

Е.А. Вишнева, Р.М. Торшхоева, Л.С. Намазова-Баранова, З.Н. Дзагоева, А.А. Алексеева, Ю.Г. Левина, К.Е. Эфендиева, Н.И. Вознесенская, Л.К. Асламязян

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Нестероидные топические препараты в терапии atopического дерматита у детей

### Контактная информация:

Вишнева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела стационарозамещающих технологий, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, тел.: (495) 967-14-12

Статья поступила: 15.09.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Статья посвящена проблеме atopического дерматита (АтД) у детей. Высокая распространенность данной патологии, значительный социальный и экономический ущерб обуславливают актуальность поиска новых препаратов для комплексной терапии данной патологии, которые позволят ускорить достижение ремиссии патологического процесса и продлить безрецидивный период. Включение в базисную терапию средств ухода для пациентов с АтД любой степени тяжести, как в ремиссии, так и в обострении, — необходимое звено терапии, которое позволяет повысить эффективность лечения, сократить продолжительность терапии, удлинить период ремиссии, сократить число обострений, снизить потребность в топических стероидах.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, лечение, atopический стероид, эмолент, дети.

Атопический дерматит (АтД) — хроническое аллергическое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом, возрастной морфологией высыпаний и стадийностью. Его отличительными особенностями в детской популяции являются не только большая распространенность, но также значительный социальный и экономический ущерб, включающий низкое качество жизни больных и их родителей, дезадаптацию, существенные ограничения повседневной активности детей, пропуски работы и школы.

Клиническая картина, сезонность проявлений, возрастные особенности и типичное расположение морфологических элементов обычно не вызывают затруднений в постановке правильного диагноза и своевременного

назначения терапии у опытного клинициста. Ступенчатый подход к лечению, правила профилактики обострений — элиминационный режим и гипоаллергенная диета — известны теперь уже не только аллергологам, но и педиатрам.

Неотъемлемой частью комплекса кожных проявлений при АтД является сухость кожи. Кожа является физическим барьером, защищающим от проникновения факторов внешней среды и предотвращающим потерю влаги. АтД вызывает нарушения дифференцировки эпидермоцитов и состава липидов эпидермиса, что приводит к повышению проницаемости для аллергенов, иммунной реакции и запуску воспалительного каскада в дерме.

E.A. Vishneva, R.M. Torshkoeva, L.S. Namazova-Baranova, Z.N. Dzagoeva, A.A. Alekseeva, J.G. Levina, K.E. Efendieva, N.I. Voznesenskaya, L.K. Aslamazyan

Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

## Nonsteroidal topical medication in the therapy of atopical dermatitis in children

Article is devoted to atopical dermatitis (AD) in children. The high prevalence of this pathology and significant social and economic burden are responsible for the relevance of search for new medications for the treatment of AD, which will accelerate the achievement of remission. Inclusion of emollient in basic therapy for patients with atopical dermatitis of any severity is necessary element of improvement treatment efficacy, shorten duration of steroid consumption, lengthen the period of remission and reduce the number of exacerbations.

**Key words:** atopical dermatitis, treatment, topical steroid, emollient, children.

Важнейшим компонентом кератинового цитоскелета, обеспечивающего структурную целостность кожи, является белок филаггрин; продукты его деградации связывают воду, предотвращая ее трансэпидермальную потерю. Проведенные исследования показали, что филаггриновые мутации являются фактором риска развития АТД, его более раннего и тяжелого течения и рецидивирования, высокого уровня системной атопической сенсibilизации. Мутации гена филаггрина затрагивают различные его участки, а их частота и распространенность различаются в различных регионах земного шара. Необходимо отметить, что данные мутации обуславливают до 42% атопических дерматитов [1, 2]. Возможно, что ключевую роль в обеспечении барьерной функции кожного покрова играет ингибитор сериновой протеиназы LEKTI (Lympho-Epithelial Kazal-tipe inhibitor) за счет ингибирования активности калликреина (KLK) и регуляции, таким образом, процесса десквамации. Несомненно, что особенности иммунного ответа — низкая экспрессия интерлейкина (IL) 23, снижение экспрессии филаггрина за счет опосредованного действия IL 4 и IL 13 и 25 — потенцируют имеющиеся нарушения барьерной функции, усиливают трансэпидермальную потерю влаги и повышают проницаемость для агрессивного влияния факторов внешней среды [3, 4].

