

Современные подходы к наружной терапии чувствительных участков кожи при atopическом дерматите у детей: фокус на топические ингибиторы кальциневрина

Е.Н. Саверская✉, ORCID: 0000-0003-2954-8996, e-mail: l.saverskaya@mail.ru

Медицинский институт непрерывного образования, Московский государственный университет пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Атопический дерматит представляет собой актуальную проблему для педиатров, дерматологов и аллергологов ввиду высокой распространенности в детской популяции, хронического рецидивирующего течения и сложностей выбора тактики местной терапии. В обзорной статье приводятся данные о распространенности и особенностях клинических проявлений atopического дерматита в различные возрастные периоды. Подробно рассматриваются структурно-функциональные и иммунологические особенности кожного барьера в норме и при данной патологии. Сделаны акценты на проблемах качества жизни, комплаентности и стероидофобии пациентов с atopическим дерматитом. Особое внимание уделено концепции чувствительной кожи, определению этого понятия и локализации чувствительных участков кожи на поверхности тела. Освещены подходы к тактике выбора наружной терапии согласно Европейским рекомендациям по лечению atopического дерматита 2018 г. Представлен современный практический алгоритм назначения местных противовоспалительных препаратов (топические глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина) с учетом тяжести клинических проявлений заболевания и областей нанесения (участки чувствительной кожи / другие участки тела). Приведены доказательства эффективности и безопасности топических ингибиторов кальциневрина, в частности пимекролимуса, при лечении пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести atopического дерматита, особенно в участках чувствительной кожи.

Ключевые слова: atopический дерматит, чувствительная кожа, топические ингибиторы кальциневрина, пимекролимус, топические глюкокортикостероиды

Для цитирования: Саверская Е.Н. Современные подходы к наружной терапии чувствительных участков кожи при atopическом дерматите у детей: фокус на топические ингибиторы кальциневрина. *Медицинский совет*. 2019;(17):156-167. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-156-167.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to external therapy of sensitive skin area in atopic dermatitis in children: focus on topical calcineurin inhibitors

Elena N. Saverskaya✉, ORCID: 0000-0003-2954-8996, e-mail: l.saverskaya@mail.ru

Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Due to high prevalence in the pediatric population, chronic recurrent course and difficulties in choosing the local therapy, atopic dermatitis is an urgent problem for pediatricians, dermatologists and allergists. The review presents data on the prevalence and features of the clinical manifestations of atopic dermatitis in various age periods. The authors consider structural, functional and immunological features of the skin barrier are considered in detail under normal and under pathological conditions. They emphasize the problems of quality of life, compliance and steroidophobia of patients with atopic dermatitis. Particular attention is paid to the concept of sensitive skin, the definition of this concept and the localization of sensitive skin area on the surface of the body. The article describes approaches to the method of choosing external therapy according to the European guidelines for the treatment of atopic dermatitis in 2018. It presents a modern practical algorithm for prescribing local anti-inflammatory drugs (topical glucocorticosteroids, topical calcineurin inhibitors) taking into account the severity of the clinical manifestations of the disease and the areas of application (sensitive skin areas/other parts of the body). The authors provide evidence of the efficacy and safety of topical calcineurin inhibitors, in particular pimecrolimus, in the treatment of patients with mild to moderate severity of atopic dermatitis, especially in sensitive skin areas.

Keywords: atopic dermatitis, sensitive skin, topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus, topical glucocorticosteroids

For citation: Saverskaya E.N. Modern approaches to external therapy of sensitive skin area in atopic dermatitis in children: focus on topical calcineurin inhibitors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):156-167. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-156-167.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД), атопическая экзема, эндогенная экзема, нейродермит) представляет собой зудящее воспалительное заболевание кожи, имеющее хроническое или хронически рецидивирующее течение, наиболее часто встречающееся в семьях с другими атопическими заболеваниями (бронхиальная астма и/или аллергический риноконъюнктивит). В практике дерматологов, аллергологов и педиатров АтД занимает одно из ведущих мест, поскольку около 10–20% детей имеют этот диагноз [1]. При этом у 45% детей первые клинические проявления отмечаются в возрасте до 6 мес., у 60% – к моменту достижения возраста 1 года, у 30% симптомы развиваются до 5 лет, у 10% проявляются довольно поздно – в период от 6 до 20 лет [2]. Распространенность АтД у взрослых также достаточно велика и, по данным разных авторов, составляет от 4% до 10% во всем мире [3, 4].

Поскольку особенности возрастных морфологических проявлений АтД существенно влияют на подходы к терапии, необходимо отметить, что у детей в возрасте от 3 мес. до 2 лет клинические проявления носят, как правило, острый характер, высыпания локализуются на лице, разгибательной поверхности конечностей и туловище. У детей от 2 до 12 лет полиморфная сыпь может иметь острые или хронические проявления, с преимущественным поражением кожных складок (шеи, локтевых, подколенных). У подростков и взрослых (от 12 до 60 лет) преобладают участки лихенификации (утолщения) и экскориаций (расчесов) кожи в области головы (преимущественно на веках, шее), локтевых и подколенных ямок, кистей, запястий, лодыжек. У пациентов старше 60 лет высыпания могут быть представлены обширными участками, вплоть до эритродермии, и сопровождаться сильным зудом [5, 6].

Несмотря на то, что АтД не является угрожающим жизни заболеванием, он существенно снижает качество жизни пациентов и их окружения, повышает риск пищевой аллергии, астмы, аллергического ринита и других иммуноопосредованных воспалительных заболеваний [5, 6].

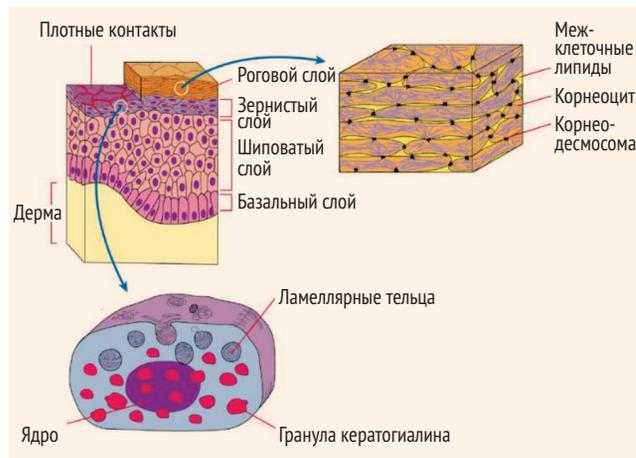
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОЖНОГО БАРЬЕРА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

В норме эпидермис состоит из слоя белков и липидов, обеспечивая физический и функциональный барьер для человеческого организма, а его дефекты играют важную роль в развитии АтД [7, 8].

Физический кожный барьер локализуется в самой верхней области эпидермиса и представляет собой роговой слой (РС) (рис. 1). В эпидермисе постоянно происходит процесс регенерации клеток посредством дифференцировки кератиноцитов, которые мигрируют из базального слоя в верхние, образуя ороговевший слой. По мере продвижения клеток от зернистого слоя к роговому ламеллярные тельца секретируют свое содержимое в

● **Рисунок 1.** Эпидермальный кожный барьер в норме (адаптировано из Egawa G. et al., 2018)

● **Figure 1.** Epidermal skin barrier is normal (adapted from Egawa G. et al., 2018)



межклеточное пространство кератиноцитов, заполняя его липидами [9–11].

Белки эпидермального барьера, в т. ч. филаггрин (ФЛГ), трансглутаминазы, кератины, лорикрин и межклеточные белки, сшиваются, образуя непроницаемый кожный барьер [9].

Плотные контакты (ПК) представляют собой участки герметичного соединения кератиноцитов с помощью трансмембранных белков. Они создают вторую линию барьера под роговым слоем. У пациентов с АтД отмечается дефицит белков ПК, особенно в присутствии мутации ФЛГ [12].

Кератиноциты экспрессируют специфические маркеры дифференцировки в зависимости от стадии. Например, кератин 5 и TG2, которые экспрессируются в базальном слое, представляют маркеры ранней дифференцировки. Напротив, ФЛГ, который экспрессируется в верхнем зернистом и ороговевшем слоях, является маркером поздней дифференцировки. Кератиноциты также продуцируют антимикробные протеины (АМП), действующие губительно на микробы, вирусы, грибки. АМП формируют врожденный многомерный эпителиальный химический барьер, который убивает микробные агенты и играет важную роль в поддержании гомеостаза. Уровни АМП в эпидермисе в норме низки, при инфекции и воспалении существенно повышаются [13, 14]. Дефицит АМП и гиперэкспрессия цитокинов Th2 в коже при АтД может приводить к частым бактериальным инфекциям, дефектам кожного барьера, а также может влиять на pH кожи [15].

