

Результаты исследования эффективности применения эмолента в форме пены, усиленного церамидами и холестеринно-фитостерольным комплексом, у пациентов с atopическим дерматитом

Д.В. Заславский¹, А.Н. Барина^{2,3}, С.Л. Плавинский², М.И. Зелянина⁴, Е.С. Манылова¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,

Санкт-Петербург, Россия;

³СПбГБУЗ «Городская больница №26», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ООО «Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Актуальность. Более 20% детей в промышленно развитых странах страдают atopическим дерматитом (АтД). Клинические рекомендации едины в том, что основой терапии являются увлажняющие средства. Углубляющееся понимание патогенеза АтД стимулирует разработку новых увлажняющих средств (эмолентов) с учетом дисфункции кожного барьера и наличия воспалительного фактора. К таким средствам относятся комбинированные эмоленты с комплексным действием, например содержащие, помимо компонентов длительного увлажнения, также церамиды, холестеринно-фитостерольный комплекс для восстановления барьерных функций и липидного баланса кожи, бисаболол и пироктоноламин, ингибирующие синтез провоспалительных медиаторов и обладающие противовоспалительными, бактерицидными и фунгицидными свойствами.

Цель. Изучение эффективности комбинированного топического средства в форме пены и влияние комплекса из церамидаминов, холестеринно-фитостерольного комплекса, бисаболола и пироктоноламина в его составе на течение АтД легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование включены 30 детей в возрасте от 3 до 17 лет с АтД легкой и средней степени тяжести, которые наносили пену-эмомент на пораженные участки кожи, окружающую их кожу и кожу с признаками сухости на протяжении 4 нед. Всем участникам измеряли тяжесть АтД по шкалам SOCARD, EASI, IGA, оценивался pH кожи, ее увлажненность и трансэпидермальная потеря воды (ТЭПВ), а также выраженность зуда и ксероза по визуальным аналоговым шкалам.

Результаты. Тяжесть АтД у детей, кожа которых обрабатывалась пеной-эмоментом, уменьшилась по индексу SCORAD на 22,8 балла, по индексу EASI – на 3,1 балла (в обоих случаях $p < 0,001$). Увлажненность кожи за время исследования увеличилась (на 23,5% по сравнению с исходным; $p < 0,001$), а ТЭПВ снизилась (на 5,45 г/ч·м²; $p < 0,001$); pH кожи снизился в сторону нормального на 0,2 единицы ($p = 0,002$). Установлено, что показатели увлажненности кожи и ТЭПВ коррелируют со степенью тяжести АтД, со снижением степени тяжести при росте увлажненности и снижением ТЭПВ. На «хорошо» и «отлично» оценили запах 100% (95% доверительный интервал – ДИ 88,4–100%) опрошенных, консистенцию – 90% (95% ДИ 73,5–98,0%), а удобство применения – 97% (95% ДИ 82,8–99,9%) опрошенных.

Заключение. Комбинированное топическое средство в форме пены с церамидами, холестеринно-фитостерольным комплексом, бисабололом и пироктоноламином рекомендовано в терапии АтД.

Ключевые слова: atopический дерматит, эмоленты плюс, увлажнение кожи, корнеометрия, вапометрия

Для цитирования: Заславский Д.В., Барина А.Н., Плавинский С.Л., Зелянина М.И., Манылова Е.С. Результаты исследования эффективности применения эмолента в форме пены, усиленного церамидами и холестеринно-фитостерольным комплексом, у пациентов с atopическим дерматитом. Педиатрия. Consilium Medicum. 2022;3:230–238. DOI: 10.26442/26586630.2022.3.201825

Введение

Атопический дерматит (АтД) – хроническое воспалительное заболевание, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к atopии, имеющее рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений, характеризуемое повышенной чувствительностью к специфическим (аллергенным) и неспецифическим раздражителям. АтД рассматривается как проявление atopического марша, под которым понимают типичное прогрессирование клинических симпто-

мов atopических заболеваний в детском возрасте. Несколько исследований показало, что АтД положительно связан с астмой. Показано, что риск развития бронхиальной астмы у детей с АтД повышен в 2 раза по сравнению с детьми без него [1].

АтД – одно из самых распространенных заболеваний детского возраста, поражающее от 15 до 20% детей и от 1 до 7% взрослых. По статистике, у 45% детей, заболевших АтД, симптомы появились в течение первых 6 мес жизни, у 60% – на первом году жизни и у 85% больных – до

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Заславский Денис Владимирович** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. дерматовенерологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: venerology@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5936-6232; SPIN-код: 5832-9510

Барина Анна Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. общественного здоровья и управления здравоохранением ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», СПбГБУЗ «ГБ №26». E-mail: anna_n_barinova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8180-9340; SPIN-код: 2010-4354

Плавинский Святослав Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. педагогики, философии и права ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: s.plavinskij@szgmu.ru; ORCID: 0000-0001-9159-6177; SPIN-код: 5660-4661

Зелянина Мария Ивановна – врач-дерматовенеролог ООО «Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна». E-mail: m.zelianina@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0172-9763

Манылова Елена Сергеевна – врач-дерматовенеролог отд-ния дерматовенерологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: tulechka78@mail.ru

✉ **Denis V. Zaslavsky** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: venerology@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5936-6232; SPIN code: 5832-9510

Anna N. Barinova – D. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University, City Hospital No. 26. E-mail: anna_n_barinova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8180-9340; SPIN code: 2010-4354

Sviatoslav L. Plavinskij – D. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: s.plavinskij@szgmu.ru; ORCID: 0000-0001-9159-6177; SPIN code: 5660-4661

Maria I. Zelianina – Dermatologist, Pierre Wolkenstein French Dermatological Clinic, LLC. E-mail: m.zelianina@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0172-9763

Elena S. Manylova – Dermatologist, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: tulechka78@mail.ru

Study of the effect of using a foam form with ceramides and a cholesterol-phytosterol complex in patients with atopic dermatitis

Denis V. Zaslavsky¹, Anna N. Barinova^{2,3}, Sviatoslav L. Plavinskij², Maria I. Zelianina⁴, Elena S. Manylova¹

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³City Hospital No. 26, Saint Petersburg, Russia;

⁴The Pierre Wolkenstein French Dermatological Clinic, LLC, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. In developed countries more than 20% of children have atopic dermatitis (AD). Clinical guidelines unite in the recommendation to use moisturizers/emollients as therapy mainstay. Deeper understanding of AD pathogenesis stimulates development of new, therapeutic moisturizers. To such moisturizers belong ceramide-containing moisturizers, in particular foam for moisturizing and nourishing dry sensitive skin with ceramides and a cholesterol-phytosterol complex.