В норме липидный состав здоровой кожи имеет следующее соотношение: керамиды — 37%, холестерол — 32%, свободные жирные кислоты — 16% и эфиры холестерина — 15%. При АТД липидный состав рогового слоя меняется: уменьшается количество и нарушается соотношение различных фракций керамидов, увеличивается содержание свободного холестерина, снижается количество длинноцепочечных свободных жирных кислот. Все это ведет к нарушению формирования ламеллярных телец и гранул, повышению активности протеаз и снижению продукции керамидов.

Таким образом, многогранный патогенез АТД обуславливает включение в базисную терапию болезни базисных средств ухода, которые могут снизить трансэпидермальные потери воды благодаря окклюзионным свойствам, а проникнув в роговой слой — восполнить дефицит липидов.

Использование эмоленгов (в качестве увлажняющих средств) для пациентов с АТД любой степени тяжести (как в ремиссии, так и в обострении) должно стать необходимым звеном терапии, которое позволит повысить эффективность терапии, сократить продолжительность лечения, удлинить период ремиссии, сократить число обострений, снизить потребность в средствах активной терапии, в том числе топических стероидов; улучшить состояние кожи и прогноз.

Восстановление эпидермального барьера кожи наиболее оптимально проходит при физиологическом сочетании керамидов, холестерина и свободных жирных кислот (СЖК) — 3:1:1 или 1:1:1. Средство для базовой терапии АТД Локобейз Рипеа содержит керамид III, холестерин и свободные жирные кислоты (олеиновую и пальмитиновую) в соотношении 1:1:1, что обеспечивает быстрое восстановление эпидермального липидного барьера.

Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности местного использования Локобейз Рипеа 1–2 раза в сутки в сравнении с препаратом Атодерм 2 раза в сутки в течение 1 года у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет с атопическим дерматитом средней степени тяжести.

**Описание исследуемых препаратов.** Состав крема Локобейз Рипеа: вазелин, вода, парафин, вазелиновое масло, глицерин, сорбитан олеат, воск карнауба, холестерин, керамиды 3, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, карбомер, триметамин. Форма выпуска: тубы по 30 г.

Состав крема Атодерм: вазелиново-глицериновый комплекс в дисперсном состоянии, натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, витамин Е, феноксиэтанол, парабены. Форма выпуска: флаконы по 200 мл.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было проведено открытое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах. В НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН на протяжении 1 года находились под наблюдением 44 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 12 лет с атопическим дерматитом средней степени тяжести (степень тяжести по шкале SCORAD  $\geq 20$  и  $\leq 60$  баллов). В качестве базисной терапии пациенты получали по показаниям курсами 0,1% мазь гидрокортизона 17-бутирата (Локоид) 1–3 раза в сутки. Все дети были случайным образом распределены на 2 группы по 22 человека в каждой. Пациенты I группы, кроме топического стероида, получали препарат Локобейз Рипеа 1 раз в сутки, а дети II группы в качестве средства ухода использовали Атодерм 2 раза в сутки. В исследование не включались дети с первичным эпизодом атопического дерматита, с выраженной экссудацией в очагах воспаления, не допускающей использования мазевых лекарственных форм, с гиперчувствительностью к любым компонентам исследуемых препаратов, при наличии вторичной инфекции кожи. Также под наблюдение не брали детей, получавших фототерапию, иммуносупрессоры, цитостатики, системные кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, эмоленги с керамидами в течение предшествующего месяца. По протоколу исследования запрещалась терапия топическими кортикостероидами на протяжении предшествующих 7 дней; не включались в исследование дети с тяжелой соматической патологией, инфекционными и онкологическими болезнями.