РС окружен сплошной липидной матрицей, состоящей из 3 классов липидов (холестерин, свободные жирные кислоты и церамиды), которая предотвращает потерю воды [16, 17]. Разрушение липидной структуры ведет к увеличению трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ), снижению гидратации кожи и нарушению ее барьерной функции как в очагах поражения АтД, так и вне их [12].

На барьерную функцию кожи могут оказывать влияние множество факторов, включая нарушения регуляции

иммунитета, дефекты терминальной эпителиальной дифференцировки, недостаток ФЛГ, дефицит АМП, измененный состав межклеточных липидов РС и измененный микробиом кожи. Воздействуя между собой, эти факторы нарушают барьерную функцию кожи [6, 12, 18]. Дефекты кожного барьера способствуют сенсбилизации аллергенов и приводят к системным аллергическим реакциям (повышение уровня IgE и гиперреактивность дыхательных путей) [19, 20].

В основе дисфункции эпидермального барьера при АтД лежат аномальный синтез структурных белков, повышенная экспрессия сериновых протеаз и низкая активность ингибиторов протеаз. Основным белком в роговом слое, связывающим кератиновые волокна, является ФЛГ, и мутация его генов имеет ключевое значение, поскольку приводит к явному нарушению как структуры, так и функции эпидермального барьера, что выражается в увеличении ТЭПВ и может приводить к развитию сухой кожи. Пациенты с АтД имеют повышенные показатели ТЭПВ, которые отражают дисфункцию кожного барьера [21–23]. Это связано со снижением синтеза естественного увлажняющего фактора, который вырабатывается в процессе дезаминирования ФЛГ. Естественный увлажняющий фактор играет ключевую роль в поддержании уровня воды в эпидермисе, таким образом, в значительной степени определяя его увлажнение [24].

Существует очевидная связь между иммунологическими и структурными дисфункциями эпидермального барьера при АтД. Воспалительный ответ при атопии связан с активацией Т-лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов, кератиноцитов, тучных клеток и эозинофилов. В стадию острого воспаления кожи инфильтрат состоит из клеток CD41, антигенпрезентирующих клеток (клеток Лангерганса, других дендритных клеток и макрофагов) с молекулами IgE, связанными с рецепторами на их поверхности, наблюдается дегрануляция тучных клеток. На стадии хронического воспаления кожи, характеризующегося лихенификацией, наблюдается значительное накопление коллагена в дерме в сочетании с уменьшением количества Т-клеток, а также инфильтрация эозинофилов и макрофагов [25]. Интерлейкин-31 вызывает усиление зуда у пациентов с АтД, включая побуждение расчесывать кожу [26]. Все эти процессы создают последовательность взаимосвязанных событий, приводящих к хроническому и рецидивирующему течению воспаления кожи при АтД [27].

ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ УЧАСТКИ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Рассматривая проблему АтД, необходимо отдельно остановиться на вопросе чувствительной кожи, определении этого понятия и локализации участков на поверхности тела, поскольку это следует учитывать при выборе наружной терапии.

Впервые концепция чувствительной кожи была введена в дерматологию еще в 1980-е гг. Frosch, Kligman и Thiers, однако до настоящего времени понятие оставалось довольно расплывчатым [28, 29].

В 2017 г. был опубликован экспертный документ специальной группы по вопросам чувствительной кожи Международного форума по изучению зуда (International Forum for the Study of Itch – IFSI), в котором чувствительная кожа была определена как «синдром, определяемый возникновением неприятных ощущений (жжение, боль, зуд и покалывание) в ответ на раздражители, которые обычно не должны вызывать такие ощущения. Эти неприятные ощущения нельзя объяснить поражениями, связанными с каким-либо заболеванием кожи. Кожа может казаться нормальной или сопровождаться эритемой. Чувствительная кожа может поражать все участки тела, особенно лицо».

Чувствительная, или реактивная, кожа [30, 31] является довольно часто встречающимся состоянием, и около 50% людей (60% женщин и 40% мужчин) сообщают о ее наличии, хотя данные о распространенности в европейских странах, России, Японии, Бразилии и США могут сильно варьировать [32–36].

Так, по данным эпидемиологических исследований, во Франции 50–90% [37] респондентов сообщают о чувствительной коже, в Германии – 75% [38], в Италии – более 50% [39], в Греции – 64% [40], в Великобритании – 38–51% [41], в США – 44–83% [42, 43], в Японии – около 56% [35], в Корее – 57% [44].

Среди факторов, которые могут вызывать неприятные ощущения в чувствительной коже, необходимо выделить [45]:

- физические (ультрафиолет, жара, холод и ветер);
- химические (косметика, мыло, вода и загрязнители);
- психологические (стресс);
- гормональные (менструальный цикл).

Однако эксперты отмечают, что причины чувствительной кожи до настоящего времени неизвестны и могут быть разнообразными ввиду физиологических изменений, генетической предрасположенности, факторов окружающей среды (использование лекарств, косметики, моющих средств, плохой экологии) или психологических и поведенческих факторов.

Большое разнообразие пусковых факторов позволяет предположить аномальную активацию сенсорных рецепторов из семейства белков кожи, которые активируются физическими и химическими агентами [46].

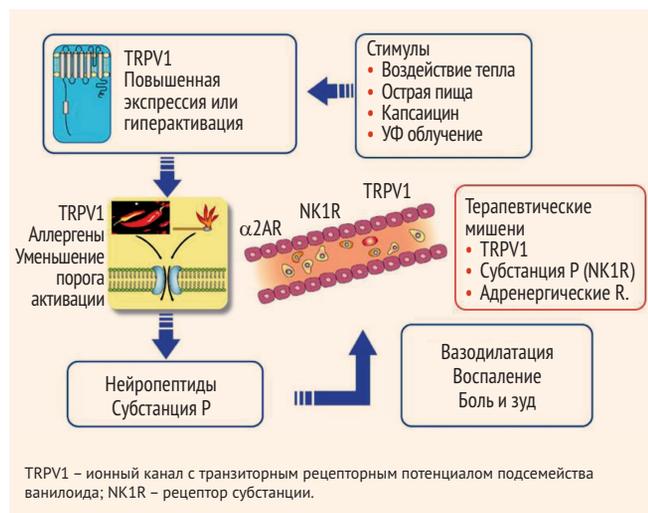
Механизмы чувствительной кожи, как предполагается, могут быть связаны с нейрональными причинами, поскольку существуют аргументы в пользу нейропатической боли / зуда как ведущего фактора чувствительной кожи, а также со снижением плотности внутриэпидермальных нервных волокон как следствием изменения этих нервных окончаний [47–49].

Для объяснения патогенеза синдрома чувствительной кожи были предложены две основные гипотезы, не противоречащие друг другу. Согласно первой чувствительная кожа рассматривается как следствие сухой кожи и может быть результатом нарушения целостности эпидермального барьера, что приводит к недостаточной защите внутриэпидермальных нервных волокон (ВЭНВ), которые ответственны за боль, температуру и восприятие зуда. Однако проведенные многочисленные исследования изменений

кожного барьера показали, что чувствительная кожа может быть связана не только с сухой кожей (хотя это встречается немного чаще), но и с жирной, смешанной или нормальной кожей [50–52]. Вторая гипотеза рассматривает нейронную дисфункцию с функциональной гиперактивностью сенсорных нейронов. Аномальные ощущения в коже могут быть связаны с гиперактивностью и/или снижением сенсорных порогов ВЭНВ [53].

Кроме того, недавние исследования продемонстрировали, что кератиноциты также могут выступать в качестве первичных ноцицептивных преобразователей в качестве дополнения к сенсорным нейронам. Кератиноциты экспрессируют различные сенсорные рецепторы, присутствующие на сенсорных нейронах, например, рецепторы семейства транзиторных рецепторных потенциалов (Transient Receptor Potential – TRP), включая ванилоид 1 (TRPV1), который является одним из ведущих преобразователей болезненного тепла и участвует в трансдукции зуда, и ванилоид 4 (TRPV4), который является датчиком тепла. Несмотря на то, что TRPV1 и TRPV4 экспрессируются как сенсорными нейронами, так и кератиноцитами, недавние исследования показали, что специфической и селективной активации TRPV1 на кератиноцитах достаточно, чтобы вызвать боль (рис. 2). Точно также целенаправленная активация экспрессируемого кератиноцитами TRPV4 вызывает зуд и возникающее в результате него желание расчесывать кожу [53].