Aim. To study effects of foam for moisturizing and nourishing dry sensitive skin with ceramides and a cholesterol-phytosterol complex on the course mild to moderate severity AD.

Materials and methods. In this prospective cohort study 30 children 3 to 17 years of age with mild to moderate severity AD were enrolled. They applied moisturizing foam skin lesion, surrounding skin and dry skin areas for 4 weeks. For all participants severity of AD was scored with SOCARD, EASI, IGA, skin pH, moisture and transepidermal water loss (TEWL) were measured and severity of itching and xerosis was elicited with visual analogue scale.

Results. Severity of AD in children who applied foam decreased on 22.8 score points with SCORAD, and on 3.1 points with EASI (for both indices $p < 0.001$). Skin moisture during treatment period increased (23.5% to baseline; $p < 0.001$), and TEWL decreased (for 5.45 g/h·m²; $p < 0.001$); skin pH decreased 0.2 unit to normal values ($p = 0.002$). It was found that skin moisture and TEWL correlate with AD severity so that less severe AD associated with moisture increase and TEWL decrease. As "good" and "excellent" rated foam smell 100% (95% CI 88.4–100%) respondents, consistence – 90% (95% CI 73.5–98.0%), and ease of use – 97% (95% CI 82.8–99.9%) respondents.

Conclusion. Moisturizing foam with ceramides and a cholesterol-phytosterol complex might be used in AD therapy.

Keywords: atopic dermatitis, emollients, skin moisture, corneometry, transepidermal water loss measurements

For citation: Zaslavsky DV, Barinova AN, Plavinskij SL, Zelianina MI, Manylova ES. Study of the effect of using a foam form with ceramides and a cholesterol-phytosterol complex in patients with atopic dermatitis. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2022;3:230–238. DOI: 10.26442/26586630.2022.3.201825

5-летнего возраста. Распространенность заболевания в Российской Федерации у детей выше, чем у взрослых, в 11,7 раза, заболеваемость у детей в 15,6 раз выше, чем у взрослых. При такой высокой заболеваемости и распространенности количество дерматологических коек для детей в 2021 г. в РФ составляло всего 1009 (19% взрослого дерматологического коечного фонда – 5062).

По данным годовых отчетов кожно-венерологического отделения клиники СПбГПМУ, представленным в табл. 1, видно, что 1-е место в структуре кожных заболеваний у детей занимает АТД с динамикой роста от 46 до 49,6%.

АТД представляет собой сложное кожное воспалительное многофакторное заболевание, включающее сложное взаимодействие дефектов эпидермального барьера, иммунной дисрегуляции как адаптивного, так и врожденного иммунитета, а также окружающей среды. Продолжаются споры о том, является ли АТД следствием генетических мутаций, влияющих на эпидермальный барьер (модель «снаружи внутрь»), или вызвана воспалением, подавляющим дифференцировку эпидермиса (модель «изнутри наружу») [2]. Нарушение барьерной функции кожи связано с состоянием микробиоты. В рекомендациях EADV 2018 г. *Staphylococcus aureus* назван основным триггером АТД [3], при этом долгосрочное применение местных антибиотиков не рекомендуется из-за риска роста антибиотикорезистентности и сенсibilизации, показано применение местных антисептиков, особенно при хроническом течении и снижении ответа на стандартную терапию, а также местных противогрибковых средств при преимущественном поражении «голова и шея» и при наличии иммуноглобулина Е к *Malassezia* spp.

Токсины *S. aureus* являются суперантигенами, которые вызывают активацию Т-клеток, экспрессию антистафилококковых антител иммуноглобулина Е, увеличивают экспрессию рецепторов интерлейкина-31, что предрас-

полагает к развитию зуда. Хроническое воспаление, зуд и расчесывание в сочетании с дефицитом антимикробных липидов играют важную роль в снижении колонизационной резистентности эпидермиса больных АТД и формируют порочный круг, усугубляя нарушение барьерной функции.

Сухость кожи является одним из характерных симптомов АТД. В настоящее время имеются научные данные о генетически обусловленных аномалиях кожного барьера у людей и мышей, которые облегчают проникновение аллергена в кожу и предрасполагают к развитию раздражения и последующего воспаления в коже. Дефицит филагрина является наиболее четко определенной аномалией,

Таблица 1. Структура дерматозов у детей, находившихся на стационарном лечении в кожно-венерологическом отделении клиники СПбГПМУ с 2019 по 2021 г.

Table 1. Structure of dermatoses in children undergoing inpatient treatment in the dermatology and venereology department of Saint Petersburg State Medical University clinic from 2019 to 2021

Заболевания	Годы					
	2019		2020		2021	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
АТД	652	46	492	41,3	1061	49,6
Псориаз	278	20	240	19,8	506	23,6
Пиодермии	47	3	68	5,7	101	4,7
Себорейный дерматит грудных детей	10	0,71	24	2	7	0,32
Склеродермия	148	10,5	161	11,2	176	8,23
Токсикодермия	60	4,27	123	9,7	69	5,57
Акне	30	2,13	72	5,9	17	0,79
Болезни волос	41	2,92	28	2,3	73	3,41
Врожденный ихтиоз	–	–	9	0,76	11	0,5

которая приводит к дефициту молекул, образующихся в процессе катаболизма филаггина и обладающих высокой гигроскопичностью. Кроме того, недостаток межклеточных липидов рогового слоя и неадекватное соотношение соединений (холестерин, незаменимые жирные кислоты, керамиды) усиливают трансэпидермальную потерю воды (ТЭПВ), что способствует микроповреждениям эпидермиса. Нарушение кожного барьера предрасполагает к развитию воспаления.