Пациент исключался из исследования при отсутствии положительной динамики после терапии в течение 14 дней препаратом Локоид 1–3 раза в сутки (клиническая неэффективность) или при развитии вторичной инфекции кожи, требующей назначения местной или системной антибактериальной терапии. В случае возобновления нежелательного явления, или состояния, требовавшего отмены любого из исследуемых препаратов, и/или назначения терапии, противоречащей протоколу, участие пациента в исследовании также прекращалось.

После включения пациента в исследование проводилось определение степени тяжести АТД по шкале

SCORAD, оценка качества жизни (Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)), исследование кожных покровов объективными методами (ультразвуковое исследование). Родители пациента обучались ведению дневника наблюдения за симптомами. Последующие визиты осуществлялись (на фоне обострения — первая неделя — 2 раза в неделю, далее 1 раз в неделю, в период ремиссии — 1 раз в месяц) на протяжении 1 года. В дальнейшем оценка качества жизни и исследование барьерной функции кожи объективными методами проводились 1 раз в 3 месяца.

Оценка эффективности препаратов проводилась по следующим параметрам:

- различия между значениями SCORAD на момент включения пациента в исследование и на момент окончания его участия;
- суммарная длительность периодов ремиссии и периодов обострения;
- различия между показателями качества жизни (по шкале CDLQI) на момент включения пациента в исследование и на момент окончания его участия;
- потребность в использовании топических стероидов на момент включения пациента в исследование и на момент окончания его участия;
- безопасность терапии препаратами сравнения.

Критерием эффективности лечения служило достижение положительных клинических результатов в виде уменьшения или полного разрешения зуда, признаков воспаления на коже и положительной динамики показателей инструментальных методов обследования кожи. Для объективной оценки степени тяжести течения атопического дерматита и эффективности проводимой терапии у всех наблюдаемых больных был использован индекс SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis).

- Клиническое выздоровление — полное разрешение кожного процесса.
- Значительное улучшение — снижение величины индекса SCORAD не менее чем на 75% по сравнению с исходными данными.
- Улучшение — снижение величины индекса SCORAD менее чем на 75%, но более 25% по сравнению с исходными данными.
- Без изменений — снижение величины индекса SCORAD менее чем на 25% или отсутствие изменений по сравнению с исходными данными.
- Ухудшение — усиление вовлечения кожных покровов в патологический процесс по сравнению с исходными данными.

Оценку качества жизни проводили с помощью опросника качества жизни CDLQI. Оценивались следующие параметры — симптомы и ощущения, досуг, межличностные взаимоотношения, лечение, занятия в школе (у детей старше 7 лет) и отдых, сон. Степень снижения качества жизни оценивали в процентах.

В исследовании использовали систему статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP). Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка.

Проверка гипотезы о равенстве дисперсий проводилась с помощью критерия Левена. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения  $\pm$  стандартное квадратическое отклонение; признаки, отличающиеся от нормального распределения, — в виде медианы, 25–75% квартилей.

Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий, использовался критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Для сравнения парных количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, использовался парный *t*-критерий Стьюдента, для не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий использовался критерий Вилкоксона для парных сравнений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 44 ребенка в возрасте от 6 мес до 12 лет с атопическим дерматитом средней степени тяжести ( $20 \leq \text{SCORAD} \leq 60$  баллов). Гендерное распределение: 20 мальчиков и 24 девочки (45,5 и 54,5%, соответственно). По форме проявлений кожного процесса преимущественно отмечались эритематозно-сквамозная и лихеноидная.

Первую группу составили 22 ребенка, однако, в дальнейшем 1 ребенок был исключен из исследования в связи с присоединением респираторной инфекции на фоне резкого обострения заболевания. В качестве наружной терапии в группе применяли крем Локобейз Рипеа и мазь Локоид. В период обострения мазь использовали 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 2 раза в неделю в течение 14 дней; крем — 1 раз в сутки. Средний показатель индекса SCORAD на момент включения пациентов в исследование составил  $38,3 \pm 1,9$  баллов (95% ДИ 34,39–42,2).

Во вторую группу было рандомизировано 22 ребенка, однако, 1 пациент был исключен из исследования в связи с нарушением протокола, а 2 детей выбыли из программы наблюдения в связи с обострением кожного процесса, потребовавшего назначения комбинированной местной терапии.

