

ПИРИТИОН ЦИНКА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА:

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обзор посвящен патогенетическому обоснованию применения препарата активированного пиритиона цинка при atopическом дерматите. Подробно рассматриваются основные механизмы формирования патологического процесса при atopическом дерматите: наследственная предрасположенность, нарушения барьерной функции кожи и иммунологическая дисфункция, приводящие к развитию и поддержанию хронического воспаления. Обсуждается роль ионов цинка в патогенезе atopического дерматита. Детально анализируются результаты основных клинических исследований применения препарата активированного пиритиона цинка при atopическом дерматите, его положительного влияния на такие симптомы, как зуд, кожные проявления, микробиом кожи и тяжесть течения заболевания.

Ключевые слова: atopический дерматит, лечение, пиритион цинка.

R.S. FASSAKHOV, MD, Prof., Kazan (Volga) Federal University of the Ministry of Education and Science of Russia
ZINC PYRITHIONE IN COMBINATION THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS: PATHOGENETIC SUBSTANTIATION AND RESULTS OF STUDIES

The review is devoted to the pathogenetic substantiation of the use of the activated zinc pyrithione agent in atopic dermatitis. The main mechanisms of formation of the pathological process in atopic dermatitis are explained in more details: hereditary predisposition, violations of the barrier function of the skin and immunological dysfunction leading to the development and persistence of chronic inflammation. The role of zinc ions in the pathogenesis of atopic dermatitis is discussed. The article presents the detailed analysis of the main clinical studies of the activated zinc pyrithione agent in atopic dermatitis, its positive effect on such symptoms as itching, skin manifestations, skin microbioma and severity of the disease course.

Keywords: atopic dermatitis, treatment, zinc pyrithione.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Атопический дерматит (АД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. АД представляет важную медико-социальную проблему, значимость которой определяет высокая и растущая заболеваемость, составляющая в детском возрасте, по данным зарубежных исследователей, до 20% [2]. Распространенность симптомов АД у детей в различных регионах РФ по результатам стандартизированного эпидемиологического исследования ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) составила от 6,2 до 15,5%. Повторные (через 5 лет) исследования распространенности симптоматики АД в рамках этой программы демонстрируют увеличение данного показателя в 1,9 раза в детской популяции РФ [1].

Особенностью этого хронического заболевания является начало в раннем детском возрасте – у 60% первые признаки заболевания появляются до года, а у 90% – до 5 лет [3, 4]. У большинства больных с возрастом симптомы АД разрешаются, однако у 10–30% симптомы персистируют на протяжении всей жизни [5].

Хроническое рецидивирующее течение АД требует проведения регулярных терапевтических мероприятий, включая в т. ч. местную и системную фармакотерапию.

Современная терапия АД основана на представлениях о воспалительной природе заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ АД

В результате многочисленных исследований убедительно продемонстрировано, что в развитии АД принимают участие три ведущих механизма: наследственная предрасположенность, нарушения функционирования эпителиального барьера и иммунная дисрегуляция, приводящих к развитию хронического воспалительного процесса в коже [6].

Наследственная предрасположенность играет важную роль в развитии АД. Об этом свидетельствуют высокая степень конкордантности (77% у однояйцевых близнецов и лишь 15% у двуяйцевых [7], а также двукратное увеличение риска болезни у ребенка, один из родителей которого страдает atopией. Важное значение имеет предрасположенность в atopии: приблизительно 80% пациентов с АД имеют повышенные уровни сывороточного IgE [8].

Последние исследования в области наследственной природы АД выявили не менее 19 значимых локусов, включая потенциальное вовлечение Т-хелперов 2-го типа (Th2), цитокинов (KIF3A/IL-4/IL13), рецепторов семейства IL-1 (IL1RL1/IL18R1/IL18RAP) и белков кожного барьера, в частности филаггрина [10–12]. В отличие от больных АД с нормальным уровнем IgE, у страдающих АД с повышен-

ным IgE отмечается более тяжелое течение, а также выявляющиеся мутации в гене филаггрина и нарушенная барьерная функция кожи [9, 13–15].