Основная терапия направлена на восстановление нарушенной барьерной функции и элиминацию триггеров. Смягчающие средства увлажняют эпидермис, создают окклюзионный слой, уменьшают испарение. В исследовании обнаружено, что эффективное и регулярное использование смягчающих средств – эмолентов – снижает потребность в местных кортикостероидах, снижает частоту и выраженность обострений. По этой причине **терапия смягчающими и увлажняющими средствами является основой терапии АтД** у детей и взрослых, она назначается всем пациентам независимо от степени тяжести [4–6]. Всесторонний обзор 14 независимых опубликованных клинических рекомендаций со всего мира (США, Великобритания, Европа, Япония, Корея, Сингапур, Канада, Южная Африка и отдельные европейские страны) показал, что ежедневное увлажнение и смягчение являются общими рекомендациями для лечения АтД [7].

Понятие «**увлажняющие средства**» объединяет продукты, включающие в себя 3 группы веществ [8] или их комбинации: окклютанты, эмоленты, увлажнители.

К окклютантам относятся вещества, создающие гидрофобный барьер на коже (например, холестерин), что уменьшает ТЭПВ. Увлажнители могут увеличивать транспорт влаги из дермы в эпидермис, из глубоких/средних слоев эпидермиса в поверхностные, а во влажных условиях они также помогают роговому слою поглощать воду из внешней окружающей среды. Наиболее часто используемые вещества этой группы – глицерин и мочевины. Эмоленты, обычно липиды и углеводы, заполняют промежутки между группами корнеоцитов, но не создают выраженный окклюзионный эффект. Примерами таких веществ являются пропиленгликоль и изопропилпальмитат. Иногда термин «эмомент» относится ко всем смягчающим средствам (поскольку, например, изопропилпальмитат обладает обоими свойствами), поэтому в данной работе термины «смягчающие/увлажняющие средства» и «эмоленты» будут использоваться как синонимы.

В последнее время все больше внимания уделяется эмолентам, в которые для улучшения их свойств включают дополнительные компоненты [9], например керамиды («эмоленты плюс»). Обычно «эмоленты» определяются как «средства для местного применения с веществами типа носителя, в которых отсутствуют активные ингредиенты», тогда как «эмоленты плюс» относятся к «составам для местного применения с веществами типа носителя и дополнительными активными, немедикаментозными веществами» [3].

Дефицит керамидов, по-видимому, является одним из основных изменений при АтД, и восполнение этого эпидермального компонента посредством местного применения смягчающих средств на основе керамидов является безопасным, хорошо переносимым и эффективным [10, 11]. Например, показано, что лечение синтетичес-

кими псевдоцерамидами улучшает состояние атопической кожи, переключая профиль керамидов на фенотип здоровой кожи. Четыре недели лечения синтетическими псевдоцерамидами значительно уменьшили выраженность кожных симптомов, что сопровождалось значительным снижением ТЭПВ и увеличением содержания воды в роговом слое [12].

Рандомизированное контролируемое исследование смягчающего средства с керамидом и филаггин-ассоциированными аминокислотами для первичной профилактики АтД у детей из группы высокого риска продемонстрировало, что по всем клиническим конечным точкам наблюдалась числовая тенденция в пользу его применения, хотя и статистически незначительная, вероятно, из-за недостаточного охвата. АтД был диагностирован у 13,2% против 25,0% через 12 мес ($p=0,204$) и у 19,4% против 31,0% через 2 года ($p=0,296$) в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой соответственно [13]. В другом исследовании набраны 24 ребенка с АтД. Из них 2/3 пациентов сообщили об очень хорошей или хорошей переносимости увлажняющего крема с липидными прекурсорами керамидов, тогда как 1/3 сообщили об удовлетворительной или плохой переносимости. После использования увлажняющего крема с липидными прекурсорами керамидов объективная оценка Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD – индекс АтД), оценки выраженности зуда и оценка нарушений сна были ниже в группе очень хорошей/хорошей переносимости, чем в группе удовлетворительной/плохой переносимости. Улучшился средний объективный балл SCORAD (с 31,5 до 25,7; $p=0,039$) и улучшилась гидратация кожи (с 30,7 до 36,0 у.е.; $p=0,021$) в группе очень хорошей/хорошей приемлемости [14]. В когортном исследовании оценена эффективность режима приема очищающего и увлажняющего средства, содержащего керамиды, 2 раза в день у мужчин, женщин и детей с АтД. Срок лечения составил 6 нед. Участники младше 12 лет ($n=33$) были выделены в отдельную группу. На 42-й день показатели SCORAD у детей выявили значительное улучшение ($p=0,0001$). Аналогичные эффекты наблюдались для зуда, при этом баллы улучшались от сильного зуда до зуда только тогда, когда кожа была влажной ($p=0,0001$) [15].

В 2021 г. государственную регистрацию в РФ и странах ЕАЭС получила увлажняющая и питающая пена для сухой чувствительной кожи БЛЮ КАП (Blue Cap) компании CATALYSIS, S.L. (Мадрид, Испания), которая содержит в качестве активных ингредиентов керамиды (NP, AP, EOP), фитосфингозин, холестерин, глицерин, бисаболол и пироктоноламин, а также другие вещества, относящиеся ко всем трем группам веществ для смягчающих средств, такие как, например, пропиленгликоль, изопропилпальмитат и диэтилгексил карбонат. Иными словами, эмомент усилен керамидами и холестеринно-фитостерольным комплексом. Важное значение для нормализации микробиоты и подавления роста *S. aureus* и дрожжеподобных грибов имеют входящие в состав средства фитосфингозин, бисаболол и пироктоноламин.

Доказано, что сфингозины обладают также активностью в отношении *S. aureus* и *Candida albicans* [16], бисаболол является не только прекрасным природным антисептиком, но и обладает противовоспалительным [17] действием, поскольку снижает выработку провоспалитель-

тельных цитокинов, а пироктоноламин обладает высокой противогрибковой активностью в отношении грибов *Malassezia* [18].

Такое средство можно отнести к группе «эмолен-ты плюс», лечебные увлажнители [19]. Для применения средств в педиатрической практике у детей с АД желательнее иметь данные о том, какова переносимость и эффективность этих средства, состав которых соответствует основным принципам терапии, направленной на восстановление нарушенной барьерной функции кожи и элиминацию триггеров.