Таким образом, II группу составили 19 пациентов с атопическим дерматитом средней степени тяжести с эритематозно-сквамозной или лихеноидной формой, получавших в качестве увлажняющего средства крем Атодерм 2 раза в сутки на протяжении всего периода исследования. Мазь Локоид использовалась в период обострения 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 2 раза в неделю на протяжении 14 дней. Средний показатель индекса SCORAD составил  $36,6 \pm 2,05$  баллов (95% ДИ 32,5–40,8).

Системная терапия в обеих группах включала в себя антигистаминные препараты (цетиризин, левоцетиризин) в возрастных дозировках.

На каждом визите проводилось определение расхода стероидов и увлажняющих средств.

Уже через 7 дней использования назначенной терапии у детей обеих групп наблюдалось выраженное улучшение. К концу 1-го месяца наблюдения за больными в обеих группах отмечалось значительное снижение индекса SCORAD, улучшение показателей качества жизни по результатам опросника, уменьшение потребления топических стероидов.

Через 6 месяцев терапии среднее значение индекса SCORAD в группе I составило  $14,8 \pm 1,6$  баллов (95% ДИ 11,1–18,4), а через 1 год наблюдения этот показатель снизился до  $8,4 \pm 0,9$  (95% ДИ 6,3–10,4). В группе II среднее значение индекса SCORAD составило  $17,7 \pm 1,9$  (95% ДИ 14,0–21,0) и  $9,5 \pm 1,0$  (95% ДИ 6,7–12) через 6 месяцев и 1 год, соответственно (рис. 1). Таким образом, в обеих группах было отмечено достоверное снижение индекса SCORAD ( $p < 0,0001$ ).

В группе I общее снижение показателя SCORAD по сравнению со средним показателем при включении в исследование составило 78%, что соответствует значительному улучшению. Во второй группе по критерию эффективности улучшение по индексу SCORAD было зафиксировано на уровне 74%, что соответствует клиническому улучшению. Кроме того, суммарная длительность периодов ремиссии для I группы была на 11,5% больше, чем в группе II (по количеству дней, когда состояние пациента не требовало назначения мази Локоид).

Клинически отмечалось снижение количества рецидивов болезни и выраженность их течения на протяжении 1 года наблюдения. Ухудшения кожного процесса провоцировались погрешностями в питании, приемом лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, стрессовыми ситуациями.

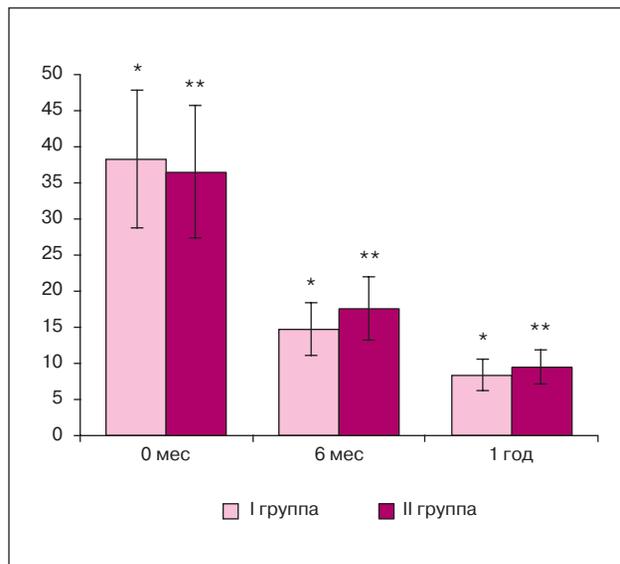
В ходе исследования анализировался расход использования топических стероидов пациентами. Расчет суточного потребления мази Локоид проводился по нижеприведенной формуле с округлением в большую сторону до кратного:

$$\text{количество препарата (г)} = \text{площадь поражения (см}^2\text{)} \times 0,00154 \times \text{частота нанесения (раз в день)}.$$

