективны, причем в связи с ранним возрастом большинства участников опрашивались родители детей, которые использовали крем, а не сами дети. Пациенты не отказывались от использования крема, и на втором визите при клиническом осмотре на коже не фиксировалось явлений контактного и раздражительного дерматита ни у одного ребенка. Таким образом, было показано хорошая переносимость и отсутствие значимых нежелательных эффектов при нанесении многокомпонентного крема с 5%-м филагринолом, что дает возможность использования его в детской практике.

### ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании прослеживаются общие тенденции в естественной эволюции атопического дерматита, совпадающие с общемировыми трендами. Неравномерное распределение по возрасту детей с АтД согласуется с данными литературы и отражает преобладающую высокую распространенность экземы в младшем возрасте. Несимметричное возрастное распределение обусловлено более проницаемым кожным барьером, иммунологическим созреванием кожи и постепенным переходом у подростков дерматита в ограниченные



формы. Согласно нашим наблюдениям и источникам Roduit C, 2017, атопический дерматит имеет различные фенотипы в зависимости от времени манифестации и связи с пищевой аллергией. Ранний детский возраст до 4–6 лет наиболее располагает к развитию заболевания, и в этот период одновременно встречаются несколько клинических вариантов АтД: ранний транзиторный, ранний персистирующий и поздний персистирующий фенотипы [19]. Вероятные мутации филагтрина клинически проявляются поражением типичных участков наиболее тонкой и проницаемой кожи, что было показано в работах Carson C, 2012 [20]. В нашем исследовании мы видим, что распространенность ограниченных форм АтД сочетается с длительным течением, с частыми рецидивами, что косвенно подтверждает верность гипотезы о поддержании воспаления у лиц с нарушенным эпидермальным барьером. Локализация дерматита в излюбленных местах, отсутствие адекватной противовоспалительной терапии повышают риски длительного существования процесса даже при ограниченных формах заболевания.

Связь с аллергическими заболеваниями и сочетание дерматита с ринитом и астмой является общеизвестным фактом, хотя стратегии развития аллергических заболеваний («атопического марша») постоянно пересматриваются. Не отрицая самой склонности к системному Т2-воспалению, отметим, что наличие всех этапов марша признаётся не обязательным, но становится достоверно известно, что дефекты в гене FLG, ответственном за синтез филагтрина, связаны с повышением риска развития астмы [21]. Поэтому интересно использование эмолентов, содержащих стимуляторы синтеза компонентов эпителиального барьера, например филагтринола, и изучение влияния эмолентов-плюс на динамику развития сенсibilизации.

Анализ историй болезни пациентов, участвующих в нашем исследовании по поводу ассоциации с пищевой аллергией, не проводился, сенсibilизация и ее роль в развитии обострений в текущем исследовании не рассматривалась. Традиционно родители убеждены, что дерматит в большей части связан с аллергией. Анализ связи сенсibilизации и обострений атопического дерматита проводился ранее на базе Научно-клинического консультативного центра аллергологии и иммунологии г. Москвы, где было показано, что в раннем возрасте до 2 лет действительно наблюдается высокая частота

ассоциации пищевой аллергии и дерматита [22]. К мнению родителей о том, что в старшем возрасте пищевая аллергия является частым триггером обострений АтД, следует относиться осторожно, поскольку результаты крупного метаанализа свидетельствуют об обратном. По убеждению родителей, до 30% популяции имеют пищевую аллергию, в случае изучения сенсibilизации (лабораторно или с помощью кожных проб) частота пищевой аллергии снижается до 10–15%, а при проведении провокационных тестов не превышает 3–5%, даже в когортах из Соединенного Королевства и Австралии, где частота встречаемости пищевой аллергии традиционно высокая [23].

