

Проактивная терапия атопического дерматита

Н.М. Шарова✉, <https://orcid.org/0000-0002-2239-7235>, nataliasharova@inbox.ru

С.В. Кукало, <https://orcid.org/0000-0002-2639-6811>, svetlana_kukalo@inbox.ru

Л.В. Терентьева, <https://orcid.org/0000-0001-8562-1778>, t.lada@inbox.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Проактивная терапия в дерматологии трактуется как длительное интермиттирующее применение топических противовоспалительных средств при хронических рецидивирующих дерматозах для поддержания состояния стойкой и длительной ремиссии. Проактивную терапию назначают после реактивного лечения при атопическом дерматите, хронических дерматозах, проводят с использованием эмолентов, топических кортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина. Интермиттирующая терапия позволяет контролировать течение заболевания, увеличивать длительность ремиссий, что положительно влияет на качество жизни пациентов. Продолжительность терапии определяется индивидуально с учетом степени тяжести дерматоза, частоты рецидивов. Так, при атопическом дерматите проактивное лечение может продолжаться от 12–16 нед. (при легкой степени тяжести) до 52 нед. и более при тяжелом течении. Противовоспалительное действие пимекролимуса и такролимуса реализуется за счет препятствия образования и высвобождения провоспалительных цитокинов (IL2, IL3, IL4, IL8, IFN γ , TNF, GM-CSF) и предотвращения пролиферации Т-лимфоцитов, а также топические ингибиторы кальциневрина препятствуют высвобождению медиаторов воспаления гистамина, триптазы из активированных тучных клеток. Кроме того, активное вещество такролимуса и пимекролимуса связывается с белком рецептора макрофилина 12 (FKBP-12). В статье проанализированы результаты исследований последних лет для того, чтобы оценить эффективность проактивной терапии, частоту рецидивов у детей, больных атопическим дерматитом, с применением 1% крема пимекролимус и эмолентов после купирования воспалительного процесса. Упомянуты собственные данные по анализу частоты рецидивов у 22 пациентов (9 девочек и 13 мальчиков) в возрасте от 6 до 14 лет со среднетяжелым течением атопического дерматита, которые находились под наблюдением с 2020 по 2022 г. Анализ результатов исследований и собственные наблюдения продемонстрировали способность снижения количества обострений атопического дерматита, улучшение качества жизни при назначении комплексного наружного лечения с применением топических ингибиторов кальциневрина и эмолентов.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, проактивная терапия, топические ингибиторы кальциневрина, топические кортикостероиды

Для цитирования: Шарова НМ, Кукало СВ, Терентьева ЛВ. Проактивная терапия атопического дерматита. *Медицинский совет.* 2024;18(11):114–118. <https://doi.org/10.21518/ms2024-273>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Proactive therapy for atopic dermatitis

Natalia M. Sharova✉, <https://orcid.org/0000-0002-2239-7235>, nataliasharova@inbox.ru

Svetlana V. Kukalo, <https://orcid.org/0000-0002-2639-6811>, svetlana_kukalo@inbox.ru

Lada V. Terentyeva, <https://orcid.org/0000-0001-8562-1778>, t.lada@inbox.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Proactive therapy in dermatology is defined as a long-term intermittent application of anti-inflammatory topical agents to maintain a stable and long-term remission in chronic recurrent dermatoses. Proactive therapy is prescribed after reactive treatment in atopic dermatitis, chronic dermatoses, and involves emollients, topical corticosteroids, and topical calcineurin inhibitors. Intermittent therapy allows to control the course of the disease and prolong remissions, which has a positive effect on the patients' quality of life. The duration of therapy is determined on a case-by-case basis, taking into account the severity of dermatosis and relapse rates. Thus, proactive treatment for atopic dermatitis can last from 12–16 weeks (mild level) to 52 weeks and longer in severe cases. The anti-inflammatory effect of pimecrolimus and tacrolimus has been shown to prevent the production and release of pro-inflammatory cytokines (IL2, IL3, IL4, IL8, IFN γ , TNF, GM-CSF) and to inhibit T-lymphocyte proliferation, and topical calcineurin inhibitors prevent the release of inflammatory mediators (histamine, tryptase) from activated mast cells. In addition, the active substance of tacrolimus and pimecrolimus binds to the protein receptor macrophilin-12 (FKBP-12). The review article looks at whether the outcomes of the recent studies show the effectiveness of proactive therapy, increase in relapse rates in children with atopic dermatitis while using pimecrolimus cream, 1% and emollients after the inflammatory process has been stopped. In-house data on the analysis of the relapse rates in 22 patients (9 girls and 13 boys) aged 6 to 14 years with moderate atopic dermatitis, who were under observation from 2020 to 2022, are presented. Analysis of study results and our own observations demonstrated that such complex external treatment with topical calcineurin inhibitors and emollients can reduce the rate of exacerbations of atopic dermatitis and improve the patients' quality of life.