В I группе была выявлена следующая динамика среднего суточного потребления топического стероида:  $2,8 \pm 0,3$  г (95% ДИ 2,2–3,4) на первом визите,  $1,5 \pm 0,12$  г (95% ДИ 1,1–1,9) через 6 месяцев и  $1,2 \pm 0,13$  г (95% ДИ 0,9–1,6) через 1 год наблюдения ( $p < 0,05$ ). Во II группе пациентов также была выявлена тенденция уменьшения расхода: на первом визите суточное потребление составило  $3,0 \pm 0,33$  г (95% ДИ 2,25–3,75), через 6 месяцев наблюдения  $2,1 \pm 0,2$  г (95% ДИ 1,6–2,6), а через 1 год от начала исследования —  $1,3 \pm 0,19$  г (95% ДИ 0,98–1,6). Выявленное снижение использования топических стероидов при регулярном применении увлажняющего средства было достоверным:  $p < 0,05$  (рис. 2).

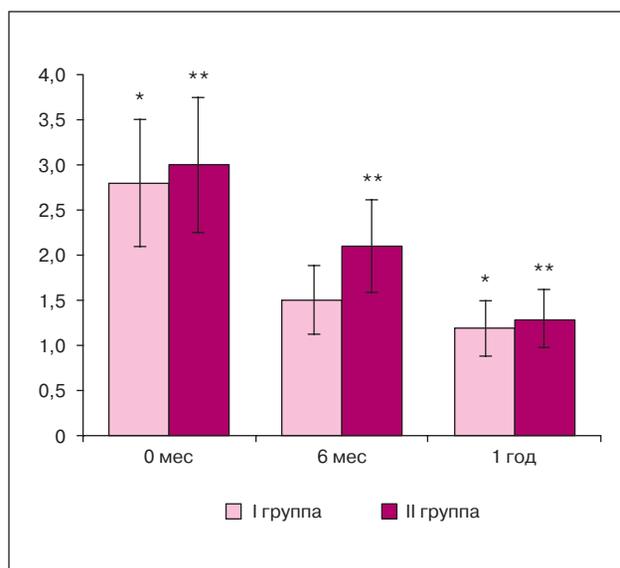
В ходе всего наблюдения родители пациентов и сами дети отмечали улучшение качества жизни: умень-

Рис. 1. Динамика индекса SCORAD в исследовании по группам



Примечание. \*, \*\* —  $p < 0,0001$ ; \* — сравнение показателя индекса SCORAD в динамике через 6 мес и 1 год в I группе, \*\* — во II группе.

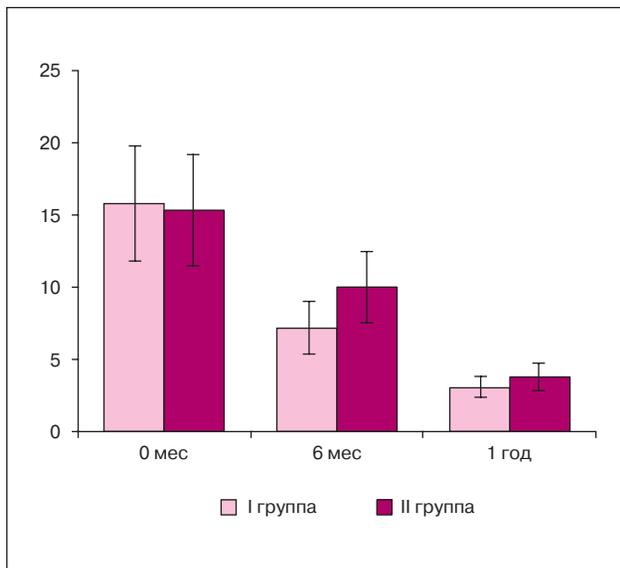
Рис. 2. Динамика суточного потребления топического стероида в исследовании



Примечание. \*, \*\* —  $p < 0,0001$ ; \* — сравнение показателя в динамике через 6 мес и 1 год в I группе, \*\* — во II группе.