Важным преимуществом пены БЛЮ КАП является также сама форма препарата. Во-первых: пена имеет легкую воздушную текстуру, которая очень легко распределяется по поверхности (буквально несколькими легкими движениями) и быстро впитывается, что позволяет минимизировать контакт с кожей при нанесении, что особенно важно для детей. Во-вторых: герметичная упаковка, которая исключает бактериальную контаминацию и окисление содержимого, обеспечивает постоянство состава и микробиологическую чистоту. Это важное преимущество средства, поскольку в рекомендациях EADV 2018 “Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children”, приводятся данные, что кремы и мази, которые пациенты используют, становятся контаминированы бактериально в 53% случаев, в 25% случаев контаминированы *S. aureus* [3, 20].

Цель исследования – изучение влияния многокомпонентной пены-эмоленга на течение АД легкой и средней степени тяжести.

Для достижения цели поставлены следующие задачи: оценить динамику изменений тяжести АД в процессе лечения при использовании комбинированной пены-эмоленга для увлажнения; оценить динамику показателей увлажненности кожи, ТЭПВ и pH кожи; изучить взаимосвязь изменений тяжести АД и показателей барьерной функции кожи в процессе применения препарата; проанализировать оценку пациентами и/или их законными представителями органолептических свойств и удобства применения препарата.

Материалы и методы

Исследование проводилось с 25.03.2022 по 27.05.2022. В исследование включены 30 пациентов с легкой и средней степенью АД в возрасте от 3 до 17 лет. Критериями включения были подтвержденный (на основании критериев J. Hanifin и соавт. [21]) диагноз АД со значениями индекса SCORAD менее 50 баллов; экссудативная, эритематозно-сквамозная с/без лихенификации или лихеноидная клинико-морфологическая форма АД в стадии обострения основного заболевания с выраженными клиническими проявлениями без мокнутия и вторичной инфильтрации кожи или стадия неполной ремиссии при ограниченно-локализованной распространенности кожного процесса. Также от пациентов/их законных представителей требовалось согласие не применять запрещенные препараты в течение всего срока исследования. К запрещенным препаратам относились любые другие косметические средства или местные лекарственные препараты

Таблица 2. Интерпретация показателей увлажненности кожи [23]
Table 2. Interpretation of skin hydration indices [23]

Значение	Уровень влажности	Подробная информация	
		Значение	Уровень влажности
45–99,9	Очень высокий	45–99,9	Очень высокий
30–44,9	Нормальный	40,1–44,9	Высокий нормальный
		35,1–40	Средний нормальный
		30–35	Низкий нормальный
0–29,9	Низкий	20,1–29,9	Низкий
		Ниже 20	Очень низкий

с увлажняющим действием (эмоленты), топические ингибиторы кальциневрина, любые местные и системные глюкокортикостероиды, любые системные иммуносупрессанты, системные антибактериальные и противовирусные препараты, системные антигистаминные препараты. Также запрещена была на время исследования фототерапия ультрафиолетовым излучением.

Информация по проведению локального этического комитета (ЛЭК): Французская клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна, Санкт-Петербург, заседание ЛЭК 05/2022 от 15.03.2022, протокол BLC-2022. Все участники исследования или их законные представители до включения в исследование дали информированное согласие на участие.

Использовалась увлажняющая и питающая пена для сухой чувствительной кожи БЛЮ КАП (Blue Cap) – далее по тексту – пена Blue Cap¹. Режим использования предполагал нанесение на пораженные участки, кожу, окружающую их, и кожу с признаками сухости. Препарат наносился на хорошо очищенную и сухую кожу, не менее 1 раза в день на протяжении 4 нед.

За время участия в исследовании были предусмотрены 3 визита – первоначальный визит, промежуточный визит в середине исследования и визит завершения исследования. Общее время участия в исследовании составило от 26 до 31 дня.

На всех визитах проводилась оценка степени тяжести заболевания по индексам SCORAD и ESAI, а также общая оценка тяжести АД исследователем (IGA); анализировались интенсивность ксероза и интенсивность зуда с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ-К и ВАШ-З соответственно). На каждом визите проводилось измерение объективных показателей барьерной функции кожи в виде ее увлажненности (метод корнеометрии), ТЭПВ (метод тэваметрии/вапометрии) и pH с помощью тест-системы Multiskin Test Center MC750. По завершении применения препарата оценивались органолептические свойства Blue Cap, пена, и удовлетворенность от его использования.

В качестве референсных использовались значения ТЭПВ < 25 г/ч² и pH кожи 4,5–5,5. Для интерпретации степени увлажненности кожи (поскольку метод корнеометрии является полуколичественным [22]) использовались границы, приведенные в табл. 2.

Тяжесть заболевания устанавливалась на основании значения индекса SCORAD [24]: легкая степень – менее 25 баллов, средняя степень – от 25 до 50 баллов, тяжелая –

¹Свидетельство о государственной регистрации продукции RU.77.01.34.001.R.002994.11.21 от 30.11.2021, Экспертное заключение о соответствии продукции техническому регламенту Таможенного союза 77.01.12.П.004324.11.21 от 03.11.2021.

Таблица 3. Изменение основных показателей за период лечения пеной Blue Cap
Table 3. Changes in key indicators over the period of treatment with Blue Cap Foam

Показатель	Медиана (IQR), значения			Медиана изменений, визит 1–3 (IQR)	p по тесту Вилкоксона
	Визит 1	Визит 2	Визит 3		
SCORAD	34,45 (15,78)	22,15 (14,48)	12,2 (13,53)	22,8 (7,65)	<0,001
EASI	5,05 (2,38)	3,55 (2,47)	2 (2,13)	3,1 (1,8)	<0,001
IGA	2 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (0)	<0,001
ВАШ-З	6 (2)	4 (3)	2 (1,75)	4 (1,75)	<0,001
ВАШ-К	6 (1)	5 (1,75)	3 (2)	4 (2,75)	<0,001
ТЭПВ (вапометрия, г/ч×м ²)	33,55 (3,95)	29,95 (3,73)	28,95 (4,65)	5,45 (3,53)	<0,001
Увлажненность (корнеометрия)	21,05 (5,83)	24 (4,79)	25,95 (3,13)	-4,95 (4,48)	<0,001
pH	5,9 (0,4)	5,5 (0,75)	5,7 (0,48)	0,2 (0,68)	0,002

Примечание. IQR – межквартильное расстояние.

более 50 баллов. Оценка EASI находится в диапазоне от 0 до 72 [25]: 0 баллов указывает на чистую кожу или отсутствие экземы, от 0,1 до 1,0 – почти полное отсутствие экземы, от 1,1 до 7 – легкое заболевание, от 7,1 до 21 – умеренное заболевание, от 21,1 до 50 – тяжелое заболевание и больше 51 – очень тяжелое заболевание.