Нарушение барьерной функции кожи. Кожный барьер играет решающую роль в защите от микробного вторжения и проникновения аллергенов.

Эпидермальный барьер состоит из корнеоцитов, расположенных в двухслойном липидном матриксе. Он обеспечивает механическую защиту и представляет собой сложную систему, поддерживающую водно-липидный баланс кожи, блокируя потерю необходимых веществ и воды, а также защищая от проникновения токсинов, патогенных микроорганизмов и аллергенов в более глубокие слои кожи [16]. Дефекты в функционировании эпидермального барьера в значительной степени способствуют запуску и поддержанию воспаления кожи в АД.

Кожа при АД характеризуется повышенной трансэпидермальной потерей воды, а дефект в терминальной дифференцировке кератиноцитов приводит к снижению содержания керамидов и филаггрина – важнейшего фактора эпителиального барьера [17].

Филаггрин (*от* *англ.* filament aggregating protein) относится к классу структурных белков, которые были изолированы из рогового слоя. Филаггрин специфически взаимодействует с промежуточными филаментами, в частности с кератинами, создавая структурную матрицу, «сшивает» кератиновые филаменты, что приводит к коллапсу зернистых клеток в плоские безъядерные чешуйки. Барьерная функция обеспечивается агрегацией кератиновых волокон вне клетки, образуя роговой слой. Мономерный филаггрин связывается с кератином и другими промежуточными белками – филаментами кератинового цитоскелета, образуя тесные связи, таким образом, происходит коллапс и уплощение клеток на поверхности рогового слоя с образованием чешуек. Филаггрин способствует образованию белково-липидного конверта ороговевших клеток, который заменяет плазматическую мембрану при дифференциации кератиноцитов, перекрестно связанных трансглутаминазой. При этом образуется барьер, предотвращающий потерю воды и минимизирующий проникновение аллергенов и микроорганизмов [18].

Мутации в гене филаггрина определяют полную или частичную потерю функций, что нарушает темпы конечной дифференцировки эпидермиса, состояние эпидермального дифференцировочного комплекса, делают кожу более чувствительной к действию внешних факторов и предрасполагают к тяжелому течению АД [19, 20].

Иммунологические механизмы, приводящие к формированию и поддержанию воспалительного процесса при АД. Дисфункция барьера кожи и сдвиг иммунных реакций в направлении Th2/Th22 являются основной аномалией при АД. Генетические мутации гена филаггрина, способствующие нарушению барьерной функции и потере воды, приводят к повреждению эпидермиса, который начинает активно высвобождать тимусный стромальный лимфопоэтин – TSLP, запускающий иммунный ответ Th2-/Th22-типа, и этот процесс значительно ускоряется во время прогрессирования заболевания, например, от острой к

хронической стадии, при которой в процесс активно вовлекаются также и Th1-клетки. Th2-цитокины (IL-4 и IL-13) стимулируют В-клетки к продукции IgE-антител к аллергенам. Кроме того, IL-4, IL-13 и IL-22 являются сильными супрессорами экспрессии филаггрина, что усугубляет нарушение барьерной функции [21].

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ МЕСТНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ АД

В комплексном лечении АД современные алгоритмы наружной терапии предполагают использование топических препаратов глюкокортикостероидов (ГКС) в течение непродолжительного времени для купирования обострений с последующим применением их по требованию (эпизодически) или переходом на другие средства, например ингибиторы кальциневрина (ступенчатый подход) для длительной поддерживающей терапии [1, 22]. Эффективность и безопасность ГКС при надлежащем использовании хорошо известна, однако побочные эффекты, свойственные данному классу лекарственных средств, значительно ограничивают их длительное применение [23].

Приверженность к местной терапии является ключевой проблемой при АД, и зачастую именно плохая приверженность является непосредственной причиной неудовлетворительных результатов лечения [24].

Стероидофобия, особенно выраженная среди родителей страдающих АД детей раннего возраста, может приводить к низкой комплаентности, неудовлетворенности терапией и, как следствие, отсутствию эффекта от лечения и низкому качеству жизни всей семьи и больного ребенка [25, 26].