- **Рисунок 2.** Роль рецепторов семейства TRP в генерации тепла и зуда в чувствительной коже [54]
- **Figure 2.** Role of TRP family receptors in generating heat and itching in sensitive skin [54]



Кроме того, в механизмах развития повышенной чувствительности кожи может принимать участие аномальное сокращение мышц, связанное со снижением синтеза аденозинтрифосфата, а также более низкий уровень pH кожи и дефицит адипонектина [55].

Несмотря на то, что чувствительная кожа рассматривается как кожно-сенсорный независимый синдром, она может быть тесно связана как с АтД, так и с другими кож-

ными заболеваниями или с атопической предрасположенностью [45].

Эритема традиционно связана с чувствительной кожей и встречается в 74% случаев, однако она не является обязательной [56, 57]. Поскольку чувствительная кожа часто ассоциируется с кожными заболеваниями, в частности с АтД, наличие эритемы у пациентов с чувствительной кожей не означает, что она вызвана именно чувствительной кожей [58].

Относительно локализации участков чувствительной кожи необходимо отметить, что наиболее часто она описывается применительно к области лица и считается «лицевым синдромом» [57, 59]. Наиболее чувствительной областью лица является носогубная складка, затем скулы, подбородок, лоб и верхняя губа [57, 60]. Кожа лица более остро ощущает неблагоприятные факторы, поскольку имеет более тонкий кожный барьер, большую плотность нервных окончаний и чаще подвергается воздействию экстремальных погодных явлений, изменениям климата и экологическим воздействиям. Она более часто вступает в контакт с раздражающими веществами (например, моющие средства, косметика, средства для бритья), чем другие анатомические участки тела. Кроме того, люди более осведомлены о визуальных признаках раздражения на лице, поэтому воспринимают свою кожу лица как более чувствительную [61].

Чувствительные участки кожи наиболее часто могут локализоваться не только на лице, но и в области половых органов (в 56,2% случаев) [57]. В порядке убывания распространенности следуют: чувствительность рук, кожи головы, ног, шеи, туловища и спины [62, 63].

ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА (2018): ФОКУС НА ПАЦИЕНТА

Как известно, клинические рекомендации и стандарты терапии того или иного заболевания ориентированы прежде всего на медицинских работников. В Европейских рекомендациях по лечению АтД от 2018 г. (далее – Рекомендации) есть указание на то, что они подготовлены для дерматологов, педиатров, аллергологов, врачей общей практики и всех специалистов, занимающихся лечением пациентов с этим заболеванием. Вместе с тем в документе подчеркивается, что пациенты и их родственники также должны иметь возможность получать достоверную информацию и советы в отношении методов лечения, основанных на фактических данных [1]. Это крайне важно, поскольку для терапии АтД существует большое разнообразие как медикаментозных, так и косметических средств, затрудняющих пациенту правильный выбор и соблюдение назначений врача.

В Рекомендациях говорится о том, что пациентам и лицам, осуществляющим за ними уход, необходимы четкие и простые для понимания стратегии, которые будут соответствовать индивидуальным потребностям пациента в препаратах и средствах ухода за кожей, чтобы пациенты чувствовали себя комфортно и могли управлять

течением своего хронического заболевания. Пациенты должны быть обучены применять необходимые методы лечения сразу после постановки им диагноза АтД.

Для преодоления тяжелых обострений заболевания и уменьшения их негативного влияния на качество жизни пациента может потребоваться междисциплинарный подход, с привлечением различных специалистов, в т. ч. проводящих психологическое консультирование.

Особенно важно пациенту и лицам, обеспечивающим уход, уметь определять индивидуальные симптомы заболевания, осознавать необходимость и пользу базовых методов лечения, важность противовоспалительной терапии с использованием топических глюкокортикостероидов (ТГКС) и топических ингибиторов кальциневрина (ТИК). Все эти меры будут способствовать быстрому и эффективному купированию осложнений и длительному контролю заболевания с помощью проактивной терапии.

Пациенты должны быть осведомлены о действии препаратов и возможных случаях развития неблагоприятных побочных реакций, чтобы избежать случаев необоснованной отмены лечения. Необходимо проводить разъяснения в отношении избегания использования методов альтернативной медицины, которые могут привести к случаям ухудшения течения АтД. Для достижения терапевтического успеха должно быть тесное сотрудничество врача и пациента / лиц, ухаживающих за ним, все это повысит комплаентность пациента и облегчит бремя заболевания.

НИЗКАЯ КОМПЛАЕНТНОСТЬ И СТЕРОИДОФОБИЯ КАК СУЩЕСТВЕННЫЕ ПРЕПЯТСТВИЯ ПРОВЕДЕНИЮ УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Как и при многих других хронических заболеваниях, плохая приверженность терапии является существенным препятствием для успешного лечения АтД [64]. В приверженности медикаментозному лечению выделяют три фазы [65, 66]:

- начало (от момента заполнения рецепта, выдачи рекомендаций и начала лечения);
- реализация (выполнение пациентом терапевтических мероприятий в соответствии с указаниями);
- постоянство (соблюдение рекомендаций на протяжении всего необходимого курса терапии).

Несоблюдение пациентом рекомендаций врача может быть как преднамеренным, так и непреднамеренным, обусловленным стоимостью лекарств и их доступностью, возрастом пациента, наличием неясных инструкций или когнитивных нарушений. Стоимость лечения зачастую становится основным препятствием в соблюдении назначений врача. Так, например, в США среди реальной популяции пациентов с АтД, которые имеют право на местное лечение ТГКС или ТИК, ежегодная стоимость препаратов для одного пациента составляла от 53 до 1465 долл. [67].

Как отмечают зарубежные авторы, приверженность местному лечению АтД особенно низка, поскольку пациенты значительно ее переоценивают. Приверженность пациентов местной терапии при АтД, как правило,

самая высокая в начале лечения (>90%) и снижается по мере увеличения ее продолжительности (около 30% через 8 нед.) [64, 68].

Зачастую плохое соблюдение режима приема лекарств врач может расценить как недостаточный ответ на терапию, что может привести к ненужной эскалации лечения. Отмечено, что приверженность приему пероральных и даже инъекционных лекарственных препаратов существенно выше, чем приверженность местной терапии при кожных заболеваниях [69, 70].

Плохое соблюдение пациентом с АтД медикаментозного лечения может быть результатом достаточно сложных схем терапии, которые в большинстве своем включают до 3 смягчающих средств (крем или мазь, масло для ванны и заменитель мыла), 2 местных кортикостероида (например, специфичные для лица и тела) и влажные повязки [71].

Еще одной существенной проблемой, связанной с приверженностью терапии АтД, является стероидофобия. Она относится к негативным чувствам и убеждениям пациентов и лиц, осуществляющих за ними уход (от легкого опасения до выраженного страха), относительно местного лечения кортикостероидами. Распространенность стероидофобии достаточно высока и колеблется от 21% до 83,7% [71]. В исследованиях по изучению стероидофобии врачи и работники здравоохранения были указаны в качестве основного источника информации об актуальных ТГКС, что свидетельствует о необходимости более тщательного консультирования и просвещения с целью снизить беспокойство пациентов [72, 73].

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К МЕСТНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ЕВРОПЕЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА (2018)

Общие рекомендации по использованию местной противовоспалительной терапии основаны на трех принципах: достаточная сила, достаточная дозировка и правильное применение [74].

Топические препараты необходимо наносить на увлажненную кожу, что особенно важно при использовании мазей. У пациентов с острыми, мокнущими и эрозивными элементами на коже, а также у детей в начале лечения необходимо использовать влажные обертывания до тех пор, пока мокнутие не прекратится.

Применение препаратов в менее чувствительных участках кожи в течение коротких периодов времени может повысить эффективность терапии и ускорить разрешение элементов сыпи. Даже без влажных обертываний местная терапия может занимать много времени и требовать особого внимания со стороны пациента.

Ранее традиционным подходом к лечению АтД было применение местной противовоспалительной терапии только в период обострений, с постепенным ее уменьшением и полным прекращением после того, как видимые элементы сыпи регрессировали.

В настоящих Рекомендациях рассматривается альтернативный подход – концепция проактивного лечения.

Она представляет собой комбинацию заранее спланированного долгосрочного противовоспалительного лечения, применяемого обычно 2 раза в неделю на ранее пораженных участках кожи, в сочетании с широким применением смягчающих средств [75].

Переход на проактивный режим должен начинаться тогда, когда все поражения были успешно купированы регулярной противовоспалительной терапией (ТГКС или ТИК) в дополнение к продолжающемуся применению смягчающего средства на ранее незатронутой коже. Продолжительность проактивного ведения зависит от тяжести и персистенции заболевания у конкретного пациента [76].

