

Рандомизированное, двойное слепое исследование. Оценка эффективности монотерапии эмоленом при обострении атопического дерматита лёгкой и умеренной степени.

И. Ирен Ангелова-Фишер,^{*1} Г. Нойфанг,² К. Юнг² Т. Уильям - Фишер,¹ Д. Цилликенс¹

¹Отделение дерматологии Любекского университета, Любек, Германия

²Beiersdorf AG, Гамбург, Германия

Краткий обзор

Предпосылки Несмотря на то, что эмоленты являются неотъемлемой частью схем долгосрочного лечения atopического дерматита (АД), доказательства их эффективности при вспышках АД, весьма ограничены.

Задачи Перед настоящим исследованием стояла цель выяснить насколько эффективно монотерапия эмоленом способна уменьшать клинические проявления АД, улучшать барьерные функции кожи и снижать уровень обсеменённости кожи патогенными бактериями в острой стадии АД.

Материалы и методы Для исследования были набраны двадцать добровольцев с АД в возрасте от 12 до 65 лет с симметричными поражениями лёгкой и умеренной степени на предплечьях/руках. Сперва предплечья/руки рандомно выбирались для нанесения либо эмульсии "вода в масле" (в/м) содержащей ликохалкон А (экстракт корня солодки), декандиол, ментоксипропандиол и омега-6-жирные кислоты (далее: "успокаивающий эмолент" или "УЭ"), либо 1% гидрокортизон (далее: "ГК"). Через одну неделю применение эмоленга и ГК прекратили и добровольцы наносили на обе руки в течение последующих трёх недель эмульсию (в/м) содержащую только ликохалкон А и омега-6-жирные кислоты (далее: "поддерживающий эмолент"). Результаты исследования включали в себя уменьшение клинической выраженности проявлений АД и степени выраженности зуда, уменьшение обсеменённости *S.aureus*, улучшение барьерных функций кожи и уровня её гидратации, а также благоприятный профиль переносимости через 1 неделю (д 7) и через 4 недели (д 28) соответственно.

Результаты В обоих случаях наблюдалось достоверное снижение в сравнении с исходным уровнем таких показателей как степень тяжести воспалительных поражений, интенсивность зуда, размеры эритем и уровень трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) на седьмой и двадцать восьмой день соответственно.

Выводы Результаты исследования показывают, что монотерапия эмоленом предназначенным для нанесения в период обострений, может быть полезна для уменьшения клинических проявлений вспышек АД лёгкой и умеренной степени тяжести.

Получено: 10 января 2014; Принято: 19 февраля 2014.

Конфликт интересов

Ирен Ангелова-Фишер проводила данное исследование и получала гонорары в качестве спикера от компании Beiersdorf AG

Источник финансирования

Данное исследование было профинансировано компанией Beiersdorf AG

Введение

Атопический дерматит (АД) это хроническое, рецидивирующее и интенсивно протекающее воспалительное заболевание кожи, возникающее в результате сложного взаимодействия генетических, иммунологических и экологических факторов.¹⁻³ Болезнь чаще всего возникает в младенчестве или раннем детстве и в 40-60% случаев сохраняется в течении всей жизни. АД служит причиной значительного физического и психологического дискомфорта как самих пациентов, так и их семей и может оказывать значительное негативное влияние на качество жизни.⁴

Разумным подходом к лечению АД является своевременный и эффективный контроль обострений, путём лечения острых воспалительных симптомов, наряду с восстановлением

барьерных функций кожи и избеганием соответствующих провоцирующих или усугубляющих течение заболевания факторов⁵. Первой линией лечения обострений АД являются топические стероиды и иммуномодуляторы, в то время как долгосрочное лечение основано на использовании эмоленгов, для улучшения гидратации кожи, поддержания целостности барьера, облегчения зуда и предотвращения рецидивов.⁶⁻⁸ Несмотря на то, что независимые направления исследований предполагают, что применение эмоленгов может приводить к усилению терапевтических реакций и улучшению исхода лечения, до сих пор существуют весьма ограниченные доказательства эффективности монотерапии эмоленгами в острой стадии АД.^{5,6,9} Таким образом, в настоящем исследовании, мы изучали способность эмоленга (в/м) содержащего

ликохалкон А (экстракт корня солодки), декандиол (дециленгликоль), ментоксипропандиол и омега-6-жирные кислоты, снижать степень тяжести поражений, купировать зуд, улучшать барьерные функции кожи и снижать обсеменённость патогенными бактериями у больных с обострением АД лёгкой и умеренной степени тяжести.