Стероидофобия является частым, сложным и широко распространенным явлением. По данным исследования, проведенного в 1998 г. в Ноттингеме (Великобритания), 70% взрослых пациентов и 73% родителей детей с АД испытывали опасения по поводу ГКС [25]. Опрос, проведенный в 2009 г. во Франции, показал, что аналогичные опасения испытывают 81% родителей детей с АД, а 36% признались в плохой приверженности к лечению [27]. По данным южнокорейских исследователей, в 2013 г. опасения по поводу применения ГКС высказывали 67,5% родителей детей с АД [28].

В связи с этим поиск других терапевтических подходов к купированию воспаления и снижению симптоматики при АД остается актуальной проблемой.

Роль цинка в патогенезе АД

Цинк играет значительную роль в поддержании нормального состояния кожи, а дефицит этого металла сопровождается разнообразными поражениями и ухудшением заживления ран [29, 30].

Известно, что цинк является важным микроэлементом, активно вовлекаемым в регуляторные процессы в иммунной системе. Он входит в состав около 400 ферментов и более 2000 белков [31]. Клетки иммунной системы имеют высокую скорость пролиферации, апоптоза и дифференцировки, и цинк играет важную роль во всех этих про-

цессах. Активация Т-клеток, а также дифференцировка Т-хелперных (Th) клеток в субпопуляции (Th1, Th2, Th17, регуляторные Т-клетки (Treg)) находятся под влиянием гомеостаза цинка. Острый дефицит цинка сопровождается развитием дерматитов [32].

Экспериментальное моделирование на животных показало, что диета с дефицитом цинка вызвала ухудшение барьерной функции и приводила к развитию схожих с АД поражений кожи [33]. Развивающийся с возрастом дефицит цинка приводит к дисрегуляции адаптивного иммунитета, что проявляется в увеличении продукции провоспалительных цитокинов и сдвига баланса Th-клеток в сторону Th2-ответа, а также влияет на функцию дендритных клеток [32, 34].

Низкий уровень цинка приводит к нарушению работы мембранных барьеров, увеличивая трансэпидермальную потерю воды, что вызывает сухость кожи и облегчает проникновение аллергенов [35]. Недавнее исследование продемонстрировало благоприятный эффект 8-недельного курса содержащих цинк (12 мг) пероральных таблеток на течение АД, показатель потери воды по TEWL и выраженность зуда и нарушения сна, оцениваемые по ВАШ [35].

Исходя из этого, использование цинк-содержащих препаратов в местной терапии АД с патогенетической точки зрения представляется вполне оправданным, в связи с чем они нашли свое место в современных руководствах по лечению АД [1, 22].

Одним из представителей этой группы лекарственных средств является активированный пиритион цинка (АПЦ), зарегистрированный в РФ под названием Скин-кап.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АПЦ ПРИ АД

Новосибирскими исследователями было проведено изучение терапевтической эффективности и безопасности применения препарата Скин-кап при АД в открытом несравнительном исследовании у 21 подростка в возрасте 12–16 лет (пролиферативный вариант течения АД с локальным кожным процессом, легкое течение – у 6 пациентов, распространенный и диффузный процесс, среднетяжелое и тяжелое течение – у 15 больных, осложненные формы (стрептостафилодермии) – у 10 пациентов) [36].

Крем Скин-кап применяли наружно 2–3 раза в день от 14 дней до 2 мес. Во время лечения других наружных средств не назначали. В динамике терапии оценивали течение АД по шкале SCORAD.

В результате проведенной терапии индекс SCORAD при локальных формах снизился в 3,8 раза (исходно – $20,5 \pm 4,8$ балла, через 1 мес. – $5,4 \pm 0,1$ балла), при диффузных – в 2,5 раза (исходно – $38,9 \pm 8,2$ балла, через 1 мес. – $15,6 \pm 3,8$ балла, $p < 0,05$).