В отношении ТГКС в Рекомендациях указывается, что при легкой степени АТД они должны применяться в небольших количествах от 2 до 3 раз в неделю (ежемесячные количества в среднем: 15 г – у младенцев, 30 г – у детей и до 60–90 г – у подростков и взрослых, приблизительно адаптированные к площади пораженной поверхности тела) совместно со смягчающими кожу средствами.

При выборе ТГКС необходимо учитывать состав галена, возраст пациента и область тела, на которую наносится препарат, а также эффективность по Niedner от легкой (группа I) до сверхсильной (группа IV) [77]. ТГКС IV группы не рекомендуются для лечения АТД, особенно у детей. Лечение лица и особенно области век должно быть ограничено легким ТГКС (группы I и II). Для наружной терапии у детей следует рекомендовать менее сильные ТГКС, чем у взрослых.

Зуд является ключевым показателем эффективности лечения, и уменьшать использование ТГКС необходимо начинать тогда, когда он будет значительно купирован. Для уменьшения зуда может потребоваться двукратное или однократное применение ТГКС [78].

Стратегия уменьшения использования ТГКС должна быть основана на переходе на менее эффективный кортикостероид или сохранении более мощного при одновременном снижении частоты применения (прерывистый режим). Наиболее рационально интенсивно применять ТГКС в период обострений, это позволит использовать их непродолжительное время и избежать побочных эффектов в виде атрофии кожи, развития телеангиоэктазий, спонтанных рубцов, экхимозов, растяжек и гипертрихоза. Длительное применение ТГКС в области лица может вызвать розацеа-подобный периоральный дерматит. У детей неправильное использование ТГКС в области подгузника может привести к появлению гранулемы в ягодичной области или даже к ятрогенной болезни Кушинга [79].

Использование сильных ТГКС в области чувствительной кожи (лицо, шея, складки) должно быть ограничено во времени, чтобы избежать атрофии кожи [80]. При применении сильных ТГКС есть риск системной абсорбции, что может вызвать подавление функции надпочечников.

Одновременная комбинация ТГКС и ТИК на одних и тех же участках кожи не является рациональной [81]. Оптимальной с клинической точки зрения и экономически обоснованной считается стратегия лечения чувстви-

тельных участков тела, таких как лицо, местными ингибиторами кальциневрина при одновременном лечении других пораженных участков тела ТГКС. Кроме того, начальная терапия ТГКС в стадию обострения может минимизировать местные реакции ТИК [76].

Топические ингибиторы кальциневрина (мазь такролимус и крем пимекролимус) показали свою эффективность как в краткосрочной, так и долгосрочной терапии АТД и рекомендованы к применению у детей с 2-летнего возраста [82–85]. Противовоспалительная активность 0,1% мази такролимуса (ТАК) сравнима с ТГКС средней силы, и его эффективность в длительной монотерапии была доказана как у взрослых, так и у детей, что позволило рекомендовать препарат для проактивной терапии на срок до 1 года [86]. Крем пимекролимус (ПИМ) был изучен у младенцев и детей в комбинации с ТГКС, которые применялись для купирования обострения [87, 88].

Для обоих ТИК опубликованы многочисленные данные, показавшие безопасность как в клинических исследованиях, так и в широкой медицинской практике. Среди наиболее часто встречающихся побочных явлений необходимо отметить кратковременное ощущение тепла, покалывания или жжения в месте применения в первые дни. Оно начинается спустя 5 мин после нанесения препарата на кожу и длится около 1 ч, интенсивность и продолжительность этих ощущений обычно исчезают в течение нескольких дней. Эти побочные эффекты чаще встречаются при применении мази ТАК, чем крема ПИМ, и в случаях, когда препараты наносятся на остро воспаленную кожу [76, 89].

В отличие от ТГКС, ни один из ТИК не вызывает атрофию кожи, что позволяет рекомендовать их для долгосрочного применения на деликатных участках тела, таких как веки, периоральная и генитальная области, подмышечные впадины, паховые складки. Применение ТИК не связано с повышенным риском развития лимфомы, немеланомного рака кожи, других злокачественных новообразований или фотоканцерогенности [90–93]. Использование местных ингибиторов кальциневрина во влажных обертываниях или при эрозивных поражениях может увеличить их системное всасывание.

В Рекомендациях сделан особый акцент на том, что ТИК являются важными противовоспалительными препаратами для лечения АТД, они особенно показаны к применению на участках чувствительной кожи и должны применяться после уменьшения острой реакции кожи с помощью ТГКС.

ПРАКТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

С практической точки зрения для врача важен алгоритм его действий в той или иной клинической ситуации. Современные Рекомендации по лечению АТД явились основой для разработки такого алгоритма, опубликованного А.М. Reda et al. в 2018 г. (*рис. 3*) [94].

Перед началом любой местной терапии пациентам рекомендуется очистить кожу, а также использовать смяг-

● **Рисунок 3.** Практический алгоритм терапии АтД (Reda A.M. et al., 2018)
 ● **Figure 3.** Practical algorithm for the treatment of AtD (Reda A.M. et al., 2018)



чающие средства так часто, как это необходимо. Если у пациента наблюдается обострение легкой или средней степени тяжести в чувствительных областях тела, необходимо применять ТИК, в частности, пимекролимус 1% крем 2 р/сут до исчезновения симптомов. ПИМ является более предпочтительным благодаря составу и благоприятному профилю переносимости пациентами. Для других участков тела необходимо применять пимекролимус 1% крем, такролимус 0,03% мазь для детей или 0,1% мазь для взрослых 2 р/сут, пока не исчезнут признаки и симптомы АтД. В некоторых случаях для купирования обострения может потребоваться кратковременное использование ТГКС перед применением ТИК. У пациентов с обострениями в тяжелой форме необходимо использовать ТГКС на протяжении нескольких дней для уменьшения воспаления, с последующим переходом на ПИМ для чувствительных участков кожи или ТИК для других участков тела до полного разрешения высыпаний. Несмотря на то, что симптомы АтД на фоне терапии регрессировали, необходимо продолжить применение ТИК 2 или 3 р/нед. для профилактики новых обострений.

В ряде рандомизированных клинических исследований с участием взрослых и детей было показано, что ПИМ эффективен при лечении АтД на чувствительных участках кожи. Так, при сравнении ПИМ и мазевой основы в течение 6 нед. у подростков и взрослых было показано, что

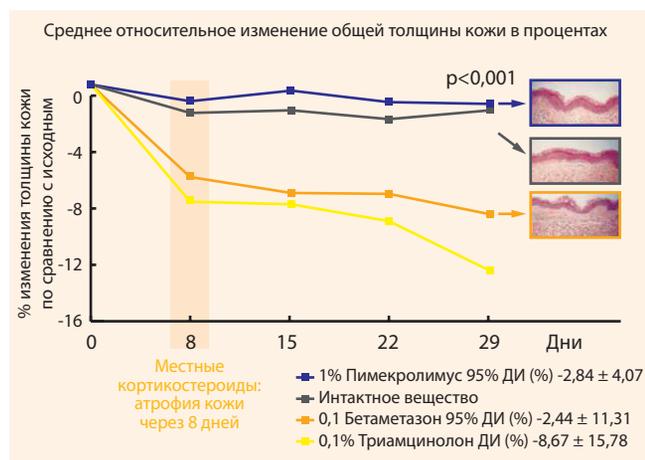
признаки дерматита исчезали в области лица (47% на ПИМ по сравнению с 16% на мазевой основе, $p < 0,001$) и век (45% по сравнению с 19% соответственно, $p < 0,001$) [95]. У детей 6-недельная терапия ПИМ приводила к почти полному купированию симптомов на лице в 74,5% случаев по сравнению с мазевой основой (51%) [96].

В 5-летнем сравнительном исследовании с участием 2418 детей было показано, что ПИМ, так же как и ТГКС, эффективен в долгосрочной терапии АтД легкой и умеренной степени тяжести, отличается быстрым началом действия, при этом $>50\%$ пациентов достигли успеха в лечении к 3-й нед., обладает стероидсберегающим эффектом. Через 5 лет $>85\%$ пациентов на ПИМ и 95% на ТГКС достигли регресса высыпаний как на лице, так и на других участках тела, при этом в группе ПИМ требовалось значительно меньше стероидных дней, чем в группе ТГКС (7 против 178). Профиль и частота нежелательных явлений были сопоставимы в обеих группах, не было выявлено нарушений гуморального или клеточного иммунитета [97]. Полученные в этом исследовании данные свидетельствуют о том, что ПИМ обладает схожей эффективностью с ТГКС и может применяться в качестве терапии первой линии при легкой и умеренной степени тяжести АтД у младенцев и детей.