Материалы и методы

Выборка испытуемых

В исследование были включены двадцать добровольцев с АД лёгкой и средней степени тяжести в возрасте от 12 до 65 лет (16 женщин и 4 мужчины; средний возраст 26,2 года), все добровольцы соответствовали критериям британской рабочей группы¹⁰. Критерии для включения в исследование были определены следующим образом: (1) Наличие по меньшей мере двух воспалительных поражений соответствующей степени тяжести на руках/предплечьях; (2) Значения индекса SCORAD [Severity Scoring of Atopic Dermatitis] исследуемой области (локальный SCORAD) должны входить в диапазон от 4 до 8. Добровольцы с уровнем локального SCORAD выходящим за рамки взятого диапазона, тяжёлыми формами АД, другими заболеваниями кожи или системными заболеваниями, не допускались к участию в исследовании. Исключающие критерии были дополнительно определены следующим образом: (1) В случае прохождения добровольцами лечения топическими или системными кортикостероидами, иммуносупрессивными препаратами, УФ-светом, а так же топическими или системными антимикробными препаратами в течение последних двух недель предшествующих исследованию; (2) Заранее известная или предполагаемая сенсibilизация замедленного типа; (3) Беременность или лактация; (4) Участие в другом исследовании в течение предшествующих четырёх недель.

Протокол был одобрен комитетом по этике Любекского Университета (номер 08-228). Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской декларации и все участники заранее дали письменное информированное согласие.

Структура исследования

Исследование представляло собой четырёхнедельное, наблюдательное, рандомизированное, двойное слепое, сравнительное тестирование. Сперва рандомно выбирались предплечья/руки для нанесения либо успокаивающего эмоленда, либо ГК. Через одну неделю применение успокаивающего эмоленда и ГК прекращалось и добровольцам предписывалось в течение последующих трёх недель дважды в день наносить на

исследуемую область поддерживающий эмомент (рис. 1). Мониторинг показателей проводился на исходном уровне (д 0), через 1 неделю (д 7) и через 4 недели (д 28).

Результаты и методы оценки

Результаты включали в себя уменьшение степени тяжести воспалительных поражений и интенсивности зуда, оцениваемых по изменению уровня ТЭПВ и гидратации рогового слоя (конденсаторной ёмкости кожи), уменьшение обсеменённости *S.aureus* поражённых участков кожи и хорошую переносимость.

Оценка клинической тяжести и интенсивности зуда

Клиническая оценка тяжести АД проводилась с помощью методики по индексу SCORAD в исследуемой области (локальный SCORAD), принимая во внимание наличие эритем, экссудаций, папулёзных высыпаний, экскориаций, лихенизаций и сухости кожи по шкале от 0 до 3, как было описано ранее.¹¹

Интенсивность зуда оценивалась добровольцами на визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10, где 0 это отсутствие ощутимого зуда в исследуемой области, а 10 это худший зуд из возможных.

Оценка эритем и барьерных функций кожи

Неинвазивная оценка эритем, уровня ТЭПВ и гидратации кожи проводилась на волярной поверхности предплечий/рук. Эритемы измеряли с помощью кожного колориметра CL-400 и выражали в цветовой системе LAB. Уровень ТЭПВ измеряли открытым камерным методом (Tewameter TM300), а гидратацию кожи оценивали путём измерения конденсаторной ёмкости кожи (Corneometer CM825), все приборы производства Courage и Khazaka Electronics (Кельн, Германия). Оценка эритемы и ТЭПВ основывалась на среднем значении трёх последовательных измерений исследуемых участков одним и тем же исследователем; оценка гидратации кожи основывалась на среднем значении пяти последовательных измерений. Все измерения проводились в контролируемых условиях окружающей среды (комнатная температура 20-22°C; средняя относительная влажность воздуха 40-45%) и в соответствии с опубликованными методологическими указаниями.¹²⁻¹⁶

Количественное определение плотности колонизации *S. aureus* на поражённой коже

Оценка степени колонизации *S. aureus* на поражённой коже проводилась по ранее утверждённому и опубликованному протоколу.¹⁷ Образцы отбирали путём мягкого натирания кожи обработанной 1 мл буферного раствора элюанта в течение 1 минуты с помощью тefлонового кольца и шпателя. После

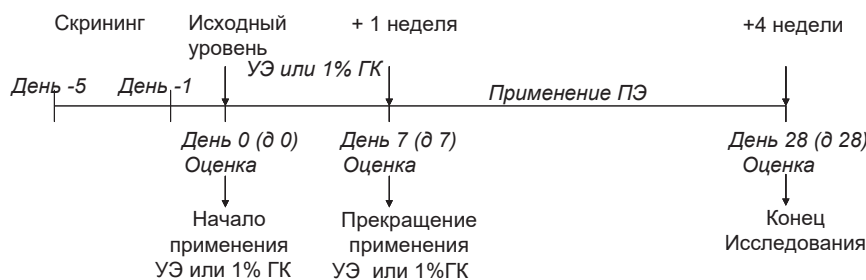


Рисунок 1: Схема исследования

[УЭ] - Успокаивающий эмомент содержащий ликохалкон А, декандиол, ментоксипропандиол и омега-6-жирные кислоты
[ГК] - 1% Гидрокортизон
[ПЭ] - Поддерживающий эмомент содержащий только ликохалкон А и омега-6-жирные кислоты

переноса образцов в стерильные пробирки типа Эппендорф объёмом 2 мл (Eppendorf, Гамбург, Германия), 100 мкл взятой суспензии, а также разведения этой же суспензии в концентрациях 1:10 и 1:100 были нанесены на стафилококковый агар (RAPID-Staph agar производства Bio-Rad, Мюнхен, Германия). Подсчёт колоний проводился после культивирования в течение 48 часов при 37 °C и 5% CO₂.