Преобладание легких и среднетяжелых форм отражено в структуре обращений пациентов в центр. В исследование включались только дети с обострением АтД, легкая степень тяжести (IGA=2) была у 50,7% детей, средняя степень тяжести (IGA=3) — у 34,8%. После 2 недель наблюдения чистая кожа (IGA=0) наблюдалась у 10,5% пациентов. Практически чистую кожу (IGA=1) имели 42,1% пациентов, легкая степень тяжести отмечена у 42,1% детей, IGA=3 — у 5,3% пациентов. Показатели EASI и площади пораженной кожи двигались в том же направлении. Очевидно, что оценка за 2 недели терапии сдвинулась на 1 ступень: легкие формы перешли в практически чистую кожу, среднетяжелые улучшились до легких форм. Уменьшение итоговой оценки IGA, EASI, BSI на фоне терапии обеспечено сочетанным действием ГКС и эмолента, что не позволяет оценить вклад каждого из агентов в индукцию ремиссии. Традиционная схема терапии, рекомендованная европейским и отечественным сообществами, была эффективной [1, 9, 11].

Динамика изменения зуда была в исследовании достоверной. Зуд, дневной и ночной, в исследовании оценивался по шкале NRS как максимальный за последнюю неделю и уменьшался на фоне лечения. К концу исследования 3/4 пациентов имели медианы зуда <4, а 50% менее 1 балла, что является отличным показателем эффективности терапии. Ограничения этого результата лежат в понимании того, что зуд отмечался как в местах воспаления, куда наносились стероиды, так и в местах ксероза. По этическим соображениям авторы не могли оставить пациентов как без увлажняющей терапии, так и без топических стероидов. К выводам ведущей роли эмолентов в аспекте купирования общего зуда данного дизайна исследования следует относиться осторожно. Впро-

чем, ранее неоднократно было показано положительное действие эмоленов на зуд при дерматите, и этот постулат не требует доказательств [24].

Основным результатом исследования является доказательство достоверного влияния крема с филагринолом на увлажненность кожи как внутри очагов высыпаний, так и в области сухой кожи, что проявляется в значимом изменении удовлетворенности пациентов состоянием своей кожи. Это видно по положительной динамике ответов пациентов в отношении сухости после использования эмоленга, измеренной в рамках валидированного опросника РОЕМ.

Средние значения повышения увлажненности кожи (разница медиан к исходному значению) при измерении видеодерматоскопом вне очагов поражения в общей группе составили примерно 31,25%. В области сухой кожи без высыпаний, где не использовался топический глюкокортикостероид, увлажняющий эффект был связан исключительно с использованием эмоленга. Эти значения подтверждают данные другого российского исследования 12-недельного применения крема «Адмера» у детей с атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести. Уровень гидратации кожи в исследовании оценивался по индексу трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ). Средний показатель ТЭПВ на скрининге составлял 10,95 г/м<sup>2</sup>/ч, но уже ко второму визиту через 2 недели он снизился до 9,033 г/м<sup>2</sup>/ч, ( $p < 0,001$ ), эта тенденция наблюдалась на протяжении всего периода наблюдения. К 84 дню среднее значение ТЭПВ составило 4,433 г/м<sup>2</sup>/ч ( $p < 0,001$ ). Таким образом, было доказано значимое влияние филагринолсодержащего крема на уровень увлажненности кожи, в том числе у пациентов, не получавших топические глюкокортикостероиды в составе терапии [18]. Показатели изменения увлажненности кожи для крема с 5%-м филагринолом «Адмера» не уступают результатам, приведенным в литературе для аналогичных продуктов. В исследовании Bergera-Virassamunai S. et al (2023) показатели потери трансэпидермальной влаги к 28-му дню использования эмоленга снижались на 24%. Сравнение имеет ограничения, т.к. применялись разные аппараты, методики измерения и оценивались разные участки кожи: в нашем исследовании кожа предплечья, а в исследовании Bergera et al. кожа век. Однако общий тренд повышения увлажненности при применении эмоленов очеви-

ден. Использование эмоленов нового поколения приносит значимую пользу для пациентов [25].

Средние значения повышения гидратации кожи на пораженных участках в общей группе, посчитанные по аналогичной методике (разница медиан 4, исходная величина 8 ЕД), составили солидные 50%. Это показывает, что состояние увлажненности напрямую зависит от уровня воспаления в очаге. В нашем исследовании подобный эффект увлажнения достигается локальным нанесением современных стероидов — метилпреднизолона ацепоната, но известны исследования, когда системные препараты, например дупилумаб, снижали уровень трансэпидермальной потери влаги кожи [26]. Локальное использование фторированных препаратов гормонов, напротив, приводит к большей частоте побочных эффектов в очаге, развитию истончения кожи и ее депигментации. Эффекты показаны для бетаметазона валериата 0,1% при использовании дважды в день в течение 4 недель [27]. В нашем исследовании подобные препараты не использовались, и аппаратная оценка их влияния на увлажненность кожи не проводилась.