ПИМ способен вызывать обратное развитие атрофии кожи, индуцированное ТГКС, т. к. обладает более избира-

тельным механизмом действия, не воздействует на фибробласты и синтез коллагена в клинически значимых концентрациях. В 6-недельном клиническом исследовании было показано, что у значительно большей доли пациентов, получавших лечение ПИМ, наблюдалась реверсия кожной атрофии по сравнению с теми, кто применял мазевую основу (46,5% по сравнению с 17,6%, $p = 0,002$) [107]. В ходе 4-недельного клинического исследования было установлено, что триамцинолон ацетонид и бетаметазон-17-валерат вызывали значительное уменьшение толщины кожи по сравнению с ПИМ (на 12,2% и 7,9% соответственно, $p < 0,001$), со значительными различиями, появляющимися только через 8 дней лечения (рис. 4) [98].

- **Рисунок 4.** Динамика изменения толщины кожи на фоне терапии ТГКС и пимекролимусом (Queille-Roussel C. et al., 2001)
- **Figure 4.** Dynamics of changes in skin thickness during THC and pimecrolimus therapy (Queille-Roussel C. et al., 2001)



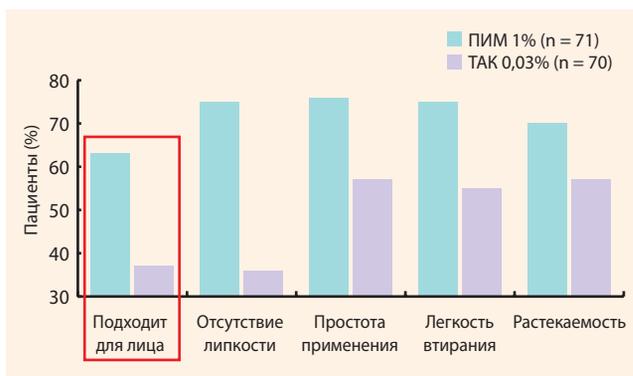
Пимекролимус может восстанавливать эпидермальный барьер, воздействуя на экспрессию генов, которые необходимы для нормальной барьерной функции кожи, тогда как ТГКС оказывают в целом менее благоприятное влияние на эти гены. В экспериментальных исследованиях было показано, что бетаметазон-17-валерат, в отличие от ПИМ, вызывает значительное снижение экспрессии инволюкрина в образцах кожи, пораженной АтД [99, 100].

Среди других важных преимуществ ПИМ необходимо отметить быстрое и устойчивое улучшение общих признаков и симптомов АтД [97], уменьшение зуда в течение 48 ч после начала терапии [101, 102] снижение прогрессирования заболевания [85, 103] и улучшение качества жизни как самих пациентов, так и лиц, ухаживающих за ними [104, 105].

Пимекролимус является более предпочтительным для применения на участках чувствительной кожи, поскольку крем легче наносится и впитывается в этих областях по сравнению с жирной мазевой композицией такролимуса. В сравнительном исследовании 1% крема пимекролимуса и мази такролимуса 0,03% в течение 6 нед. у 141 ребенка с АтД умеренной степени тяжести было показано, что лица, осуществляющие уход за детьми, отдадут

предпочтение кремовой композиции ПИМ. Большая часть пациентов в группе ПИМ считала, что он подходит для использования на чувствительной коже, легко наносится и впитывается, не вызывает ощущения прилипания. Эти свойства крема пимекролимус очень важны, поскольку повышают приверженность пациентов наружной терапии (рис. 5) [106].

- **Рисунок 5.** Предпочтения пациентов с АтД в отношении характеристик крема пимекролимус и мази такролимус (Kempers S. et al., 2004)
- **Figure 5.** Preferences of patients with AtD concerning characteristics of pimecrolimus cream and tacrolimus ointment (Kempers S. et al., 2004)



Пимекролимус обладает более низкой пермеацией через кожу по сравнению с такролимусом, поскольку он в 8 раз более липофилен и обладает более высокой аффинностью связывания с белками кожи [107, 108]. Это особенно важно при лечении чувствительных участков, где кожа тоньше. Системное воздействие после местного применения крема пимекролимус 1% минимально (даже у пациентов с обширным заболеванием) и ниже, чем при применении мази такролимус 0,1% [109, 110]. Кроме того, данные свидетельствуют о более выраженной иммуносупрессивной активности TAK по сравнению с ПИМ и ухудшении активации лимфоцитов, которые зарегистрированы после лечения TAK [111].

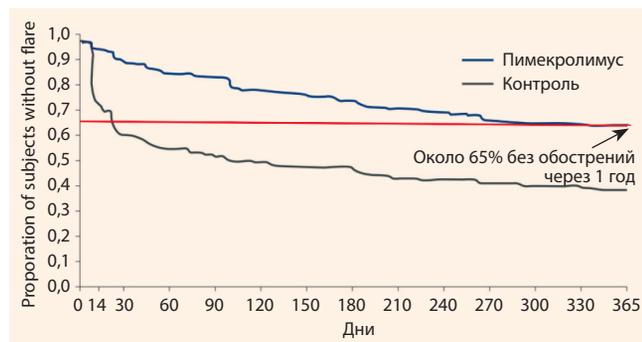
Известно, что противовоспалительные эффекты ТГКС могут повышать восприимчивость к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям в результате нарушения функций дендритных клеток и значительного снижения экспрессии АМП. В отличие от ТГКС, пимекролимус не влияет на функцию дендритных клеток, усиливает экспрессию АМП в кератиноцитах и повышает их способность ингибировать рост *S. aureus*. Результаты проведенного исследования показали, что число пациентов с кожными инфекциями, пролеченных ПИМ в течение 12 мес., в 2 раза меньше, чем пациентов, получавших ТГКС (15,4% против 29,7%) [112–114]. В другом 6-месячном исследовании был показан более низкий уровень кожных инфекций у пациентов, пролеченных ПИМ, чем ожидаемый у пациентов с АтД [115].

В исследованиях было показано, что проактивное поддерживающее лечение ПИМ может безопасно, эффек-

тивно и непрерывно контролировать воспаление кожи и предотвращать рецидивы АтД. В исследовании с участием 713 детей и подростков (от 2 до 17 лет) прерывистое применение ПИМ 2 р/сут на всех пораженных участках при первых признаках или симптомах АтД до полного устранения в течение 1 года было связано со значительно более длительным периодом без обострений по сравнению с контролем (рис. 6).

● **Рисунок 6.** Прерывистое применение пимекролимуса у пациентов с АтД в течение 12 месяцев по сравнению с контролем (Wahn U. et al., 2002)

● **Figure 6.** Intermittent use of pimecrolimus in patients with AtD compared with controls for 12 months (Wahn U. et al., 2002)



Доля пациентов, которые завершили 6 или 12 мес. лечения без обострений, была примерно в 2 раза выше в группе ПИМ по сравнению с контролем (61,0% против 34,2% через 6 мес.; 50,8% против 28,3% через 12 мес.), это свидетельствует о том, что длительное лечение ПИМ приводит к лучшему контролю АтД. Продолжительное лечение ПИМ хорошо переносилось и не было связано с клинически значимыми нежелательными явлениями по сравнению с группой традиционного лечения. Полученные в данном исследовании результаты обосновывают возможности применения ПИМ для эффективного долгосрочного лечения АтД с уменьшенной потребностью в ТГКС [116].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АтД в настоящее время остается довольно актуальной проблемой для педиатров, дерматологов и аллергологов ввиду высокой распространенности в детской популяции, хронического рецидивирующего течения и сложностей выбора тактики как системной, так и местной терапии. Основными задачами по управлению этим заболеванием являются быстрый контроль симптомов, особенно на участках чувствительной кожи, уменьшение числа обострений, повышение качества жизни пациентов.

Современный практический алгоритм терапии АтД основан на Европейских рекомендациях по лечению АтД (2018) и предполагает два вида подходов к назначению местных противовоспалительных препаратов с учетом тяжести клинических проявлений и областей нанесения (участки чувствительной кожи / другие участки тела) [94]:

Острая фаза АтД, легкое или умеренно тяжелое течение, участки тела с чувствительной кожей:

- Следует применять ТИК, в частности пимекролимус, 2 р/сут, пока не исчезнут признаки и симптомы.
- Пимекролимус является препаратом выбора за счет состава, благоприятного профиля переносимости и предпочтения пациентов.

Острая фаза АтД, легкое или умеренно тяжелое течение, другие участки тела:

- Следует применять ТИК (пимекролимус или такролимус) 2 р/сут, пока не исчезнут признаки и симптомы.
- В некоторых ситуациях (при умеренной клинической картине) перед применением ТИК может быть назначен ТГКС коротким курсом.