Как вспомогательные показатели рассчитывались индексы SCORAD 25, SCORAD 50 и SCORAD 100, что означает улучшение балльных показателей на 25, 50 и 100% соответственно.

Для статистического анализа данных использованы методы непараметрической статистики ввиду малой численности группы и невозможности исключить отклонения от нормальности распределения, а также полукоричневый характер ряда переменных. Статистическая обработка результатов включала в себя расчет медианы изменений значений количественных показателей и их межквартильного расстояния, а также оценку медианы и межквартильных расстояний по визитам. Для оценки значимости изменений между 1 и 3-м визитами показатели сравнивались с использованием парного теста Вилкоксона. Связи объективных показателей барьерной функции кожи с индексами тяжести АД изучались на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. При проведении качественной оценки объективных показателей барьерной функции кожи и глобальных индексов проводился расчет доли пациентов в определенных группах и расчет точного 95% доверительного интервала (ДИ) для доли (Клоппера–Пирсона). В качестве пограничного значения для принятия решения об отклонении нулевой гипотезы, об отсутствии значимой динамики или различий в долях выбран уровень ошибки I типа в 5% (т.е. для отклонения нулевой гипотезы требовалось $p < 0,05$). Статистическая обработка данных выполнена в системе R (версия 3.5).

Результаты

Основные результаты оценки изменений измеряемых показателей за время исследования приведены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, за время исследования произошли значимые изменения всех измеренных показателей. Индекс SCORAD уменьшился на 22,8 балла – с 34,5 до 12,2 балла ($p < 0,001$), EASI – на 3,1 балла – с 5,1 до 2 баллов ($p < 0,001$). На 4 балла (из 10 возможных) уменьшились оценки выраженности зуда и ксероза по ВАШ ($p < 0,001$

Таблица 4. Качественная оценка объективных показателей барьерной функции кожи и глобальных индексов по визитам
Table 4. Qualitative assessment of objective indicators of skin barrier function and global indices by visit

Показатель	% (n); 95% ДИ		
	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Увлажненность (низкая)	100 (30); 88,4–100	93,3 (28); 77,9–99,2	86,7 (26); 69,3–96,2
ТЭПВ (увеличенная)	100 (30); 88,4–100	100 (30); 88,4–100	100 (30); 88,4–100
pH (отклонения от нормы)	86,7 (26); 69,3–96,2	56,7 (17); 37,4–74,5	63,3 (19); 43,9–80,1
SCORAD (>25)	86,7 (26); 69,3–96,2	46,7 (14); 28,3–65,7	10,0 (3); 2,1–26,5
EASI (>1)	100 (30); 88,4–100	96,7 (29); 82,8–99,9	63,3 (19); 43,9–80,1
IGA (>1)	93,3 (28); 77,9–99,2	53,3 (16); 34,3–71,7	46,7 (14); 28,3–65,7

в обоих случаях). На 5,5 г/ч×м² уменьшилась ТЭПВ ($p < 0,001$) и увеличилась увлажненность кожи (на 23,5% от исходного). Значимо снизился, на 0,2 единицы, и pH кожи ($p = 0,002$), однако медианное значение для группы находилось выше верхней границы нормы, продолжая оставаться в более щелочном диапазоне.

На 2-м визите у всех пациентов зафиксировано клиническое улучшение: SCORAD 25 достигли 73,3% (95% ДИ 57,7–90,1%) пациентов, SCORAD 50 – 13,33% (95% ДИ 3,7–30,7%). На финальном визите SCORAD 100 и SCORAD 75 достигли 20 (95% ДИ 7,7–20,6%) и 36,7% (95% ДИ 19,9–56,1%) пациентов соответственно ($p < 0,01$); рис. 1, также улучшился индекс EASI.

В процентном выражении улучшения показателей увлажненности кожи, ТЭПВ и pH были меньшими, поэтому для них рассчитывалась доля людей с улучшением хотя бы на 10%, но не приводятся данные по улучшению на 100 и 75% (рис. 2, 3).

На рисунках приведены ДИ Клоппера–Пирсона, поскольку при нулевых значениях они определены, то на соответствующих позициях нет столбиков, но есть интервал (при 0 верхняя граница находится на уровне 11,6%).

Таким образом, выявлены значимые благоприятные изменения показателей, однако требовался более детальный качественный анализ с целью определения того, насколько клинически значимыми они были. Результаты данного анализа представлены в табл. 4.

Рис. 1. Улучшение индексов SCORAD и EASI на 2 и 3-м визитах.

Fig. 1. Improvement of SCORAD and EASI indices at the visits 2 and 3.

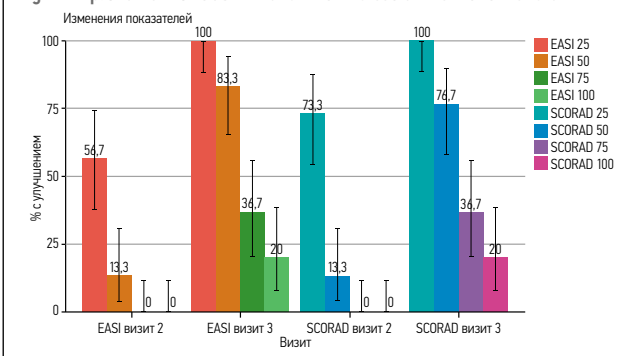


Рис. 2. Улучшение влажности кожи на 2 и 3-м визитах от исходного уровня.

Fig. 2. Improvement of skin hydration at the visits 2 and 3 versus baseline.