Изучение эффекта добавления эмоленга к ГКС в очаге поражения за короткий срок проведено в подгруппах лечения. В обеих группах на скрининге значения медиан были равны 8 [6; 10] Ед. Добавление эмоленга с 5-го дня терапии позволило статистически незначимо увеличить увлажненность кожи к 14-му дню наблюдения по сравнению с использованием ГКС на область сыпи изолированно. В первой группе, где использовался исключительно метилпреднизолона ацепонат однократно в сутки, медиана увлажненности на втором визите увеличилась на 20% по сравнению со второй группой, дополнительно наносившей эмоленг, где разница с 1-м визитом составила + 50%, однако различия оказались недостоверны, возможно, по причине небольшой численности групп и использования менее чувствительных ранговых критериев,  $p = 0,59$ . Спаринговый эффект стероид + эмоленг ранее был показан в небольших исследованиях, но они продолжались в отличие от нашего исследования (2 нед.), как правило, около 12 недель [28]. Нарастание увлажненности кожи в очаге при добавлении эмоленга является полезным для профилактики обострений и требует дальнейшего изучения сравнения эффективности. Добавление новых ингредиентов, например филагринола, по-видимому, может добавлять дополнительные преимущества для пациентов [29, 30].

При проведении анализа в отношении удовлетворенности пациентов или их родителей/законных представителей от применения крема «Адмера» на протяжении 2 недель наблюдения было выявлено: общая оценка крема, по оценке опрошенных, составила 4,48 (max 5), «отлично» — 50,8%, «хорошо» — 46,0%, «удовлетворительно» — 3,2%. Это является высоким показателем и говорит о высоком качестве продукта. В ходе исследования не было зарегистрировано случаев отказа от использования «Адмера» в качестве уходового средства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Эмоленты играют важную роль в лечении атопического дерматита. Они уменьшают выраженность зуда и сухости кожи, а стероиды купируют воспаление в очагах поражения. Применение крема с 5%-м филагринолом («Адмера») совместно с кремом метилпреднизолона ацепоната в течение 2 недель позволяет добиться значительного регресса высыпаний, согласно оценке врача (IGA, EASI) и пациента (РОЕМ, визуальная шкала зуда).

2. Использование крема с 5%-м филагринолом («Адмера») оправдано для детей с сухой кожей, поскольку средство достоверно повышает увлажненность кожи, измеренную аппаратно в области высыпаний и на сухой коже без очагов дерматита.

3. Положительные тренды при измерении увлажненности кожи при сочетанном использовании ГКС и эмолента в очаге поражения в течение 9 дней не смогли достигнуть достоверного уровня. Однако средние значения содержания влаги в коже увеличились (20% vs 50%), что позволяет прогнозировать реализацию эффекта при более длительном использовании эмолента.

4. Курс использования современного увлажняющего средства, крема с 5%-м филагринолом, в течение 2 недель достаточный, чтобы получить субъективные различия в восприятии сухости кожи, по данным шкалы РОЕМ, и доказать увеличение увлажненности кожи объективно с помощью измерений содержания влаги в эпидермисе.