Keywords: atopic dermatitis, children, proactive therapy, topical calcineurin inhibitors, topical corticosteroids

For citation: Sharova NM, Kukalo SV, Terentyeva LV. Proactive therapy for atopic dermatitis. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(11):114–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-273>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проактивная терапия в дерматологии трактуется как длительное интермиттирующее применение местных (наружных) противовоспалительных средств при хронических рецидивирующих дерматозах для поддержания состояния стойкой и длительной ремиссии. Впервые такой подход был определен A. Wollenberg et al. в 2008 году [1], который авторы предложили использовать в качестве альтернативной стратегии при atopическом дерматите. В последние годы метод проактивной терапии используется не только при atopическом дерматите, но и при других хронических дерматозах (псориаз, себорейный дерматит, склероатрофический лихен, периоральный дерматит) [2–4].

Целью проактивного лечения является продление ремиссии за счет уменьшения воспалительного инфильтрата в дерме, который обнаруживается в биоптатах внешне неповрежденной кожи при хронических дерматозах. В исследованиях было показано, что субклиническое воспаление и наличие инфильтрата в дерме способствуют развитию рецидивов [5, 6].

Проактивную терапию используют после т. н. реактивного лечения, когда активные проявления купированы. Как правило, применяют тот же препарат в фиксированной дозе, но с меньшей частотой применения.

Для терапии и контроля течения хронического дерматоза используют эмоленты, топические глюкокортикостероиды (ТГКС) и топические ингибиторы кальциневрина (ТИК).

Выбор лечения зависит от выраженности воспаления, тяжести течения, площади поражения и локализации очагов [7]. В дальнейшем интермиттирующая терапия с использованием эмолентов, ТГКС и ТИК позволяет контролировать течение заболевания и увеличивать продолжительность ремиссий, что отражает позитивные тенденции в отношении качества жизни пациентов с хроническими дерматозами. Многочисленные публикации последних лет демонстрируют эффективность и безопасность проактивного лечения хронических дерматозов [8–10].

В опубликованном в 2023 г. обзоре были представлены данные проактивного лечения АД детей и взрослых с легкой и тяжелой формой [11]. Анализ показал, что проактивная терапия («выходного дня») продолжительностью 16–20 нед. снижает вероятность рецидива с 58 до 25% (доказательства умеренного уровня; относительный риск 0,43; 95% ДИ: 0,32–0,57). Не было зарегистрировано ни одного случая атрофии кожи или новых случаев аномального уровня кортизола (низкий уровень доказательности).

Продолжительность интермиттирующей терапии определяется индивидуально с учетом степени тяжести дерматоза, длительности течения заболевания и частоты рецидивов. Так, при atopическом дерматите проактивное лечение может продолжаться от 12–16 нед. (при легкой степени тяжести) до 52 нед. и более при тяжелом течении [12].