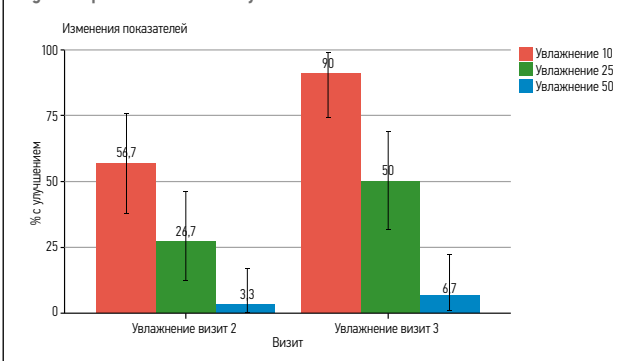
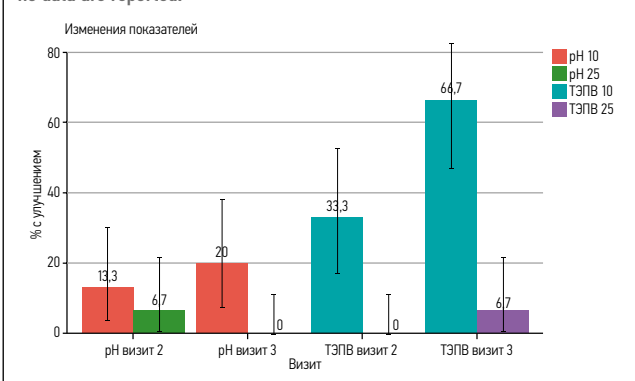


Рис. 3. Улучшение (снижение) ТЭПВ и pH в зависимости от исходного уровня. Поскольку улучшения на 50% не было, данные не приводятся.

Fig. 3. Improvement (reduction) of transepidermal water loss (TEWL) and pH depending on the baseline. Since there was no improvement of 50%, no data are reported.



Как видно из табл. 4, наибольшая положительная динамика отмечена для индекса SCORAD: если на визите включения в исследование 87% (95% ДИ 69–96%) всех пациентов имели значения индекса, превышающие 25 (средняя степень тяжести заболевания), то к визиту завершения лечения таких осталось только 10% (95% ДИ 2,1–26,5%). Поскольку ДИ не перекрывались, то это означает, что доля лиц со средней степенью тяжести заболевания значительно сократилась. Если смотреть на индекс EASI, то на визите 1 все пациенты имели значения, превышавшие 1, т.е. имели хотя бы легкое заболевание. К визиту завершения исследования таких осталось 63% (95% ДИ 44–80%), опять-таки

Таблица 5. Связь объективных показателей состояния кожи и суммарных индексов тяжести АТД
Table 5. Correlation of objective skin condition indicators and total severity indices of atopic dermatitis (AD)

Показатели	Визит	Корреляционные коэффициенты Спирмена, N=30; p оценка					
		SCORAD			EASI		
		Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Увлажненность	Визит 1	-0,41704; 0,0219	-0,45117; 0,0123	-0,35934; 0,0511	-0,44057; 0,0148	-0,43532; 0,0162	-0,45532; 0,0115
	Визит 2	-0,52632; 0,0028	-0,42279; 0,0199	-0,48839; 0,0062	-0,57001; 0,0010	-0,50212; 0,0047	-0,55901; 0,0013
	Визит 3	-0,75769; <0,0001	-0,64766; 0,0001	-0,72392; <0,0001	-0,76719; <0,0001	-0,67194; <0,0001	-0,75328; <0,0001
ТЭПВ	Визит 1	0,68024; <0,0001	0,53461; 0,0023	0,62132; 0,0002	0,64585; 0,0001	0,65134; <0,0001	0,64052; 0,0001
	Визит 2	0,76927; <0,0001	0,62287; 0,0002	0,66324; <0,0001	0,76217; <0,0001	0,74663; <0,0001	0,66995; <0,0001
	Визит 3	0,60134; 0,0004	0,49054; 0,0059	0,50537; 0,0044	0,58239; 0,0007	0,49432; 0,0055	0,51018; 0,0040
pH	Визит 1	-0,11711; 0,5377	0,04094; 0,8299	-0,07611; 0,6894	-0,08708; 0,6473	-0,20652; 0,2736	-0,06985; 0,7138
	Визит 2	-0,08792; 0,6441	-0,00357; 0,9850	-0,08388; 0,6595	-0,18060; 0,3396	-0,28013; 0,1338	-0,12175; 0,5216
	Визит 3	-0,17462; 0,3560	-0,16399; 0,3865	-0,24562; 0,1908	-0,17837; 0,3456	-0,01353; 0,9434	-0,14574; 0,4422

снижение было достоверным, и фактически у 37% пациентов кожа практически очистилась (менее 1 балла по EASI получают пациенты с чистой кожей и/или отсутствием экземы либо почти полным отсутствием экземы). В то же время динамика объективных показателей в качественной интерпретации была выражена меньше.

Для того чтобы подробнее разобраться в связях между индексами тяжести заболевания и объективными показателями барьерной функции кожи, выполнен ранговый корреляционный анализ, результаты которого представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, увлажненность кожи достоверно коррелировала с показателями как SCORAD, так и EASI. Единственным исключением была связь между увлажненностью на 1-м визите и индексом SCORAD на 3-м, хотя и тут наблюдалось приближение к границе достоверности ($p=0,051$). Степень связи со значениями индекса SCORAD была умеренной для увлажненности на 1-м визите (около 0,36–0,45) и выраженной для показателя увлажненности на 3-м визите (0,65–0,76). Аналогичное было справедливо для индекса EASI. При этом, как и ожидалось, корреляция была негативной, указывая на то, что более высокие оценки SCORAD и EASI ассоциированы с меньшей увлажненностью кожи. Интересно, что показатели ТЭПВ на всех визитах были выражено связаны с балльной оценкой тяжести АТД (коэффициенты корреляции 0,5–0,7; $p<0,05$ во всех случаях). Следует отметить, что корреляционная матрица включала большое количество (54) коэффициентов корреляции и можно было утверждать, что оценка достоверности связи на уровне 0,05 завышает ошибку I типа. Однако, если использовать поправку Бонферрони (понизить уровень значимости на число сравнений), то пограничный уровень значимости для коэффициентов корреляции становится равным 0,0009, а, как видно в табл. 5, в большинстве случаев коэффициенты корреляции ТЭПВ и балльной оценки тяжести АТД имели значимость ниже даже этой, крайне консервативной, границы. Поэтому можно было утверждать, что тяжесть АТД связана с ТЭПВ (чем сильнее, тем выше балл) и увлажненностью (чем выше, тем ниже балл), и если принять во внимание тот факт, что связь была сильнее для показателей на 3-м визите (по окончании лечения), то можно предположить, что исходная тяжесть заболевания была связана со степенью восстановления барьерной функции под влиянием применения пены Blue Cap.