5. Потребительские свойства крема с 5%-м филагринолом («Адмера»), по оценке родителей детей с атопическим дерматитом, аллергическими заболеваниями, соответствуют баллам «хорошо» и «отлично» в подавляющем большинстве случаев, со средними значениями 4,48 в общей группе пациентов. Крем может быть рекомендован к применению для детей 0–18 лет с сухой и атопичной кожей, в том числе пациентам, имеющим доказанную аллергическую сенсibilизацию, для увлажнения сухой кожи на участках вне высыпаний и сочетанно с топическим глюкокортикостероидом с 5-го дня заболевания после купирования острой фазы воспаления.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Smolkin YS, Balabolkin II, Gorlanov IA, et al. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children — update 2019 (short version). Part 1. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2020; 60 (1): 4–25. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>.
- Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. Allergology International. 2022; 71 (1): 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.07.003>.
- Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. Curr Opin Immunol. 2016; 42: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.05.002>.
- McGrath JA, Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease. Trends Mol Med. 2008; 14 (1): 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.10.006>.
- Carson CG, Rasmussen MA, Thyssen JP, Menné T, Bisgaard H. Clinical Presentation of Atopic Dermatitis by Filaggrin Gene Mutation Status during the First 7 Years of Life in a Prospective Cohort Study. Simon M, ed. PLoS ONE. 2012; 7 (11): e48678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048678>.
- Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. Biochem Med (Zagreb). 2019; 29 (2): 020501. <https://doi.org/10.11613/BM.2019.020501>.
- Смолкина ОЮ, Быстрицкая ЕП, Свитич ОА, Пирузян АЛ, Денисова ЕВ, Корсунская ИМ, Соболев ВВ. Анализ метилирования ДНК в пораженной и непораженной коже у взрослых пациентов с атопическим дерматитом. Молекулярная медицина. 2021; (1): <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-01-08>. [Smolkina OY et al. DNA Methylation Analysis of Lesional and Non-lesional Skin in Adult Patients with Atopic Dermatitis. Molecular medicine. 2021; (1): <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-01-08>. (In Russ.)]
- Тамразова ОБ, Глухова ЕА. Уникальная молекула филаггрин в структуре эпидермиса и ее роль в развитии ксероза и патогенеза атопического дерматита. Клиническая дерматология и венерология. 2021; 20 (6): 102–110. [Tamrazova OB, Glukhova EA. Unique molecule filaggrin in epidermal structure and its role in the xerosis development and atopic dermatitis pathogenesis. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2021; 20 (6): 102–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202120061102>]