Результаты

Восемнадцать испытуемых (14 женщин и 4 мужчины, средний возраст 26,5 лет; средний индекс SCORAD при включении в исследование 31,0) завершили исследование по протоколу. Двое испытуемых были исключены из участия в исследовании на второй и четвертой неделе соответственно, ввиду необходимости терапии топическими лекарственными формами из-за ухудшения состояния кожи вне исследуемой области.

Значительное снижение степени тяжести воспалительных поражений и интенсивности зуда в результате монотерапии эмоментом

Оценка степени тяжести воспалительных поражений и интенсивности зуда в начале исследования (д 0), через 1 неделю исследования (д 7) и через 4 недели исследования (д 28) представлены в таблице 1А. В начале исследования существенных различий между исследуемыми руками выявлено не было. Нанесение успокаивающего эмоленга и ГК в течение первой недели исследования привело к улучшению состояния кожи в исследуемой области (рис. 2); на седьмой день индекс локального SCORAD значительно уменьшился относительно исходного уровня ($p < 0.01$ и $p < 0.001$ для эмоленга и ГК соответственно). На 28-й день исследования степень тяжести все ещё оставалась значительно ниже относительно исходных значений на обеих руках ($p < 0.01$ и для эмоленга и для ГК). Снижение индекса локального SCORAD по отношению к исходному уровню на 7 день составило 37,39% в случае эмоленга и 45,5 % в случае ГК; на 28-й день снижение составило 31,74% и 31,98% соответственно. (рис. 3а). Конечная разница в процентном снижении степени тяжести оказалась не существенной.

Оценка интенсивности зуда по шкале ВАШ показала значительное снижение на 7-й и 28-й день исследования по сравнению с исходным уровнем (табл. 1а); На 28-й день не было зафиксировано значительной разницы между эмоментом и ГК (рис 3).

Значительное уменьшение эритем и уровня ТЭПВ. Улучшение гидратации кожи.

Результаты неинвазивных измерений эритем (а*-значения), уровня ТЭПВ и конденсаторной ёмкости кожи в точках: [д 0] / [д 7] / [д 28] представлены в таблице 1б. В исходном состоянии значительной разницы измеряемых параметров между исследуемыми руками зафиксировано не было.

Таблица 1 Клиническая, неинвазивная оценка состояния кожи на исходном уровне [д 0], спустя одну неделю [д 7] и через четыре недели [д 28]: (а) Локальный индекс SCORAD и интенсивность зуда в исследуемой области (медиана и интерквартильный размах); б) Участки кожи с эритемой (а*-значения), уровень ТЭПВ и конденсаторной ёмкости (средние значения \pm SEM; $n = 18$).

| (а) | | | |
|---|------------------|---------------------|--------------------|
| | д 0 | д 7 | д 28 |
| Локальный индекс SCORAD | | | |
| УЭ | 7.0 (5.0–8.0) | 3.5 (1.5–6.5)** | 4.0 (2.0–6.5)** |
| ГК | 6.5 (4.0–8.0) | 3.0 (2.0–4.5)*** | 4.25 (2.5–6.0)** |
| Интенсивность зуда (ВАШ 0–10) | | | |
| УЭ | 3.5 (2.0–5.75) | 1.75 (0.0–4.0)** | 1.75 (0.0–3.5)** |
| ГК | 3.75 (2.25–5.25) | 1.0 (0.0–2.0)*** | 1.5 (0.0–3.5)* |
| (б) | | | |
| | д 0 | д 7 | д 28 |
| а*-значения/в произвольных единицах/ | | | |
| УЭ | 16.47 \pm 0.71 | 14.73 \pm 0.66* | 14.52 \pm 0.64** |
| ГК | 16.28 \pm 0.75 | 13.71 \pm 0.51** | 14.38 \pm 0.64* |
| ТЭПВ г/м ² /ч | | | |
| УЭ | 31.32 \pm 3.54 | 21.40 \pm 3.09* | 20.45 \pm 2.52** |
| ГК | 26.63 \pm 2.70 | 14.20 \pm 0.85*** | 21.24 \pm 3.06* |
| Конденсаторная ёмкость/ в произвольных единицах | | | |
| УЭ | 20.86 \pm 2.53 | 29.10 \pm 3.97* | 27.44 \pm 3.40 |
| ГК | 22.40 \pm 2.45 | 24.56 \pm 3.38 | 28.38 \pm 3.94 |

Значительные различия с исходным уровнем отмечены звёздочками

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$; [УЭ] - рука на которую наносили успокаивающий эмомент; [ГК] - рука на которую наносили гидрокортизон; ВАШ - визуальная аналоговая шкала.