Оценка общей терапевтической эффективности препарата Скин-кап показала, что положительное лечебное действие было достигнуто у 91,7% пациентов.

Н.Г. Короткий и соавт. детально исследовали влияние терапии АПЦ на отдельные проявления АД у 45 детей

разных возрастных групп с АД различной степени тяжести в соответствии со шкалой SCORAD [37].

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим параметрам: клинической ремиссии, значительному улучшению, улучшению, без эффекта, ухудшению – и отражали в виде графика изменения значения SCORAD во времени на 7, 14 и 21-й день от начала исследования.

На фоне проводимой терапии у большинства больных с АД зуд значительно уменьшался к 5-му дню и исчезал к 11–15-му дню лечения при тяжелом течении заболевания. При легкой и средней степени тяжести АД зуд значительно уменьшался или исчезал уже к 5–7-му дню терапии.

Эритема при легком течении АД исчезала или значительно уменьшалась к 3-му дню, при среднетяжелом течении – к 5–10-му, при тяжелом течении заболевания – к 15–20-му дню терапии. Шелушение исчезало при легком течении АД к 5–7-му дню, у больных со среднетяжелым или тяжелым течением значительное уменьшение шелушения на фоне применения АПЦ отмечали к 10-му дню применения АПЦ, которое полностью исчезало к 14–15-му дню лечения. Папулезная инфильтрация разрешалась при легком течении АД к 7-му, при среднетяжелом течении АД – к 12–14-му, при тяжелом течении АД – к 14–21-му дню терапии.

Полная клиническая ремиссия была достигнута у 35 из 45 включенных в исследование детей с АД, значительное улучшение – у 8 и улучшение – у 2 пациентов.

Среди исследований эффективности АПЦ особое место занимает проведенный в соответствии с современными требованиями доказательной медицины протокол «КАДЕТ» – российское многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [38].

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности АПЦ в лечении АД у детей. 94 пациента в возрасте от 1 года до 16 лет были рандомизированы в 2 группы, получающие АПЦ или плацебо 2 раза в день на протяжении 21 дня. Разрешалось применение ТГКС и антигистаминных препаратов по потребности при сохраняющихся симптомах дерматита. Оценивалась динамика кожного зуда по ВАШ, количество пациентов с потребностью в дополнительном использовании ТГКС, снижение индекса SCORAD по сравнению с исходным, снижение степени тяжести АД по шкале IGA на 7, 14 и 21-й день лечения, а также через 2 нед. после прекращения терапии.

Влияние на зуд. В группе пациентов, получавших препарат АПЦ, уменьшение выраженности кожного зуда происходило быстрее, чем в группе плацебо, начиная с 7-го дня и сохранялось на протяжении всего курса терапии. У пациентов, получавших лечение АПЦ, доля дней с полным отсутствием кожного зуда более чем в 2 раза превышала этот показатель, полученный в группе сравнения. Снижение выраженности кожного зуда сопровождалось уменьшением нарушений сна: показатель нарушения сна у больных, получавших АПЦ, оказался существенно меньше величины этого показателя во 2-й группе пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном уменьшении выраженности кожного зуда и нарушений

сна в процессе лечения препаратом АПЦ, что может рассматриваться как один из значимых его эффектов в лечебном действии при АД.

Влияние на выраженность других симптомов АД. По истечении 3-й нед. исследования показатель в группе пациентов, прошедших курс лечения препаратом АПЦ, был в 1,6 раза ниже, чем у больных, получавших плацебо. Клиническое улучшение в обеих группах пациентов подтверждает и динамика показателя оценки степени тяжести заболевания по шкале IGA (Investigator's Global Assessment).

Изменение потребности в приеме антигистаминных препаратов. Хотя доля пациентов, у которых возникала потребность в купировании симптомов кожного зуда с помощью антигистаминных препаратов к 21-му дню лечения, в группе больных, получавших АПЦ, практически не изменилась, составив 23,78 и 22,81% соответственно, однако существенно (в 3,2 раза) снизилась продолжительность приема препаратов. В группе сравнения доля пациентов, нуждавшихся в дополнительном приеме антигистаминных препаратов, выросла в 2,2 раза, а также отмечено увеличение продолжительности приема этих препаратов.