Острая фаза АтД, тяжелое течение:

- Следует применять ТГКС в соответствии с инструкцией в течение нескольких дней, чтобы уменьшить воспаление.
- После достижения клинического улучшения необходимо перейти на пимекролимус для чувствительных участков кожи или такролимус для других участков кожи до достижения полного разрешения поражений.

Поддерживающая терапия:

- Несмотря на исчезновение симптомов АтД, терапию ТИК следует продолжать на ранее пораженном участке (2 или 3 р/нед.), чтобы симптомы не возобновились.

Пимекролимус рекомендован для пациентов с АтД от легкой до умеренной степени тяжести после начального применения ТГКС, эффективен и безопасен в качестве поддерживающего лечения для предотвращения обострений в течение длительного времени, улучшает качество жизни больных. ПИМ обладает стероидсберегающим эффектом, который особенно важен для пациентов с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит), получающих системные глюкокортикостероиды. Пимекролимус, в отличие от ТГКС, не вызывает дисфункцию эпидермального барьера и атрофию кожи, что позволяет использовать его на участках чувствительной кожи (лицо, веки, кожные складки). ПИМ характеризуется очень небольшой системной биодоступностью, хорошим проникновением в поверхностные слои кожи (пенетрация), но достаточно небольшим проникновением в глубокие слои кожи (пермеация), что свидетельствует о его высоком профиле безопасности. По сравнению с такролимусом ПИМ лучше переносится пациентами, местные реакции кожи при его применении менее выражены и непродолжительны, что повышает приверженность пациентов рекомендованному врачом лечению.

Таким образом, согласно современным подходам к терапии АтД, топические ингибиторы кальциневрина, в частности пимекролимус, являются препаратами выбора для эффективного, безопасного и длительного лечения детей и взрослых с легкой и умеренной степенью тяжести данного заболевания, особенно на участках чувствительной кожи.



Поступила / Received 12.09.2019
Отрецензирована / Review 26.09.2019
Принята в печать / Accepted 30.09.2019

- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850-878. doi: 10.1111/jdv.14888.
- Kowalska-Oleńska E, Czarnecka M, Baran A. Comparison of treatment standards in Atopic Dermatitis management across selected geographies prior to emerging targeted therapies onset. *J Drug Assess*. 2019;10(8):122-125. doi: 10.1080/21556660.2019.1619569.
- Silverberg J.L., Hanifin J.M. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1132-1138. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.051.
- Barbarot S, Auziere S, Gadkari A. et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284-1293. doi: 10.1111/all.13401.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
- Bieber T, D'Erme A.M., Akdis C.A. et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):S58-S64. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.008.
- Smith A.R., Knaysi G, Wilson J.M., Wisniewski J.A. The skin as a route of allergen exposure: part I. Immune components and mechanisms. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17:6. doi: 10.1007/s11882-017-0674-5.
- Van Smeden J., Bouwstra J.A. Stratum corneum lipids: their role for the skin barrier function in healthy subjects and atopic dermatitis patients. *Curr Probl Dermatol*. 2016;49:8-26. doi: 10.1159/000441540.
- Candi E., Schmidt R., Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6:328-340. doi: 10.1038/nrm1619.
- Proksch E., Brandner J.M., Jensen J.M. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol*. 2008;17:1063-1072. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19043850>.
- Egawa G., Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int*. 2018;67(1):3-11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002.
- Czarnowicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E.J. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1723-1734. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.004.
- Lai Y., Gallo R.L. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol*. 2009;30:131-141. doi: 10.1016/j.it.2008.12.003.
- Nakatsuji T., Gallo R.L. Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. *J Invest Dermatol*. 2012;132:887-895. doi: 10.1038/jid.2011.387.
- Kim B.E., Leung D.Y.M. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(5):207-215. doi: 10.4168/aaair.2018.10.3.207.
- Elias P.M., Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9:265-272. doi: 10.1097/ACI.0b013e328282e7d36.
- Elias P.M., Hatano Y., Williams M.L. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1337-1343. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.022.
- Busse D., Kudella P., Gruning N.M., Gisselmann G., Ständer S., Luger T., Jacobsen F., Steinsträßer L., Paus R., Gkagkolou P., Böhm M., Hatt H., Benecke H. A synthetic sandalwood odorant induces wound-healing processes in human keratinocytes via the olfactory receptor OR2AT4. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2823-2832. doi: 10.1038/jid.2014.273.
- Tang K.T., Ku K.C., Chen D.Y., Lin C.H., Tsuang B.J., Chen Y.H. Adult atopic dermatitis and exposure to air pollutants: a nationwide population-based study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118:351-355. doi: 10.1016/j.ana.2016.12.005.
- Knox S.M., Erwin E.A., Mosser-Goldfarb J.L., Scherzer R. Sensitization patterns among patients with atopic dermatitis evaluated in a large tertiary care pediatric center. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118:645-647. doi: 10.1016/j.ana.2017.03.006.
- Akdis C.A., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C., Boguniewicz M., Eigenmann P. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy*. 2006;61:969-87. doi: 10.1016/j.jaci.2006.03.045.
- Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365:1315-1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040.
- Flohr K., England K., Radulovic S., McLean W.H., Campbell L.E., Barker J., Perkin M., Lack G. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol*. 2010;163:1333-1336. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10068.x.
- Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y., Hadgraft J., Lane M.E., Moustafa M., Guy R.H., Macgowan A.L., Tazi-Ahni R., Ward S.J. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1892-908. doi: 10.1038/jid.2009.133.
- Akdis C.A., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C., Boguniewicz M., Eigenmann P. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy*. 2006;61:969-87. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x.
- Furie M., Yamamura K., Kido-Nakahara M., Nakahara T., Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and nerve-leukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy*. 2018;97:30:29-36. doi: 10.1111/all.13239.
- Leung D.Y.M. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int*. 2013;62:151-61. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0564.
- Frosch P.J., Kligman A.M. A method of appraising the stinging capacity of topically applied substances. *J Soc Cosmet Chem*. 1977;28:197-209.
- Thiers H. Peau sensible. In: Thiers H, editor. *Les Cosmétiques [Cosmetics]*. 2nd edition. Paris: Masson; 1986:266-268.
- Berardesca E., Fluhr J.W., Maibach H.I. Sensitive skin syndrome. New York: Taylor & Francis. 2006:281. doi: 10.3109/9781420004601.
- Misery L. Sensitive skin. *Expert Rev Dermatol*. 2013;8:631-637. doi: 10.1586/17469872.2013.856688.
- Misery L., Myon E., Martin N., Verriere F., Nocera T., Taieb C. Peaux sensibles en France: approche épidémiologique. *Ann Dermatol Venerol*. 2005;132:425-429. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15988353>.
- Misery L., Boussetta S., Nocera T., Perez-Cullell N., Taieb C. Sensitive skin in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2009;23:376-381. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.03037.x.
- Misery L., Sibaud V., Merialet-Kieny C., Taieb C. Sensitive skin in the American population: prevalence, clinical data, and role of the dermatologist. *Int J Dermatol*. 2011;50:961-967. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04884.x.
- Kamide R., Misery L., Perez-Cullell N., Sibaud V., Taieb C. Sensitive skin evaluation in the Japanese population. *J Dermatol*. 2013;40:177-181. doi: 10.1111/1346-8138.12027.
- Taieb C., Auges M., Georgescu V., Perez-Cullell N., Misery L. Sensitive skin in Brazil and Russia: an epidemiological and comparative approach. *Eur J Dermatol*. 2014;24:372-376. doi: 10.1684/ejd.2014.2367.
- Misery L., Myon E., Martin N., Consoli S., Nocera T., Taieb C. Sensitive skin: epidemiological approach and impact on quality of life in France. In: Berardesca E., Fluhr J.W., Maibach H.I. (eds). *Sensitive Skin Syndrome*. New York, NY: Taylor and Francis; 2006:169-180.
- Löffler H., Dickel H., Kuss O., Diepgen T.L., Effendy I. Characteristics of selfestimated enhanced skin susceptibility. *Acta Derm Venerol*. 2001;81:343-346. Available at: https://www.researchgate.net/publication/11559089_Characteristics_of_self-estimated_enhanced_skin_susceptibility.
- Sparavigna A., Di Pietro A., Setaro M. 'Healthy skin': significance and results of an Italian study on healthy population with particular regard to 'sensitive' skin. *Int J Cosmet Sci*. 2005;27:327-331. doi: 10.1111/j.1467-2494.2005.00287.x.
- Farage M.A., Bowtell P., Katsarou A. Self-diagnosed sensitive skin in women with clinically diagnosed atopic dermatitis. *Clin Med Dermatol*. 2008;2:21-28.
- Willis C.M., Shaw S., De Lacharriere O., Baverel M., Reiche L., Jourdain R., Bastien P., Wilkinson J.D. Sensitive skin: an epidemiological study. *Br J Dermatol*. 2001;145:258-263. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04343.x.
- Jourdain R., de Lacharriere O., Bastien P., Maibach H.I. Ethnic variations in selfperceived sensitive skin: epidemiological survey. *Contact Dermatol*. 2002;46:162-169. doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.460307.x.
- Farage M.A. How do perceptions of sensitive skin differ at different anatomical sites? An epidemiological study. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:e521-530. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03487.x.
- Kim Y.R., Cheon H.I., Misery L., Taieb C., Lee Y.W. Sensitive skin in Korean population: an epidemiological approach. *Skin Res Technol*. 2018;24:229-234. doi: 10.1111/srt.12418.
- Misery L., Ständer S., Szepletowski J.C., Reich A., Wallengren J., Evers A.W. et al. Definition of sensitive skin: an expert position paper from the special interest group on sensitive skin of the international forum for the study of itch. *Acta Derm Venerol*. 2017;97:4-6. doi: 10.2340/00015555-2397.
- Tóth B., Oláh A., Szöllösi A.G., Biró T. TRP channels in the skin. *Br J Pharmacol*. 2014;171:2568-2581. doi: 10.1111/bph.12569.
- Stander S., Schneider S.W., Weishaupt C., Luger T.A., Misery L. Putative neuronal mechanisms of sensitive skin. *Exp Dermatol*. 2009;18:417-423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19382311>.
- Saint-Martory C., Sibaud V., Theunis J., Mengedaud V., Lauzé C., Schmitt A.M., Misery L. Arguments for neuropathic pain in sensitive skin. *Br J Dermatol*. 2015;172:1120-1121. doi: 10.1111/bjd.13466.
- Buhé V., Vié K., Guéré C., Natalizio A., Lhéritier C., Le Gall-Ianotto C. et al. Pathophysiological study of sensitive skin. *Acta Derm Venerol*. 2016;96:314-318. doi: 10.2340/00015555-2235.
- Pinto P., Rosado C., Parreira C., Rodrigues L.M. Is there any barrier impairment in sensitive skin? A quantitative analysis of sensitive skin by mathematical modeling of transepidermal water loss desorption curves. *Skin Res Technol*. 2011;17:181-185. doi: 10.1111/j.1600-0846.2010.00478.x.
- Richters R., Falcone D., Uzunbajakava N., Verkrusse V., van Erp P., van de Kerkhof P. What is sensitive skin? A systematic literature review of objective measurements. *Skin Pharmacol Physiol*. 2015;28:75-83. doi: 10.1159/000363149.
- Misery L., Jourdan E., Huet F., Brenaut E., Cadars B., Virassamynaiik S., Sayag M., Taieb C. Sensitive skin in France: a study on prevalence, relationship with age and skin type and impact on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018;32:791-795. doi: 10.1111/jdv.14837.
- Misery L., Loser K., Ständer S. Sensitive skin. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016;30(1):2-8. doi: 10.1111/jdv.13552.
- Pereira U., Boulais N., Lebonvallet N., Pennec J.P., Dorange G., Misery L. Mechanisms of the sensory effects of tacrolimus on the skin. *Br J Dermatol*. 2010;163(1):70-77. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09757.x.
- Kim E.J., Lee D.H., Kim Y.K., Eun H.C., Chung J.H. Adiponectin deficiency contributes to sensitivity in human skin. *J Invest Dermatol*. 2015;135:2331-2334. doi: 10.1038/jid.2015.150.