Средние а*-значения в начале исследования для УЭ составляли 16.47 ± 0.71 произвольных единиц, а для ГК

16.28 ± 0.75 произвольных единиц. На 7-й и 28-й дни

а*-значения были значительно ниже исходного уровня в обоих случаях. Для успокаивающего эмоленга на 7-й день они составляли 14.73 ± 0.66 произвольных единиц [$p < 0.05$] и 14.52 ± 0.64 произвольных единиц на 28-й день [$p < 0.01$]. Соответствующие значения для гидрокортизона: 13.71 ± 0.51 [$p < 0.01$] и 14.38 ± 0.64 [$p < 0.05$] произвольных единиц.

Разница между исследуемыми руками оцениваемая по процентному изменению значений от исходного уровня на 7-й и 28-й день оказалась незначительной.

В обоих случаях на 7-й день наблюдалось значительное снижение ТЭПВ по сравнению с исходным уровнем (УЭ 31.32 ± 3.54 и 21.40 ± 3.09 г/м²/ч, $p < 0.05$; ГК соответственно 26.63 ± 2.70 и 14.20 ± 0.85 , $p < 0.01$).

На 28й день средние значения ТЭПВ для обеих рук все ещё были значительно ниже в сравнении с исходным уровнем. Для успокаивающего эмоленга значения составили 20.45 ± 2.52 г/м²/ч [$p < 0.01$] и 21.24 ± 3.06 г/м²/ч [$p < 0.05$] для гидрокортизона (рис 4а).

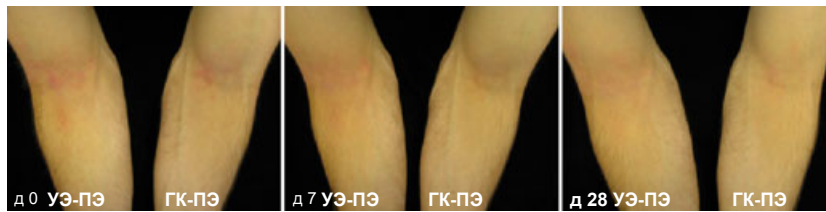


Рисунок 2: Клинические фотографии исследуемой области в исходном состоянии [д 0], через одну неделю [д 7] и через четыре недели [д 28] [УЭ] - рука на которую в первую неделю наносили успокаивающий эмомент; [ГК] - рука на которую в первую неделю наносили 1% гидрокортизон [ПЭ] - поддерживающий эмомент содержащий только ликохалкон А и омега-6-жирные кислоты

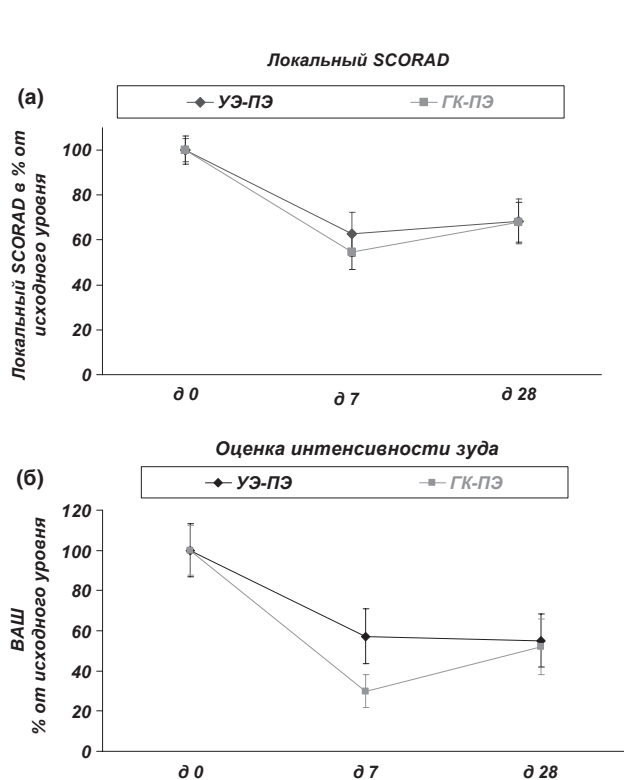


Рисунок 3. Сравнение результатов в виде процентного изменения от исходного уровня: а) Степень тяжести клинических проявлений АД в исследуемой зоне (локальный SCORAD); б) интенсивность зуда. Усреднённые значения \pm SEM, n = 18.

В течение всего исследования оценивалось процентное изменение от исходного уровня значений ТЭПВ, существенных различий между исследуемыми руками выявлено не было (рис. 4б).