Изменение потребности в дополнительном приеме ТГКС. Применение АПЦ приводит к существенному снижению потребности в применении ТГКС. На 14-й день терапии среди пациентов, у которых возникала дополнительная потребность в этих препаратах, 78,57% больных получали плацебо. Стероид-замещающий эффект сохранялся и через 2 нед. после отмены АПЦ: потребность в дополнительном применении ГКС в группе получавших АПЦ оставалась в 2,5 раза ниже, чем в группе больных, получавших плацебо.

Результаты исследования убедительно продемонстрировали, что применение АПЦ у больных АД достоверно уменьшает выраженность кожного зуда и степень тяжести заболевания, что приводит к снижению потребности в использовании ТГКС и антигистаминных препаратов.

Важную роль в поддержании воспаления и утяжелении клинических проявлений при АД играет присоединение инфекции [39–41].

Дополнительные микробиологические исследования, проведенные у этих пациентов, показали, что до начала терапии в обеих группах у 80% больных выявлялась грибковая, а у 60% – бактериальная (*S. aureus*) колонизации. По окончании 3 нед. терапии в группе больных, получавших активный препарат, было отмечено значительное снижение колонизации как дерматофитами *Trichophyton*, так и *S. aureus* [42].

Полученные результаты согласуются с выводами других работ. По данным М.А. Мокроносковой с соавт., почти у 70% больных АД, получавших монотерапию АПЦ, отмечено снижение колонизации кожи *Staph aureus*. Полная элиминация достигалась у 20,75% пациентов, что сочеталось с высокой клинической эффективностью и формированием стойкой – до 8 мес. – ремиссией по окончании курса [43].

Также было показано, что у детей с АД в возрасте от 1 года до 3 лет, имеющих рецидивирующее течение

болезни и устойчивость к противоаллергической терапии, дополнительное введение в терапевтический режим АПЦ в течение 3 нед. приводило к положительному клиническому эффекту в 85,5% случаев [44]. У больных отмечался регресс индекса SCORAD в 3,2 раза (с 64 до 21,3), а также была достигнута стойкая ремиссия заболевания. Результаты микологического обследования по окончании лечения были отрицательными в 94% случаев, что подтверждает полученные ранее данные о противогрибковом эффекте АПЦ in vitro [44, 45]. Схожие результаты были получены в работах Мокроносковой и Маланичевой, а также в исследовании, проведенном в смешанной возрастной популяции: в группе больных в возрасте от 2 до 35 лет применение АПЦ сопровождалось как лучшим терапевтическим эффектом, так и лучшей микробиологической эффективностью в сравнении с ТГКС и было сопоставимо с комбинацией последних с пивидон-йодом [46–48].

Наряду с результатами клинической эффективности АПЦ, представляет интерес исследование Н.Г. Короткого с соавт., в котором проведена в т.ч. и сравнительная оценка удовлетворенности родителей терапией, которую получают дети со среднетяжелым АД при применении АПЦ и любых других средств наружной терапии в рамках ступенчатого подхода [49]. Научная работа была приближена к реальной клинической практике и проводилась в трех клинических центрах: два в Москве и один в Санкт-Петербурге.

В исследование было включено 80 детей с АД среднетяжелого течения (индекс SCORAD от 15 до 40 баллов) в возрасте 1–6 лет, не получавших АПЦ когда-либо ранее и не применявших ТГКС и пимекролимус в течение 2 нед. до включения в исследование. Дети первой группы получали, наряду с препаратами традиционной терапии, АПЦ в форме 0,2%-ного крема 2 раза в день в течение 42 ± 2 дней, участницы второй группы – только традиционную терапию.

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов, получавших АПЦ, дополнительное назначение ТГКС не потребовалось, тогда как в группе стандартного подхода на протяжении 1-й нед. исследования ТГКС были назначены 80% пациентов, а в течение всех 6 нед. наблюдения в разные его периоды – 83% больных.