Группой исследователей был разработан вычислительный метод персонализированных эффективных схем проактивной терапии с учетом частоты применения препаратов, продолжительности и эффективности. В исследование включены пациенты с АД со средней и тяжелой степенью заболевания, которым была показана проактивная терапия для предупреждения рецидивов и стабилизации кожного процесса. В первую фазу индукции ремиссии предполагалось постоянное применение ТГКС и эмолентов в течение рассчитанной оптимальной продолжительности. После достижения ремиссии осуществлялся переход к поддерживающей фазе с периодическим применением ТГКС для предотвращения рецидивов на основе измерения переменных состояния в недельном цикле. В течение наблюдения обнаружено, что пациенты не всегда следуют рекомендациям. Отмечено, что низкая приверженность к терапии может иметь негативные последствия для долгосрочного лечения. Несоблюдение оптимального графика приводит к обострению и, как следствие, изменению тактики использования ТГКС. Наблюдения показали, что нерегулярное применение эмолентов в течение 3–4 дней вызывает ухудшение состояния кожи, усиление сухости и появление легкой или даже более выраженной эритемы, зуда. Пропуски в недельном цикле использования ТГКС вызвали обострение, которое купировалось за 5 дней регулярного наружного воздействия. Рецидивы протекали в более легкой форме при условии возвращения к индукционной фазе лечения. Таким образом, авторы метода математического моделирования подтверждают важность соблюдения режима проактивного лечения на протяжении длительного времени [13].

В период проактивной терапии в подавляющем большинстве случаев используют т. н. лечение «выходного дня», т. е. использование ТГКС или ТИК 2 раза в неделю при ежедневном применении эмолентов [14, 15].

Накоплен большой опыт применения топических ингибиторов кальциневрина для лечения atopического дерматита у детей и взрослых.

Преимуществами использования ТИК в качестве проактивного лечения являются: высокая безопасность, низкий уровень побочных эффектов, уменьшение количества обострений и их тяжести, повышение качества жизни пациентов с АД. Среди недостатков отмечены следующие моменты: четкое соблюдение режима использования,

отсутствие данных эффективности и безопасности при долгосрочном проактивном лечении (более 52 нед.), отсутствие данных о каких-либо отсроченных нежелательных явлениях после прекращения долгосрочного лечения.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА

Основанием для использования ТИК является их селективное действие преимущественно на Т-лимфоциты. Противовоспалительное действие пимекролимуса и такролимуса реализуется за счет препятствия образования и высвобождения провоспалительных цитокинов (IL2, IL3, IL4, IL8, IFN γ , TNF, GM-CSF) и предотвращения пролиферации Т-лимфоцитов, а также ТИК препятствуют высвобождению медиаторов воспаления гистамина, триптазы из активированных тучных клеток. Кроме того, активное вещество такролимуса и пимекролимуса связывается с белком рецептора макрофилина 12 (FKBP-12). Этот комплекс после связывания снижает синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов Т-клетками [12, 16].

Иммуносупрессивное влияние пимекролимуса заключается в торможении пролиферации Т-клеток, при этом он не влияет на функциональную активность и количество клеток Лангерганса и других дендритных клеток здоровой кожи [17]. Длительное использование пимекролимуса не вызывает атрофии кожи, не влияет на фибробласты и синтез коллагена [12]. Ряд исследователей изучали влияние ТГКС и ТИК (пимекролимуса) на толщину эпидермиса и дермы, используя оптическую когерентную томографию и ультразвук. Полученные данные двухнедельного применения ТГКС продемонстрировали развитие преходящего субклинического истончения эпидермиса [18], тогда как лечение пимекролимусом не только не вызывало атрофии, но способствовало восстановлению истонченного ТГКС эпидермиса [19, 20]. Данное действие пимекролимуса реализуется за счет восстановления липидного биполярного слоя кожи и положительного влияния на экспрессию генов структурных белков кожи филаггрина и лорикрина, тогда как ТГКС, напротив, приводят к значительному снижению экспрессии инволюлина и небольших пролин-богатых белков, связывающихся с церамидами [14, 21].

ТИК является альтернативой проактивной терапии в чувствительных зонах, таких как лицо, складки кожи, область гениталий, и может быть использован длительное время, не вызывая истончения и атрофии кожи [14, 22].

Отмечается, что пимекролимус обладает выраженным противовоздушным действием за счет связывания TRPV1, вызывая деполяризацию нервных волокон и высвобождение медиаторов зуда (субстанции Р и некоторых нейропептидов) [14, 23]. В месте нанесения пимекролимуса возникает кратковременное ощущение жжения, зуда, которое отражает процесс деполяризации нервных волокон и высвобождения нейропептидов.