9. Смолкин ЮС, Мигачева НБ, Смолкина ОЮ. Поддержание ремиссии и профилактика обострений заболевания у детей с атопическим дерматитом. Позиционная статья Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Педиатрия. Consilium Medicum. 2020; 2: 38–45. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.2.200149>. [Smolkin YS, Migacheva NB, Smolkina OY. Maintenance of remission and prevention of disease flares in children with atopic dermatitis. Position paper of the Association of Children's Allergists and Immunologists of Russia. Consilium Medicum. 2020; 2: 38–45. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.2.200149>. (In Russ.)]
10. VanZuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen APM, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019; CD012119(2): 426. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012119.pub2>.
11. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022; 36 (11): 1904–1926. <https://doi.org/10.1111/jdv.18429>.
12. Снарская ЕС, Братковская АВ. Инновационный филлагринол-содержащий эмомент. Вестник дерматологии и венерологии. 2022; 98 (5): 65–89. [Snarskaya ES, Bratkovskaya AV. Novel filaggrinol-containing emollient. Vestnik dermatologii i venerologii. 2022; 98 (5): 65–89. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/vdv1342>.
13. Lichterfeld A, Hauss A, Surber C, Peters T, Blume-Peytavi U, Kottner J. Evidence-Based Skin Care: A Systematic Literature Review and the Development of a Basic Skin Care Algorithm. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2015; 42 (5): 501–524. <https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000162>.
14. Coderch L, López O, de la Maza A, Parra JL. Ceramides and skin function. Am J Clin Dermatol. 2003; 4 (2): 107–129. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304020-00004>.
15. Perrett KP, Peters RL. Emollients for Prevention of Atopic Dermatitis in Infancy. Vol 395. Lancet Publishing Group; 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33174-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33174-5).
16. Мурашкин НН, Иванов РА, Амбарчян ЭТ, Епишев РВ, Материкин АИ, Опрятин ЛА, Савелова АА. Филаггрин и атопический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20 (5): 435–440. [Murashkin NN, Ivanov RA, Ambarchian ET, Epishev RV, Materikin AI, Opryatin LA, Savelova AA. Filaggrin and Atopic Dermatitis: Clinical and Pathogenetic Parallels and Therapeutic Possibilities. Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics. 2021; 20 (5): 435–440. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2320>.
17. Заславский ДВ., Соболев АВ., Скрек СВ., Юновидова АА, Зелянина МИ, Машука ДМ, Стародубцева ДА, Шиманская МЛ, Зяблова ДД, Хамнагдаева АС. Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей. Вестник дерматологии и венерологии. 2021; 97 (5): 52–65. <https://doi.org/10.25208/vdv1255> (In Russ.).
18. Заславский ДВ., Баринанова АН, Плавинский СЛ, Зелянина МИ, Захарова ИН, Бережная ИВ, Шартанова НВ, Сидорович ОИ. Влияние крема для сухой и чувствительной кожи с модулятором активности филлагрина на объективные показатели барьерной функции кожи и индексы тяжести заболевания у пациентов детского возраста с атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023; 26 (1): 25–39. <https://doi.org/10.17816/dv122220>.
19. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. JAMA Pediatr. 2017; 171 (7): 655–662. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0556>.
20. Carson CG, Rasmussen MA, Thyssen JP, Menné T, Bisgaard H. Clinical presentation of atopic dermatitis by filaggrin gene mutation status during the first 7 years of life in a prospective cohort study. PLoS One. 2012; 7 (11): e48678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048678>.
21. Tsuge M, Ikeda M, Matsumoto N, Yorifuji T, Tsukahara H. Current Insights into Atopic March. Children (Basel). 2021; 8 (11): 1067. <https://doi.org/10.3390/children8111067>.
22. Смолкин ЮС, Масальский СС, Зайцева ГВ, Смолкина ОЮ. Спектр аллергической сенсибилизации у детей с атопическим дерматитом в первые 2 года жизни по результатам кожных проб. Вопросы питания. 2022; 91 (6): 50–60. [Smolkin YuS, Masalskiy SS, Zaytseva GV, Smolkina OYu. Allergic sensitization in children with atopic dermatitis in the first 2 years of life according to the results of skin tests. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91: 50–60. (In Russ.)] <https://doi.org/10.33029/0042-88332022-91-6-50-60>.
23. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. World Allergy Organ J 6, 1–12 (2013). <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-21>.
24. El Hachem M, Di Mauro G, Rotunno R, et al. Pruritus in pediatric patients with atopic dermatitis: a multidisciplinary approach – summary document from an Italian expert group. Ital J Pediatr. 2020; 46: 11. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0777-9>.



25. Bergera-Virassamyaik S, Ardiet N, Sayag M. Evaluation of the Efficacy of an Ecobiological Dermo-Cosmetic Product to Help Manage and Prevent Relapses of Eyelid Atopic Dermatitis. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2023; 16: 677–686. <https://doi.org/10.2147/CCID.S401576>.
26. Berdyshev E, Goleva E, Bissonnette R, et al. Dupilumab significantly improves skin barrier function in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2022; 77 (11): 3388–3397. <https://doi.org/10.1111/all.15432>.
27. Danby SG, Chittock J, Brown K, Albenali LH, Cork MJ. The effect of tacrolimus compared with betamethasone valerate on the skin barrier in volunteers with quiescent atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014; 170 (4): 914–921. <https://doi.org/10.1111/bjd.12778>.
28. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F, Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*. 2007; 214 (1): 61–67. <https://doi.org/10.1159/000096915>.
29. Araviiskaia E, Pincelli C, Sparavigna A, Luger T. The Role of a Novel Generation of Emollients, 'Emollients Plus', in Atopic Dermatitis. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2022; 15: 2705–2719. Published 2022 Dec 14. <https://doi.org/10.2147/CCID.S389697>.
30. Magnolo N, Jaenicke T, Tsianakas A, et al. Comparison of different skin care regimens in patients with moderate to severe atopic dermatitis receiving systemic treatment: A randomized controlled trial [published online ahead of print, 2023 Apr 24]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023; 10.1111/jdv.18949. <https://doi.org/10.1111/jdv.18949>.

### ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

**Масальский С. С.** — написание текста, наблюдение пациентов, статистическая обработка.

**Смолкин Ю. С.** — редакция текста.

**Смолкина О. Ю.** — наблюдение пациентов, редакция текста.

Исследование проведено при поддержке компании Dr. Reddy's.