При применении АПЦ все родители (100%) были уверены в безопасности и эффективности лечения своих детей, в группе стандартного подхода доля таких родителей составила 71%.

Родители пациентов, получавших АПЦ, значительно чаще характеризовали использовавшийся терапевтический режим как простой (ОШ = 19,7; 95%-ный ДИ 2,44–158,9; $p < 0,001$) и считали, что смогут самостоятельно пользоваться разработанным планом действий после окончания исследования (ОШ = 48,6; 95%-ный ДИ 6,07–388,4; $p < 0,001$). В ходе исследования также были установлены причины неудовлетворенности родителей терапией АД, которую получают их дети. В группе стандартного подхода 39% родителей указали на сомнения в безопасности используемых препаратов, тогда как среди родителей, чьи дети получали АПЦ, таких было всего 3% ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ проведенных исследований показал, что препарат АПЦ обладает доказанным терапевтическим эффектом при АД, существенно уменьшая зуд и выраженность кожных проявлений, что приводит к улучшению качества сна, а также уменьшению потребности в симптоматическом применении антигистаминных препаратов и ТККС. Наряду с выраженной эффективностью, для препарата

характерен высокий профиль безопасности, который положительно оценивают родители страдающих АД детей, что приводит к улучшению приверженности к терапии.

Приведенные выше клинические исследования проводились с использованием препарата Скин-кап (или относятся к активированной молекуле пириитона цинка). Согласно заключению испытательного центра ФГУ «Сергиево-Посадский ЦСМ», активированная молекула до 50 раз стабильнее в сравнении со стандартным ПЦ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Атопический дерматит у детей». Союз педиатров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 60 с. М., 2016.
2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*, 2015, 66(Suppl 1): 8–16.
3. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*, 1994;30: 35–9.
4. Perkin MR, Strachan DP, Williams HC, Kennedy CT, Golding J, Team AS. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004, 15: 221–9.
5. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg*, 2012, 31(3 Suppl): S18–22.
6. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci*, 2013, S0923-1811 (13): 55–8.
7. Schultz Larsen FV, Holm NV. Atopic dermatitis in a population based twin series. Concordance rates and heritability estimation. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1985, 114: 159.
8. Martel BC, Litman T, Hald A, Nørsgaard H, Lovato P, Dyring-Andersen B, et al. Distinct molecular signatures of mild extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 2016, 25: 453–9.
9. Breninkmeijer EE, Spuls PJ, Legierse CM, Lindeboom R, Smitt JH, Bos JD. Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58: 407–14.
10. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschendorf F, Patone G, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet*, 2009, 41: 596–601.
11. Paternoster L, Standl M, Chen CM, Ramasamy A, Bonnelykke K, Duijts L, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*, 2011, 44: 187–92.
12. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet*, 2012, 44: 1222–6.
13. Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe J, Sugita K, Hino R, Mori T, et al. A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type. *J Dermatol Sci*, 2012, 67: 37–43.
14. Weidinger S, Rodríguez E, Stahl C, Wagenpfeil S, Klopp N, Illig T, et al. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2007, 127: 724–726.
15. Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, et al. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2010, 162: 83–90.
16. Van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Curr Probl Dermatol*, 2016; 49: 8–26.
17. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y et al. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 2009, 129: 1892–1908.
18. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J. Invest. Dermatol.*, 2012, 132: 751–762.
19. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(2): 280–291.
20. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(4): 792–799.
21. Furue M, Chiba T, Tsuji G et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergology International*, 2017, 66: 398–403.
22. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(1): 116–32.
23. Bewley A. Expert consensus: time for a change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. *Br J Dermatol*, 2008, 158: 917–920.