S. Ständer et al. в 2006, 2007 гг. утверждали, что противовоздушное действие пимекролимуса основано на

блокировании повторного накопления медиаторов зуда и дальнейшем их истощении [24, 25]. Метаанализ 40 рандомизированных контролируемых исследований противовоздушного эффекта различных методов наружного лечения АтД показал, что при использовании ТИК интенсивность зуда снижалась на 36%, при использовании ТГКС – на 34%, топических антигистаминных препаратов – на 27% по сравнению с плацебо [26]. В исследовании R. Kaufmann et al. 2006 г. авторы наблюдали уменьшение чувства зуда в течение 48 ч после начала лечения кремом пимекролимус 1% у 56% пациентов по сравнению с 34% пациентов, получавших плацебо [27].

В согласительных документах по АтД топические ингибиторы кальциневрина рассматриваются как альтернативная ТГКС-терапия как в острую фазу, так и в качестве поддерживающего лечения при непрерывно рецидивирующем течении АтД. В опубликованном метаанализе 17 клинических исследований показана одинаковая эффективность ТИК и ТГКС средней степени активности у детей (n = 2328) и взрослых (n = 2849) [23].

В Клинических рекомендациях «Атопический дерматит», утвержденных в 2021 г. [15], показано применение крема пимекролимуса 1% для кратковременного и длительного интермиттирующего лечения АтД легкой и средней степени тяжести у взрослых, подростков и детей с 3 мес. Реактивное лечение рекомендовано при появлении первых признаков (эритема, зуд) вплоть до полного разрешения симптомов. Крем пимекролимус 1% в дальнейшем может использоваться в поддерживающую фазу длительно по интермиттирующей схеме – терапия «выходного дня», 2–3 раза в неделю. По данным различных авторов, длительность проактивной терапии составляет от 20 до 52 нед. [28].

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Мы проанализировали частоту рецидивов у некоторых пациентов с АтД, которые находились под наблюдением в РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России с 2020 по 2022 г. В группу было включено 22 пациента (9 девочек и 13 мальчиков) в возрасте от 6 до 14 лет со среднетяжелым течением заболевания. После купирования обострения воспалительного процесса больным регулярно проводилась оценка дерматологического статуса (1 раз в 3 мес.). Первая группа (15 больных) четко соблюдали рекомендации, получали проактивную терапию (пимекролимус 1% крем + эмоленты) в течение 2 лет, исключая рецидивы, 2-я группа (7 больных) проактивную терапию не получали в виду отказа или низкой комплаентности к проводимому лечению (табл.).

В результате наблюдения было отмечено, что в первой группе больных, получавших проактивную терапию, количество обострений атопического дерматита сократилось и составило 1–2 раза в год. У пациентов 2-й группы, не получавших проактивную терапию, количество рецидивов оставалось на прежнем уровне. За время клинического наблюдения при проведении наружной проактивной терапии не было зафиксировано нежелательных явлений.

● **Таблица.** Динамика рецидивов у пациентов с atopическим дерматитом

● **Table.** Changes in relapse rates in patients with atopical dermatitis

Группа	Количество рецидивов до лечения	Количество рецидивов на фоне проактивной терапии на 1-м году наблюдения	Количество рецидивов на фоне проактивной терапии на 2-м году наблюдения
1	4–6 раз	3–4 раза	1–2 раза
2	4–6 раз	4–6 раз	4–6 раз

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические наблюдения показывают важность проведения проактивной терапии у больных atopическим дерматитом с целью предотвращения рецидивов заболевания и улучшения качества жизни пациентов. Сочетанное применение ингибиторов кальциневрина и эмоленов является безопасным и эффективным.