56. Berardersca E, Farage MA, Maibach H. Sensitive skin: an overview. *Int J Cosmet Sci.* 2011;(35):2–8. doi: 10.1111/j.1468-2494.2012.00754.x.
57. Saint-Martory C, Roguedas-Contios AM, Sibaud V, Degouy A, Schmitt A.M., Misery L. Sensitive skin is not limited to the face. *Br J Dermatol.* 2008;(158):130–135. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08280.x.
58. Slodownik D., Williams J., Lee A., Tate B., Nixon R. Controversies regarding the sensitive skin syndrome. *Expert Rev Dermatol.* 2007;(2):579–584. doi: 10.1586/17469872.2.5.579.
59. Farage MA. How do perceptions of sensitive skin differ at different anatomical sites? An epidemiological study. *Clin Exp Dermatol.* 2009;(34):521–530. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03487.x.
60. Marriott M., Holmes J., Peters L., Cooper K., Rowson M., Basketter DA. The complex problem of sensitive skin. *Contact Dermat.* 2005;(53):93–99. doi: 10.1111/j.0105-1873.2005.00653.x.
61. Farage MA. The Prevalence of Sensitive Skin. *Front Med.* 2019;(6):98. doi: 10.3389/fmed.2019.00098.
62. Misery L., Sibaud V., Ambronati M., Macy G., Boussetta S., Taieb C. Sensitive scalp: does this condition exist? An epidemiological study. *Contact Dermatol.* 2008;(58): 234–238. doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01288.x.
63. Farage MA. Perceptions of sensitive skin of the genital area. *Current Probl Dermatol.* 2011;(40):142–154. doi: 10.1159/000321066.
64. Snyder A., Farhangian M., Feldman S.R. A review of patient adherence to topical therapies for treatment of atopic dermatitis. *Cutis.* 2015;(96):397–401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26761934>.
65. Feldman S.R., Vrijens B., Gieler U., Piaserico S., Puig L., van de Kerkhof P. Treatment adherence intervention studies in dermatology and guidance on how to support adherence. *Am J Clin Dermatol.* 2017;(18):253–271. doi: 10.1007/s40257-017-0253-5.
66. Patel N., Feldman S.R. Adherence in atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;(1027):139–159. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_12.
67. Clark R., Bozkaya D., Levenberg M., Levenberg M., Faulkner S., Smith T.W., Gerber R.A. Topical treatment utilization for patients with atopic dermatitis in the United States, and budget impact analysis of crisaborole ointment, 2%. *J Med Econ.* 2018;(21):770–777. doi: 10.1080/13696998.2018.1470520.
68. Shah K.N., Cortina S., Ernst M.M., Kichler J.C. Psoriasis in childhood: effectiveness strategies to improve treatment adherence. *Psoriasis (Auckl).* 2015;(5):43–54. doi: 10.2147/PTT.S54090.
69. Furue M., Onozuka D., Takeuchi S., Murota H., Sugaya M., Masuda K. et al. Poor adherence to oral and topical medication in 3096 dermatological patients as assessed by the Morisky Medication Adherence Scale-8. *Br J Dermatol.* 2015;(172):272–275. doi: 10.1111/bjd.13377. doi: 10.1111/bjd.13377.
70. Thorneloe R.J., Griffiths C.E.M., Emsley R., Ashcroft D.M., Cordingley L. British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register; Psoriasis Stratification to Optimize Relevant Therapy study groups. Intentional and unintentional medication non-adherence in psoriasis: the role of patients' medication beliefs and habit strength. *J Invest Dermatol.* 2018;(138):785–794. doi: 10.1016/j.jid.2017.11.015.
71. Beattie PE., Lewis-Jones M.S. Parental knowledge of topical therapies in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2003;(28):549–553. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01357.x.
72. Li A.W., Yin E.S., Antaya R.J. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a systematic review. *JAMA Dermatol.* 2017;(153):1036–1042. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2437.
73. Aubert-Wastiaux H., Moret L., Le Rhun A., Fontenoy A.M., Nguyen J.M., Leux C. et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol.* 2011;(165):808–814. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10449.x.
74. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M., Simon D., Szalai Z., Kunz B. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2016;(30):729–747. doi: 10.1111/jdv.13599.
75. Wollenberg A., Frank R., Kroth J., Ruzicka T. Proactive therapy of atopic eczema – an evidence-based concept with a behavioral background. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;(7):117–121. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06772.x.
76. Wollenberg A., Ehmann L.M. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol.* 2012;(24):253–260. doi: 10.5021/ad.2012.24.3.253.
77. Niedner R. Therapie mit systemischen glukokortikoiden. *Hautarzt.* 2001;(52):1062–1071. Available at: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/3703/Glukokortikosteroide-in-der-Dermatologie-Kontrollierter-Einsatz-erforderlich>.
78. Charman C., Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2003;(21):193–200. doi: 10.1016/S0738-081X(02)00368-1.
79. Haec I.M., Rouwen T.J., Timmer-de Mik L., de Bruin-Weller M.S., Bruijnzeel-Koomen C.A. Topical corticosteroids in atopic dermatitis and the risk of glaucoma and cataracts. *J Am Acad Dermatol.* 2011;(64):275–281. doi: 10.1016/j.jaad.2010.01.035.
80. Barnes L., Kaya G., Rollason V. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf.* 2015;(38):493–509. doi: 10.1007/s40264-015-0287-7.
81. Meurer M., Eichenfield L.F., Ho V., Potter P.C., Werfel T., Hultsch T. Addition of pimecrolimus cream 1% to a topical corticosteroid treatment regimen in paediatric patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind trial. *J Dermatolog Treat.* 2010;(21):157–166. doi: 10.3109/09546630903410158.
82. Ruzicka T., Bieber T., Schöpf E., Rubins A., Dobozy A., Bos J.D., Jablonska S., Ahmed I., Thestrup-Pedersen K., Daniel F., Finzi A., Reitamo S. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 1997;(337):816–821. doi: 10.1056/NEJM199709183371203.
83. Van Leent E.J., Graber M., Thurston M., Wagenaar A., Spuls P.I., Bos J.D. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1998;(134):805–809. doi: 10.1001/archderm.134.7.805.
84. Reitamo S., Wollenberg A., Schöpf E., Perrot J.L., Marks R., Ruzicka T. et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol.* 2000;(136):999–1006. doi: 10.1001/archderm.136.8.999.
85. Meurer M., Folster-Holst R., Wozel G., Weidinger G., Jünger M., Bräutigam M.; CASM-DE-01 study group. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology.* 2002;(205): 271–277. doi: 10.1159/000065863.
86. Wollenberg A., Reitamo S., Girolomoni G., Lahfa M., Ruzicka T., Healy E., Giannetti A., Bieber T., Vyas J., Deleuran M.; European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy.* 2008;(63):742–750. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18592619>.
87. Ho V.C., Gupta A., Kaufmann R. et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr.* 2003;(142):155–162. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.65>.
88. Eichenfield L.F., Lucky A.W., Boguniewicz M. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;(46):495–504. doi: 10.1067/mjd.2002.122187.
89. Cury Martins J., Martins C., Aoki V., Gois A.F., Ishii H.A., da Silva E.M. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD009864. doi: 10.1002/14651858.CD009864.pub2.
90. Legendre L., Barnetteche T., Mazereeuw-Hautier J., Meyer N., Murrell D., Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;(72):992–1002. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1116.
91. Ring J., Barker J., Behrendt H., Darsow U., Dubertret L., Giannetti A. et al. Review of the potential photo-cocarcinogenicity of topical calcineurin inhibitors: position statement of the European Dermatology Forum. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2005;(19):663–671. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01315.x.
92. Margolis D.J., Hoffstad O., Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology.* 2007;(214):289–295. doi: 10.1159/000100879.
93. Thaci D., Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;(28):52–56. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.04.001.
94. Reda A.M., Elgendi A., Ebraheem A.I., Aldraibi M.S., Qari M.S., Abdulghani M.M.R., Luger T. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat.* 2019;(30(4)):366–373. doi: 10.1080/09546634.2018.1524823.
95. Murrell D.F., Calvieri S., Ortonne J.P., Ho V.C., Weise-Riccardi S., Barbier N., Paul C.F. A randomized controlled trial of pimecrolimus cream 1% in adolescents and adults with head and neck atopic dermatitis and intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids. *Br J Dermatol.* 2007;(157):954–959. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08192.x.
96. Hoeger P.H., Lee K.H., Jautova J. et al. The treatment of facial atopic dermatitis in children who are intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2009;(160):415–422. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08928.x.
97. Sigurgeirsson B., Boznanski A., Todd G., Vertruyen A., Schuttelaar M.L., Zhu X. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics.* 2015;(135(4)):597–606. doi: 10.1542/peds.2014.1990.
98. Queille-Roussel C., Paul C., Duteil L. et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol.* 2001;(144):507–13. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04076.x.
99. Grzanka A., Zebracka-Gala J., Rachowska R., Bozek A., Kowalska M., Jarzab J. The effect of pimecrolimus on expression of genes associated with skin barrier dysfunction in atopic dermatitis skin lesions. *Exp Dermatol.* 2012;(21):184–188. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01417.x.
100. Jensen J.M., Scherer A., Wanke C., Bräutigam M., Bongiovanni S., Letzky M. et al. Gene expression is differently affected by pimecrolimus and betamethasone in lesional skin of atopic dermatitis. *Allergy.* 2012;(67):413–23. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02747.x.
101. Kaufmann R., Bieber T., Helgesen A.L., Andersen B.L., Luger T., Poulin Y., Al-Hafidh J., Paul C.; multicentre investigator group. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients with atopic dermatitis: a randomized trial. *Allergy.* 2006;(61):375–381. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00977.x.
102. Fowler J., Johnson A., Chen M., Abrams K. Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1%. *Cutis.* 2007;(79):65–72. Available at: <https://www.mdedge.com/dermatology/article/67468/contact-dermatitis/improvement-pruritus-children-atopic-dermatitis-using>.
103. Gollnick H., Kaufmann R., Stough D. et al. Pimecrolimus cream 1% in the long-term management of adult atopic dermatitis: prevention of flare progression. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;(158):1083–1093. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08484.x.
104. McKenna S.P., Whalley D., de Prost Y., Staab D., Huels J., Paul C.F., van Assche D. Treatment of paediatric atopic dermatitis with pimecrolimus