Изменения в конденсаторной ёмкости кожи показаны на рисунке 5. Использование успокаивающего эмоента в течение первой недели исследования привело к значительному увеличению конденсаторной ёмкости на 7-й день по сравнению с исходным уровнем (значения в [д 0]: 20.86 ± 2.53 ; значения в [д 7]: 29.10 ± 3.97 произвольных единиц; $p < 0.05$). В то время как при использовании 1% гидрокортизона на первой неделе исследования показало не столь значительные изменения значений конденсаторной ёмкости (значения в [д 0]: 22.40 ± 2.45 произвольных единиц, значения в [д 7]: 24.56 ± 3.38 произвольных единиц; $p > 0.05$).

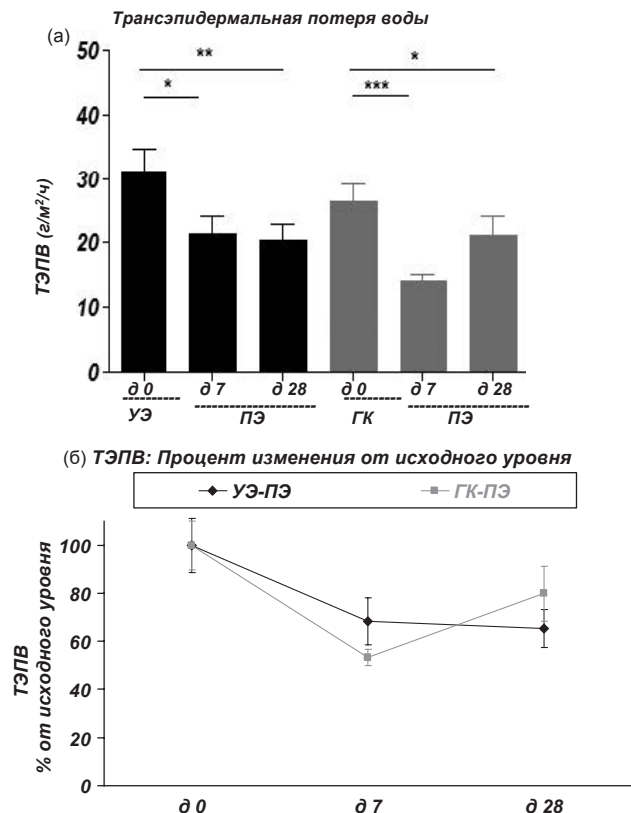


Рисунок 4. (а) Значительное уменьшение уровня ТЭПВ в обоих случаях относительно исходного уровня. (б) Сравнение результатов, оцениваемых как процентное изменение от исходного уровня. Усреднённые значения \pm SEM (n = 18); значительными считаются значения меньше 0.05, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Элиминация S.aureus

Количественный анализ степени колонизации S.aureus поражённых участков кожи проводившийся на протяжении всего исследования показал выраженное и последовательное снижение числа бактерий на той руке на которую в первую неделю исследования наносили успокаивающий эмомент (Рис. 6)

Переносимость и количество использованного гидрокортизона.

Данные о переносимости основаны на субъективных ответах полученных от испытуемых в ходе исследования и представлены в таблице 2. Среднее количество использованного в течение первой недели гидрокортизона составило 6.03г на испытуемого.

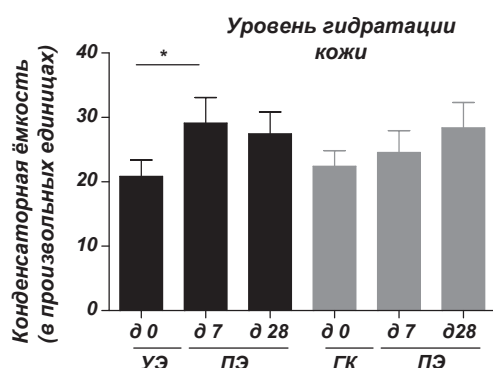


Рисунок 5. Гидратация кожи: значительное увеличение конденсаторной ёмкости на д 7 при использовании УЭ. Усреднённые значения \pm SEM ($n = 18$); значительными считаются значения меньше 0.05, * $P < 0.05$.

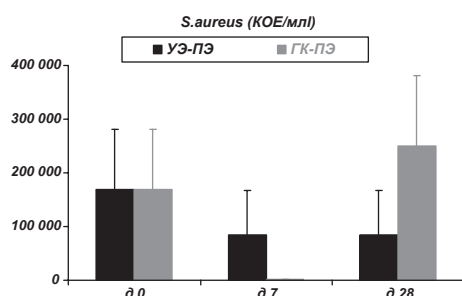


Рисунок 6. Плотность колонизации поражённой кожи *S. aureus* в исходном состоянии [д 7] и через 4 недели [д 28]. Усреднённые значения; Значимым считается уровень менее 0.05.