24. Sokolova A, Smith SD. Factors contributing to poor treatment outcomes in childhood atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*, 2015, 56: 252–257.
25. Charman C, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2000, 142: 931–936.
26. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic dermatitis. *Health Technol Assess*. 2000, 4: 1–191.
27. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*, 2011, 165: 808–814.
28. Lee JY, Her Y, Kim CW, Kim SS. Topical corticosteroid phobia among parents of children with atopic eczema in Korea. *Ann Dermatol*, 2015, 27: 499–506.
29. Lansdown AB. Physiological and toxicological changes in the skin resulting from the action and interaction of metal ions. *Crit. Rev. Toxicol.*, 1995, 25(5): 397–462.
30. Rowlands C.G., Danby F.W. Histopathology of psoriasis treated with zinc pyrithione. *Am. J. Dermatopathol.*, 2000, 22(3): 272–276.
31. Andreini C, Banci L, Bertini I, et al. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res*, 2006, 5: 196–201.
32. Maywald M, Rink L. Zinc homeostasis and immunosenescence. *J Trace Elem Med Biol*, 2015, 29: 24–30.
33. Takahashi H, Nakazawa M, Takahashi K, et al. Effects of zinc deficient diet on development of atopic dermatitis-like eruptions in DS-Nh mice. *J Dermatol Sci*, 2008, 50: 31–9.
34. Rink L, Haase H. Zinc homeostasis and immunity. *Trends Immunol*, 2007, 28: 1–4.
35. Kim JE, Yoo SR, Jeong MG, et al. Hair zinc levels and the efficacy of oral zinc supplementation in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 2014, 94: 558–62.
36. Казначеева Л.Ф., Молокова А.В., Казначеев К.С. и др. Патогенетическое обоснование наружной терапии атопического дерматита у детей. *Российский аллергологический журнал*, 2004, 2: 95–98.
37. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Современная наружная терапия хронических воспалительных заболеваний кожи у детей (опыт клинического применения препарата Скин-кап) *Педиатрия*, 2008, 87(4): 90–95.
38. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Пириитон цинка (Скин-кап) в терапии атопического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ). *Российский аллергологический журнал*, 2007, 2: 75–81.
39. Hepburn L, Hijnen DJ, Sellman BR et al. The complex biology and contribution of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis, current and future therapies. *Br J Dermatol*, 2017 Jul, 177(1): 63–71.
40. Arora S K, Dewan P, Gupta P. Microbiome: Paediatricians' perspective. *Indian J Med Res*, 2015, 142(5): 15–24.
41. Salava A, Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*, 2014, 4: 33.
42. Коростовцев Д.С., Пампура А.Н., Фассахов Р.С., Сукманская Е.О., Петровский Ф.И. Клиническая эффективность и антимикробная активность пириитона цинка при атопическом дерматите у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2009, 6(1): 64–69.
43. Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батура А.П., Кашаева О.В. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *St. aureus* и течение атопического дерматита. *Российский аллергологический журнал*, 2004, 1: 58–61.
44. Маланичева Т.Г., Саломыков Д.В., Глушко Н.И. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей, осложненного микотической инфекцией. *Российский аллергологический журнал*, 2004, 2: 90–93.
45. Nenoff P, Haustein UF. Effect of anti-seborrhea substances against *Pityrosporum ovale* in vitro. *Hautarzt*, 1994, 45(7): 464–467.
46. Мокроносова М.А., Пыж В.В., Кашаева О.В. и др. Терапевтический эффект активированного цинка пириитона у больных с синдромом атопического дерматита/экземы с сенсibilизацией к дрожжеподобным грибам. *Российский аллергологический журнал*, 2004, 3: 83–87.
47. Маланичева Т.Г., Саломыков Д.В., Глушко Н.И. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности местной терапии атопического дерматита у детей при сочетанном поражении кожи и слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки грибами рода *Candida*. *Аллергология*, 2006, 4: 14–19.
48. Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батура А.П. и др. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* и течение атопического дерматита. *Российский аллергологический журнал*, 2004, 1: 58–61.
49. Короткий Н.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А. и др. Уверенность родителей в эффективности и безопасности лечения атопического дерматита у детей. Сравнение активированного пириитона цинк с другими вариантами наружной терапии в рамках ступенчатого подхода. *Педиатрическая фармакология*, 2009, 6 (3): 67–71.