шение субъективных симптомов зуда и жжения, снижение беспокойства и дискомфорта, социальной дезадаптации. Степень снижения качества жизни по опроснику CDLQI на момент включения в исследование у пациентов I группы составила  $15,83 \pm 1,87\%$  (95% ДИ 12,0–19,7), у пациентов II группы —  $15,35 \pm 1,69\%$  (95% ДИ 11,9–18,8). Через 6 месяцев от начала лечения у пациентов I группы показатель снижения качества жизни составил  $7,2 \pm 1,7\%$  (95% ДИ 3,8–10,6), у пациентов II группы —  $10,0 \pm 1,6$  (95% ДИ 6,7–13,3).

**Рис. 3.** Динамика показателя качества жизни (CDLQI) пациентов с АТД в исследовании



К окончанию исследования все пациенты отмечали улучшение качества жизни; степень снижения качества жизни составила  $3,1 \pm 0,4\%$  (95% ДИ 2,3–3,9) у пациентов I группы и  $3,8 \pm 0,8\%$  (95% ДИ 2,1–5,5) — у пациентов II группы (рис. 3).

При ультразвуковом исследовании и доплерографии кожных покровов у пациентов обеих групп, проведенных по отработанному ранее алгоритму [5, 6], на первом визите выявлялось усиление внутрикожного артериального кровотока и наличие гипозоженной полоски в верхней части дермы. Уже через 1 месяц от начала терапии в обеих группах отмечалось усиление венозного кровотока, постепенное уменьшение толщины кожи, нормализация ее экоструктуры и экзогенности.

Внутрикожный артериальный кровоток достоверно снижался, а затем не регистрировался, исчезала гипозоженная полоска в поверхностном слое дермы (при отсутствии возобновления у пациента кожных высыпаний), уменьшался отек и инфильтрация, что свидетельствовало о переходе процесса в подострую стадию.

Результаты проведенного исследования использования исследуемых препаратов у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет с атопическим дерматитом средней степени тяжести свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности этих средств. Нежелательных явлений, связанных с использованием исследуемых средств, зарегистрировано не было.

Выявлены следующие положительные результаты (по данным индекса SCORAD): уменьшение сухости и десквамации, полное или частичное купирование воспалительного процесса, отсутствие зуда; значительное улучшение качества жизни у пациентов обеих групп (по результатам опросника CDLQI; снижение потребления топических стероидов, а также улучшение состояния кожи на основании данных ультразвукового метода обследования).

Анализ полученных данных свидетельствует о более быстром снижении индекса SCORAD в группе детей, получавших кроме топического стероида препарат Локобейз Рипеа. Тенденция к наиболее выраженному стероидсберегающему действию, улучшению показателей качества жизни, по данным дерматологического опросника для детей CDLQI в ходе наблюдения, было также характерно для I группы пациентов.

Несомненно, что использование специализированных эмоленов в терапии пациентов с атопическим дерматитом не только восстанавливает барьерные функции кожи, но и позволяет быстрее достигнуть ремиссии болезни, дольше контролировать патологический процесс и снизить потребность в применении топических стероидных препаратов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bennett K., Callard R., Heywood W. et al. New role for LEKTI in skin barrier formation: label-free quantitative proteomic identification of caspase 14 as a novel target for the protease inhibitor LEKTI. *J Proteome Res.* 2010; 9 (8): 4289, 4294.
2. Irvine A.D., Leung N. et al. Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases. *Engl J Med.* 2011; 365 (14): 1315–1327. DOI: 10.1056 / NEJMra1011040.
3. Guttman-Yassky E., Nogales K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis-Part I: Clinical and pathologic concepts. PMID 21419481. *J Allerg Clin Immunol.* 2011; 127 (5): 1110–1118.
4. Guttman-Yassky E., Nogales K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis-Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts. *J Allerg Clin Immunol.* 2011; 127 (6): 1420–1432.
5. Ларина К.А. Динамика структурных изменений кожи и ее кровотока у детей при атопическом дерматите (по данным УЗИ): Автореф. на соиск. ... уч. ст. канд. мед. наук. — Москва, 2007. — 25 с.
6. Аллергия у детей: от теории — к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России, 2010–2011. — 668 с.