Выводы

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что монотерапия эмоментом, специально разработанным для борьбы с воспалением, зудом, нарушением барьерных функций и колонизацией кожи патогенными бактериями является эффективным и безопасным подходом при обострениях АД лёгкой и средней степени тяжести. Нанесение успокаивающего эмомента дважды в день в течение одной недели, аналогично с 1% гидрокортизоном приводит к значительному снижению выраженности клинических проявлений АД, улучшению барьерных функций кожи и элиминации *S. aureus* на поражённых участках кожи. Не было никаких значительных различий в длительности использования и масштабах оказанного воздействия между успокаивающим эмоментом и 1% гидрокортизоном. Полученные данные о сопоставимых результатах в конце исследования, позволяют говорить о возможности заменить терапию стероидами на более щадящую с использованием эмоментов.

Эффективность применения ликохалкона А для уменьшения клинических проявлений АД изначально предположили на основании данных рандомизированного, двойного слепого, контролируемого исследования проведенного на группе детей с АД лёгкой и средней степени тяжести. Результаты этого исследования показали

Таблица 2. Оценка переносимости: процент (число) испытуемых сообщивших о соответствующем симптоме в стандартизованном опроснике. 1% гидрокортизон-[ГК] и успокаивающий эмомент-[УЭ] испытуемые наносили в течение первой недели исследования, далее испытуемые наносили только поддерживающий эмомент [ПЭ].

| СИМПТОМ | УЭ | ГК | ПЭ |
|-----------------|--------------|--------------|-------------|
| Эритема | 5.6% (1/18) | 5.6% (1/18) | 0.0% (0/18) |
| Шелушение | 0.0% (0/18) | 5.6% (1/18) | 0.0% (0/18) |
| Сухость кожи | 5.6% (1/18) | 5.6% (1/18) | 0.0% (0/18) |
| Жжение | 11.1% (2/18) | 16.7% (3/18) | 5.6% (1/18) |
| Покалывание | 0.0% (0/18) | 0.0% (0/18) | 0.0% (0/18) |
| Стянутость кожи | 5.6% (1/18) | 5.6% (1/18) | 0.0% (0/18) |
| Зуд | 22.2% (4/18) | 11.1% (2/18) | 5.6% (1/18) |
| Другие | 0.0% (0/18) | 0.0% (0/18) | 5.6% (1/18) |

снижение индекса SCORAD и отсутствие существенных различий в результатах после ежедневного двукратного применения в течение 6-недель эмомента на основе ликохалкона А по сравнению с 1% гидрокортизоном.¹⁸

Ликохалкон А - специфичный для корня синьцзянской солодки халкон, используемый в косметических составах благодаря своим мощным противовоспалительным и антиоксидантным свойствам.¹⁹⁻²¹ Экспериментальные *in vitro* исследования на эквивалентах кожи человека таких как дермальные фибробласты, гранулоциты и дендритные клетки, показали, что ликохалкон-А экстрагированный из корня солодки, так же как и синтетический ликохалкон-А подавляют выработку провоспалительных медиаторов и цитокинов, таких как PGE-2, LTB4, IL-6 и TNF- α .²²⁻²⁴ Результаты были дополнительно подтверждены *in vivo* исследованиями показавшими эффективность составов содержащих ликохалкон-А в способности уменьшать экспериментально индуцированную эритему, воспалительные проявления розацеа и угревой сыпи лёгкой и средней степени тяжести.²⁴⁻²⁶ Результаты настоящего исследования расширяют эти наблюдения и дают новые доказательства противовоспалительного действия ликохалкона-А при АД лёгкой и средней степени тяжести.

Зуд является основным критерием для диагностики и главным симптомом АД.^{10,27,28} Противовоспалительные препараты первой линии, такие как топические стероиды и ингибиторы кальциневрина вызывают кратковременное улучшение, но главной целью является достижение длительного облегчения течения АД.^{29,30} Патогенез зуда связанного с АД включает в себя многочисленные факторы касающиеся кожи, нервной системы и окружающей среды, и последние исследования указывают на критическую роль различных терморецепторов с транзитным рецепторным потенциалом (TRP) в передаче и модуляции зуда.³¹⁻³⁴ Независимые направления исследований свидетельствуют о том, что как усиление так и уменьшение зуда зависит от температуры. Охлаждение кожи и местное применение охлаждающих веществ таких как ментол, эвкалипт или ицилин (химический агент, обладающий высокой активностью в отношении ТКРМ8-рецепторов; активнее

ментола приблизительно в 200 раз) уменьшают как экспериментальный зуд, так и зуд вызванный течением болезни.³⁴⁻³⁷ Холодовые ощущения опосредованы активацией меластатинового рецептора - 8 (TRPM8), его термочувствительные ионные каналы широко представлены в чувствительных нейронах и активируются холодом с пороговой температурой $\leq 28^{\circ}\text{C}$, делая его новой целью для фармакологического контроля над зудом^{32,34,38-41}. Результаты данного исследования не противоречат этой концепции и предоставляют первоначальные *in vivo* доказательства облегчения зуда атопичной кожи в результате применения эмолента содержащего ментоксипропандиол (TRPM8-агонист).