- (Elidel, SDZ ASM 981): impact on quality of life and health-related quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2006;(20):248–254. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01383.x.
105. Staab D., Kaufmann R., Brautigam M., Wahn U.; CASM981CDE04-Study Group. Treatment of infants with atopic eczema with pimecrolimus cream 1% improves parents' quality of life: a multicenter, randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;(16):527–533. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00306.x.
 106. Kempers S., Boguniewicz M., Carter E., Jarratt M., Pariser D., Stewart D., Stiller M., Tschen E., Chon K., Wisseh S., Abrams B. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;(51):515–525. doi: 10.1016/j.jaad.2004.01.051.
 107. Billich A., Aschauer H., Aszodi A., Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm.* 2004;(269):29–35. doi: 10.1016/j.ijpharm.2003.07.013.
 108. Weiss H.M., Fresneau M., Moenius T., Stuetz A., Billich A. Binding of pimecrolimus and tacrolimus to skin and plasma proteins: implications for systemic exposure after topical application. *Drug Metab Dispos.* 2008;(36):1812–1818. doi: 10.1124/dmd.108.021915.
 109. Allen B.R., Lakhanpaul M., Morris A., Lateo S., Davies T., Scott G., Cardno M., Ebelin M., Burtin P., Stephenson T. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child.* 2003;(88):969–973. doi: 10.1136/ad.88.11.969.
 110. Draelos Z., Nayak A., Pariser D., Shupack J.L., Chon K., Abrams B., Paul C.F. Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: a randomized, investigator-blind comparison. *J Am Acad Dermatol.* 2005;(53):602–609. doi: 10.1016/j.jaad.2005.06.013.
 111. Grassberger M., Steinhoff M., Schneider D., Luger T.A. Pimecrolimus – an anti-inflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol.* 2004;(13):721–730. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00269.x.
 112. Hoetzenecker W., Meingassner J.G., Ecker R., Stingl G., Stuetz A., Elbe-Burger A. Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol.* 2004;(122):673–84. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.2324.x.
 113. Jensen J.M., Ahrens K., Meingassner J., Scherer A., Bräutigam M., Stütz A. et al. Differential suppression of epidermal antimicrobial protein expression in atopic dermatitis and in EFAD mice by pimecrolimus compared to corticosteroids. *Exp Dermatol.* 2011;(20):783–8. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01322.x.
 114. Büchau A.S., Schaubert J., Hultsch T., Stuetz A., Gallo R.L. Pimecrolimus enhances TLR2/6-induced expression of antimicrobial peptides in keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2008;(128):2646–54. doi: 10.1038/jid.2008.135.
 115. Lübke J., Friedlander S.F., Cribier B., Morren M.A., García-Díez A., Gelmetti C. et al; NOBEL (New Online Based Elidel) Study Group. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. *Am J Clin Dermatol.* 2006;(7):121–31. doi: 10.2165/00128071-200607020-00005.
 116. Wahn U., Bos J.D., Goodfield M., Caputo R., Papp K., Manjra A. et al. Flare Reduction in Eczema with Elidel (Children) Multicenter Investigator Study Group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002;110(1):1–8. doi: 10.1542/peds.110.1.e2.

Информация об авторе:

Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармации, Медицинский институт непрерывного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств»; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; e-mail: Lsaverskaya@mail.ru

Information about the author:

Elena N. Saverskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Pharmacy, Medical Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Food Production»; 11 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125080, Russia; e-mail: Lsaverskaya@mail.ru