Как видно из табл. 5, pH кожи не был связан с оценками тяжести течения АТД ни на одном из визитов, показывая, что, по крайней мере в этой небольшой выборке, связь pH и тяжести течения АТД с учетом ее изменения в течение наблюдения невысока.

Корреляция существовала и между увлажненностью кожи и оценками зуда (ВАШ-З) и ксероза (ВАШ-К), в особенности на 3-м визите, хотя связь была слабее для ВАШ-К на 3-м визите. ТЭПВ на 1, 2 и 3-м визитах ассоциирована с ВАШ-К на 3-м визите. ТЭПВ на 1 и 2-м визитах была ассоциирована с ВАШ-З, однако для ТЭПВ на 3-м визите связь была слабее.

Кроме оценки описанных выше показателей в конце исследования оценено мнение пациентов/их законных представителей о самом препарате. Запах был оценен 57% (95% ДИ 37,4–74,5%) пациентов на «отлично» и 43% (95% ДИ 25,5–62,6%) – на «хорошо». Оценок «удовлетворительно» и «неудовлетворительно» не было. Консистенцию на «отлично» оценили 57% (95% ДИ 37,4–74,5%), на «хорошо» – 33% (95% ДИ 17,3–52,8%) и на «удовлетворительно» – 10% (95% ДИ 2,1–26,5%) опрошенных. Оценок «неудовлетворительно» не было. Удобство применения оценили на «отлично» 67% (95% ДИ 47,2–82,7%), на «хорошо» – 30% (95% ДИ 14,7–49,4%) и на «удовлетворительно» – 3% (95% ДИ 0,1–17,2%) опрошенных. Можно констатировать, что органолептические свойства и удобство применения оценены достаточно высоко. Согласно проведенному исследованию 1 раз в день (меньше, чем в инструкции по применению) пену использовали от 3,1 до 18,7% пациентов, 2 раза в день – от 7,9 до 48,4% пациентов, 10,1–63,1% наносили ее 3 раза в день. Подлежит дальнейшему изучению, насколько большая стандартизация частоты нанесения пены может способствовать нормализации барьерной функции кожи. Всем пациентам даны рекомендации по диете и лечению, так как, по нашим данным, 40,1% подростков и 38,2% родителей предпочитают не рассказывать врачу о нарушениях режима питания и лечения [26–29].

Таким образом, использование пены Blue Cap в терапии АТД легкой и средней степени тяжести у детей хорошо переносилось и было ассоциировано с выраженным улучшением течения заболевания, а также положительными изменениями объективных показателей барьерной функции кожи.

Заключение

1. Тяжесть АД у детей, кожа которых обрабатывалась пеной Blue Cap, уменьшилась: по индексу SCORAD – на 22,8 балла, по индексу EASI – на 3,1 балла (в обоих случаях $p < 0,001$).

2. Увеличилась увлажненность кожи (на 23,5% по сравнению с исходным), снизилась ТЭПВ (на 5,45 г/ч \times м²) – в обоих случаях $p < 0,001$; pH кожи снизился в сторону нормального на 0,2 единицы ($p = 0,002$).

3. Показатели увлажненности кожи и ТЭПВ коррелируют со степенью тяжести АД со снижением тяжести при росте увлажненности и снижении ТЭПВ.

4. Оценка 97% пациентов/их законных представителей удобства применения на «отлично» и «хорошо» подтверждает преимущество формы пены, которая позволяет минимизировать контакт с кожей при нанесении, обеспечивая быстроту, комфорт и минимальный риск раздражения, что особенно важно для детей.

5. На основании полученных результатов пена Blue Cap рекомендована в качестве стандартной терапии АД у детей.

Приложения

Фотографии пациентов до и после 4-недельного применения исследуемого препарата.

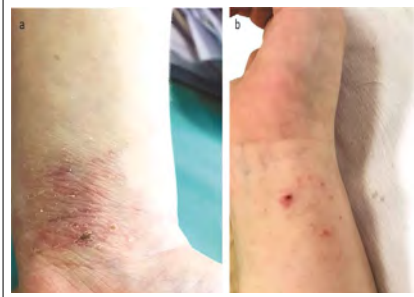
Рис. 4. Пациент А., АД, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после 4 нед применения исследуемого препарата (б).
Fig. 4. Patient A., mild-to-moderate AD before (a) and after 4-week therapy with the study drug (b).



Рис. 5. Пациент Б., АД, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после 4 нед применения исследуемого препарата (б).
Fig. 5. Patient B., mild-to-moderate AD before (a) and after 4-week therapy with the study drug (b).



Рис. 6. Пациент С., АД, среднетяжелая степень тяжести до (а) и после 4 нед применения исследуемого препарата (б).
Fig. 6. Patient C., mild-to-moderate AD before (a) and after 4-week therapy with the study drug (b).



Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Французская клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна, Санкт-Петербург, заседание ЛЭК 05/2022 от 15.03.2022, протокол VLC-2022. Все участники исследования или их законные

представители до включения в исследование дали информированное согласие на участие.

Ethics approval. The Pierre Wolkenstein French Dermatological Clinic, Saint Petersburg, LEC meeting 05/2022, 15.03.2022, VLC-2022 protocol. All study participants or their legal representatives provided informed consent to participate before inclusion in the study.

Информированное согласие на публикацию. Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the all patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- 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):655–62.
- Saini S, Pansare M. New Insights and Treatments in Atopic Dermatitis. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(5):1021–33.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):850–78. DOI:10.1111/jdv.14888
- Lewis-Jones S, Mugglestone MA. Management of atopic eczema in children aged up to 12 years: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2007;335(7632):1263–4.
- Strathie Page S, Weston S, Loh R. Atopic dermatitis in children. *Aust Fam Physician.* 2016;45(5):293–6.