В ряде убедительных публикаций показана позитивная корреляция между уровнем колонизации *S.aureus* и степенью тяжести АД.⁴²⁻⁴⁴ Атопичная кожа обеспечивает благоприятные условия для повышенной адгезии *S.aureus* и пролиферации, обусловленной различными взаимосвязанными патологическими механизмами, включая нарушение барьерных свойств кожи, изменение метаболизма сфинголипидов⁴⁵⁻⁴⁹ и экспрессию антимикробных пептидов⁵⁰, усиление регуляции адгезии внеклеточного матрикса⁵¹⁻⁵², а так же усиленное связывание патогена с участками Th-2 опосредованного воспаления.^{44,53}

Более ранние публикации указывают на то, что 30-60% штаммов *S.aureus* полученных от больных АД продуцируют экзотоксины со свойствами суперантигенов, которые оказывают мощные болезнетворные эффекты и в тоже время индуцируют резистентность к кортикостероидам и изменение терапевтической реакции.⁵⁴⁻⁵⁷

Учитывая значимость роли колонизации *S.aureus* в обострении и хронизации заболевания, снижение плотности бактериальной обсеменённости в результате применения исследуемого эмолента является одним из важных выводов в нашем исследовании. Помимо прямого антибактериального действия декандиола на *S.aureus*, ощутимую роль так же играет восстановление нарушенных барьерных функций кожи за счёт уменьшения ТЭПВ и улучшения уровня гидратации кожи.⁵⁸

В настоящем исследовании ГК был использован в качестве эталона для оценки эффектов оказываемых исследуемым эмоментом. Независимо от результатов данного исследования, исследуемая субстанция является в строгом смысле только эмоментом и, следовательно, не является альтернативой топическим препаратам первой линии, предназначенным для лечения АД. Представленные результаты, однако, в принципе доказывают, что монотерапия эмоменатами может быть полезной как с клинической и лабораторной, так и с точки зрения пациента и предоставить альтернативную, более щадящую схему лечения с использованием того же количества эмолената вместо 1% ГК.

Источники:

- 1 Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011; **242**: 233–246.
- 2 Brown SJ, McLean WHI. One remarkable molecule: Filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012; **132**: 751–762.
- 3 Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy* 2013; **68**: 974–982.
- 4 Ellis C, Luger T *et al*. International consensus conference on atopic dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003; **148**: 3–10.
- 5 Darsow U, Wollenberg A, Simon D *et al*. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J EADV* 2010; **24**: 317–328.
- 6 Ring J, Alomar A, Bieber T *et al*. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *J EADV* 2012; **26**: 1045–1060.
- 7 Hanifin J, Cooper K, Ho V *et al*. Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; **50**: 391–404.
- 8 Simpson E, Berry M, Brown P *et al*. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010; **24**: 587–593.
- 9 Werfel T, Aberer W, Augustin M *et al*. Atopic dermatitis: S2 guideline. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; **7**: S1–S146.
- 10 Williams HC, Burney PG, Hay RJ *et al*. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; **131**: 383–396.
- 11 European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993; **186**: 23–31.
- 12 Fullerton A, Fischer T, Lahti A *et al*. Guidelines for measurement of skin colour and erythema. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1996; **35**: 1–10.
- 13 Piérard GE. EEMCO guidance for the assessment of skin colour. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; **10**: 1–11.
- 14 Rogiers V. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; **14**: 117–128.
- 15 Pinnagoda J, Tupker RA, Agner T *et al*. Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990; **22**: 164–178.
- 16 Berardesca E, EEMCO Group. EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods. *Skin Res Tech* 1997; **3**: 126–132.
- 17 Williamson P, Kligman AM. A new method for quantitative investigation of cutaneous bacteria. *J Invest Dermatol* 1965; **45**: 498–503.
- 18 Udompataikul M, Srisatwaja W. Comparative trial of moisturizer containing Licochalcone A vs. hydrocortisone lotion in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol* 2011; **25**: 660–665.
- 19 Shibata S, Inoue H, Iwata S *et al*. Inhibitory effects of licochalcone A isolated from *Glycyrrhiza inflata* root on inflammatory ear edema and tumour promotion in mice. *Planta Med* 1991; **57**: 221–224.
- 20 Furusawa J, Funakoshi-Tago M, Mashino T *et al*. Glycyrrhiza inflata derived chalcones, licochalcone A, licochalcone B and licochalcone inhibit phosphorylation of NF-kappa B p65 in LPS signalling pathway. *Int Immunopharmacol* 2009; **9**: 499–507.