6. Атопический дерматит. Клинические рекомендации, 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2. Ссылка активна на 15.06.2022 [Atopicheskii dermatit. Klinicheskie rekomendatsii, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2. Accessed: 15.06.2022 (in Russian)].
7. LePoidevin LM, Lee DE, Shi VY. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):36-65.
8. Заславский Д.В., Барнинова А.Н. Микробиом кожи при атопическом дерматите и особенности различных средств базисного ухода за кожей. *Медицинский совет*. 2018;(2):170-6 [Zaslavskii DV, Barinova AN. Mikrobiom kozhi pri atopicheskom dermatite i osobennosti razlichnykh sredstv bazisnogo ukhoda za kozhei. *Meditsinskii sovet*. 2018;(2):170-6 (in Russian)].
9. Заславский Д.В., Барнинова А.Н. Новая стратегия базовой увлажняющей терапии при атопическом дерматите – «эмоленты плюс». *Дерматовенерология. Косметология*. 2019;5(1):69-79 [Zaslavskii DV, Barinova AN. Novaia strategiia bazovoi uvlazhniaiushchei terapii pri atopicheskom dermatite – „emolenty plus“. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya*. 2019;5(1):69-79 (in Russian)].
10. Pacha O, Hebert AA. Treating atopic dermatitis: safety, efficacy, and patient acceptability of a ceramide hyaluronic acid emollient foam. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2012;5:39-42.
11. Fujii M. The Pathogenic and Therapeutic Implications of Ceramide Abnormalities in Atopic Dermatitis. *Cells*. 2021;10(9):2386. DOI:10.3390/cells10092386
12. Ishida K, Takahashi A, Bito K, et al. Treatment with Synthetic Pseudoceramide Improves Atopic Skin, Switching the Ceramide Profile to a Healthy Skin Phenotype. *J Invest Dermatol*. 2020;140(9):1762-70.
13. McClanahan D, Wong A, Kezic S, et al. A randomized controlled trial of an emollient with ceramide and filaggrin-associated amino acids for the primary prevention of atopic dermatitis in high-risk infants. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2019;33(11):2087-94.
14. Hon KL, Pong NH, Wang SS, et al. Acceptability and efficacy of an emollient containing ceramide-precursor lipids and moisturizing factors for atopic dermatitis in pediatric patients. *Drugs R D*. 2013;13(1):37-42.
15. Lynde CW, Andriessen A. A cohort study on a ceramide-containing cleanser and moisturizer used for atopic dermatitis. *Cutis*. 2014;93(4):207-13.
16. Fischer CL, Drake DR, Dawson DV, et al. Antibacterial activity of sphingoid bases and fatty acids. *Biol Chem*. 2010;391(1): 65-71.
17. Maurya AK, Singh M, Dubey V, et al. α -(-)-bisabolol Reduces Pro-inflammatory Cytokine Production and Ameliorates Skin Inflammation. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014;15(2):173-81. DOI:10.2174/1389201015666140528152946
18. Youn HJ, Kim SY, Park M, et al. Efficacy and Safety of Cream Containing Climbazole/Piroctone Olamine for Facial Seborrheic Dermatitis: A Single-Center, Open-Label Split-Face Clinical Study. *Ann Dermatol*. 2016;28(6):733-9. DOI:10.5021/ad.2016.28.6.733
19. Hebert AA, Rippke F, Weber TM, Nicol NH. Efficacy of Nonprescription Moisturizers for Atopic Dermatitis: An Updated Review of Clinical Evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(5):641-55.
20. Chiu LS, Chow VC, Ling JM, Hon KL. Staphylococcus aureus carriage in the anterior nares of close contacts of patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2010;146:748-52.
21. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;92(Suppl.):44-7.
22. Панова О.С., Губанова Е.И., Лапатина Н.Г., и др. Современные методы оценки гидратации и биомеханических свойств кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009;(2):80-7 [Panova OS, Gubanova EI, Lapatina NG, et al. Sovremennyye metody otsenki gidratatsii i biomekhanicheskikh svoystv kozhi. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2009;(2):80-7 (in Russian)].
23. Пинсон И.Я., Верхогляд И.В. Клиническая оценка эффективности радиочастотного фракционного воздействия при инволюционных изменениях кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017;20(5):297-304 [Pinson IYa, Verkhoglyad IV. Klinicheskaia otsenka effektivnosti radiochastotnogo fraktsionnogo vozdeystviia pri involutsionnykh izmeneniiakh kozhi. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2017;20(5):297-304 (in Russian)].
24. Oranje AP. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:149-55.
25. Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, et al. The Eczema Area and Severity Index – A Practical Guide. *Dermatitis*. 2022;33(3):187-92.
26. Юрьев В.К., Заславский Д.В., Моисеева К.Е. Методика расчета и анализ показателей деятельности учреждения здравоохранения. Учебно-методическое пособие для самостоятельной работы студентов. СПб., 2009 [Iur'ev VK, Zaslavskii DV, Moiseeva KE. Metodika rascheta i analiz pokazatelei deiatel'nosti uchrezhdeniia zdravookhraneniia. Uchebno-metodicheskoe posobie dlia samostoitel'noi raboty studentov. Saint Petersburg, 2009 (in Russian)].
27. Заславский Д.В., Харбедия Ш.Д., Хведелидзе М.Г., и др. Результаты оценки пациентами деятельности медицинского персонала. В: Новые горизонты: инновации и сотрудничество в медицине и здравоохранении. Материалы IX российско-немецкой научно-практической конференции Форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова. Под ред. О.В. Кравченко, Г. Хана. 2010; 28-9 [Zaslavskii DV, Kharbediia ShD, Khvedelidze MG, et al. Rezul'taty otsenki patsientami deiatel'nosti meditsinskogo personala. In: Novye gorizonty: innovatsii i sotrudnichestvo v meditsine i zdravookhraneni. Materialy IX rossiisko-nemetskoj nauchno-prakticheskoi konferentsii Foruma im. R. Kokha i I.I. Mechnikova. Pod red. OV Kravchenko, G Khana. 2010; 28-9 (in Russian)].
28. Мурашкин Н.Н., Иванов А.М., Заславский Д.В., Камилова Т.А. Вопросы эффективности и безопасности применения системных ретиноидов в терапии акне у подростков. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;(5):112-6 [Murashkin NN, Ivanov AM, Zaslavskii DV, Kamilova TA. Voprosy effektivnosti i bezopasnosti primeneniia sistemnykh retinoidov v terapii akne u podrostkov. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010;(5):112-6 (in Russian)].
29. Юрьев В.К., Заславский Д.В., Витенко Н.В., и др. Некоторые результаты оценки пациентами качества медицинской помощи. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2010;17(2):5-7 [Iur'ev VK, Zaslavskii DV, Vitenko NV, et al. Nekotorye rezul'taty otsenki patsientami kachestva meditsinskoi pomoshchi. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova*. 2010;17(2):5-7 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.08.2022