- 21 Kolbe L, Immeyer J, Eggers K, Neufang G. Anti-oxidative properties of licochalcone A from *Glycyrrhiza inflata* on human skin *in vitro* and *in vivo*. *J Am Acad Dermatol* 2006; **54**: AB1–AB270.
- 22 Funakoshi-Tago M, Nakamura K, Tsuruya R *et al*. The fixed structure of Licochalcone A by alpha, beta-unsaturated ketone is necessary for anti-inflammatory activity through the inhibition of NF-kappa B activation. *Int Immunopharmacol* 2010; **10**: 562–571.
- 23 Furuhashi I, Iwata S, Shibata S *et al*. Inhibition by licochalcone A, a novel flavonoid isolated from liquorice root, of IL-1 beta-induced PGE2 production in human skin fibroblasts. *J Pharm Pharmacol* 2005; **57**: 1661–1666.
- 24 Kolbe L, Immeyer J, Batzer J *et al*. Anti-inflammatory efficacy of Licochalcone A: correlation of clinical potency and *in vitro* effects. *Arch Dermatol Res* 2006; **298**: 23–30.
- 25 Weber T, Ceilleury R, Buerger A *et al*. Skin tolerance, efficacy and quality of life of patients with red facial skin using a skin care regimen containing Licochalcone A. *J Cosm Dermatol* 2006; **5**: 227–232.
- 26 Angelova-Fischer I, Rippke F, Fischer TW *et al*. A double-blind, randomized, vehicle-controlled efficacy assessment study of a skin care formulation for improvement of mild to moderately severe acne. *JEADV* 2013; **27** (Suppl 2): 6–11.
- 27 Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; **92**: 44–47.
- 28 Dawn A, Papoiu ADP, Chan YH *et al*. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol* 2009; **160**: 642–644.
- 29 Yarbrough KB, Neuhaus KJ, Simpson EL. The effects of treatment on itch. *Dermatol Ther* 2013; **26**: 110–119.
- 30 Sher LG, Chang J, Patel IB, Balkrishnan R, Fleischer AB. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol* 2012; **92**: 455–461.
- 31 Ständer S, Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Exp Dermatol* 2002; **11**: 12–24.
- 32 Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 2010; **65**: 805–821.
- 33 Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nature* 2006; **7**: 535–547.
- 34 Biro T, Toth B, Marincsak R *et al*. TRP channels as novel players in the pathogenesis and therapy of itch. *Biochimica et Biophysica Acta* 2007; **1772**: 1004–1021.
- 35 Bromm B, Scharein E, Darsow U, Ring J. Effects of menthol and cold on histamine-induced itch and skin reactions in man. *Neurosci Lett* 1995; **187**: 157–160.
- 36 Yosipovitch G, Szolar C, Hui XY, Maibach HI. Effects of topically applied menthol on thermal, pain and itch sensations and biophysical properties of the skin. *Arch Dermatol Res* 1996; **288**: 245–248.
- 37 Yosipovitch G, Fast K, Bernhard JD. Noxious heat and scratching decrease histamine-induced itch and skin blood flow. *J Invest Dermatol* 2005; **125**: 1268–1272.
- 38 McKemy D, Neuhauser W, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002; **416**: 52–58.
- 39 Peier A, Moqrich A, Hergarden AC *et al*. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 2002; **108**: 705–715.
- 40 Patel T, Ishiui Y, Yosipovitch G. Menthol: a refreshing look at this ancient compound. *J Am Acad Dermatol* 2007; **57**: 873–878.
- 41 Bharate SS, Bharate SB. Modulation of thermoreceptor TRPM8 by cooling compounds. *ACS Chem Neurosci* 2012; **3**: 248–267.
- 42 Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **125**: 4–13.
- 43 Zollner TM, Wichelhaus TA, Hartung A *et al*. Colonization with superantigen-producing *Staphylococcus aureus* is associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000; **30**: 994–1000.
- 44 Leung DY. Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2003; **15**: 399–404.
- 45 Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M *et al*. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus*. *J Invest Dermatol* 2002; **119**: 433–439.
- 46 Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR. Inhibition of microbial adherence by sphingosine. *Can J Microbiol* 1992; **38**: 383–385.
- 47 Bibel DJ, Raza A, Shinefield HR. Antimicrobial activity of sphingosines. *J Invest Dermatol* 1992; **98**: 269–273.
- 48 Bibel DJ, Aly RA, Shah S, Shinefield HR. Sphingosines: antimicrobial barriers of the skin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993; **73**: 407–411.
- 49 Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR. Topical sphingolipids in antiseptic and antifungal therapy. *Clin Exp Dermatol* 1995; **20**: 395–400.
- 50 Ong PY, Ohtake T, Lauth X *et al*. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1151–1160.
- 51 Foster TJ, Hook M. Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 1998; **6**: 484–488.
- 52 Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M *et al*. Fibronectin and fibrogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**: 269–274.
- 53 Abeck D, Mempel M. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. *Br J Dermatol* 1998; **139**: 13–16.
- 54 Breuer K, Wittmann M, Bösch B, Kapp A, Werfel T. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy* 2000; **55**: 551–555.
- 55 Bunikowski R, Mielke M *et al*. Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **105**: 814–819.
- 56 Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP *et al*. Induction of corticosteroid insensitivity in human PMBCs by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **105**: 782–787.
- 57 Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **111**: 3–22.
- 58 Lee E, An S, Cho SA *et al*. The influence of alkane chain length on the skin irritation potential of 1,2-alkanediols. *Int J Cosm Sci* 2011; **33**: 421–425.