Поступила / Received 27.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.06.2024

Принята в печать / Accepted 21.06.2024

Список литературы / References

- Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E et al. Proactive treatment of atopical dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy*. 2008;63(7):742–750. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18592619>.
- Lavaud J, Mahé E. Proactive treatment in childhood psoriasis. *Ann Dermatol Venerol*. 2020;147(1):29–35. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.07.005>.
- Maula JT, Anzengruber F, Conrad C, Cozzio A, Häusermann D, Jalilic A et al. Topical Treatment of Psoriasis Vulgaris: The Swiss Treatment Pathway. *Dermatology*. 2021;237(2):166–178. <https://doi.org/10.1159/000512930>.
- Kim TW, Mun JH, Jwa SW, Song M, Kim HS, Ko HC et al. Proactive treatment of adult facial seborrheic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment: randomized, double-blind, vehicle-controlled, multi-centre trial. *Acta Derm Venerol*. 2013;93(5):557–561. <https://doi.org/10.2340/00015555-1532>.
- Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopical dermatitis – an emerging concept. *Allergy*. 2009;64(2):276–278. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01803.x>.
- Benezeder T, Wolf P. Resolution of plaque-type psoriasis: what is left behind (and reinitiates the disease). *Semin Immunopathol*. 2019;41(6):633–644. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00766-z>.
- Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopical dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2020;34(12):2717–2744. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>.
- Зайнуллина ОН, Хисматуллина ЗР, Печуров ДВ. Проактивная терапия atopического дерматита у детей с применением эмоленов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(1):87–92. <https://doi.org/10.17116/klinderma20201901187>.
- Zainullina ON, Khismatullina ZR, Pechukurov DV. Proactive therapy of atopical dermatitis in children with the use of emollients. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2020;19(1):87–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20201901187>.
- Силина ЛВ, Хардинова СА, Колбина МС, Кориюкина ЕБ, Кашеева ЯВ. Проактивная терапия atopического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(6):96–99. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716696-99>.
- Silina LV, Hardikova SA, Kolbina MS, Koryukina EB, Kashcheeva YaV. Proactive therapy of atopical dermatitis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;16(6):96–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201716696-99>.
- Aschoff R, Lang A, Koch E. Effects of Intermittent Treatment with Topical Corticosteroids and Calcineurin Inhibitors on Epidermal and Dermal Thickness Using Optical Coherence Tomography and Ultrasound. *Skin Pharmacol Physiol*. 2022;35(1):41–50. <https://doi.org/10.1159/000518214>.
- Makowska K, Nowaczek J, Samochocki Z, Blicharz L, Rudnicka L. Topical proactive therapy in dermatology. A scoping review. *Postepy Dermatol Alergol*. 2023;40(4):510–517. <https://doi.org/10.5114/ada.2023.129454>.
- Ненасьева НМ. Особенности atopического дерматита у взрослых пациентов. *Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2012;3(6):6–14. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/df4/df44f8972561b51fc991acba82332ab1.pdf>.
- Nenasheva NM. Features of atopical dermatitis in adult patients. *Effective Pharmacotherapy. Dermatovenereology and Dermatocosmetology*. 2012;3(6):6–14. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/df4/df44f8972561b51fc991acba82332ab1.pdf>.
- Christodoulides P, Hirata Y, Dominguez-Hüttinger E, Danby SG, Cork MJ, Williams HC et al. Computational design of treatment strategies for proactive therapy on atopical dermatitis using optimal control theory. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2017;375(2096):20160285. <https://doi.org/10.1098/rsta.2016.0285>.
- Мурашкин НН, Иванов РА, Амбарчян ЭТ, Епишев РВ, Материкин АИ, Опрятин ЛА, Савелова АА. Обоснование применения крема пимекролимус 1% для проактивной терапии atopического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):376–382. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2310>.
- Murashkin NN, Ivanov RA, Ambarchian ET, Epishev RV, Materikin AI, Opryatyn LA, Savelova AA. Substantiation of Using Pimecrolimus 1% Cream in Proactive Therapy of Children with Atopical Dermatitis. *Current Pediatrics*. 2021;20(5):376–382. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2310>.
- Кубанов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хаитов РМ, Ильина НИ, Алексеева ЕА, Амбарчян ЭТ и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. 2021; 49 с. Режим доступа: https://dep_pediatr.pnzgu.ru/files/dep_pediatr.pnzgu.ru/1110_kr21120mz.pdf.
- Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(3):165–169. <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.35619>.
- Hoetzenecker W, Meingassner JG, Ecker R, Stingl G, Stuetz A, Elbe-Bürger A. Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol*. 2004;122(3):673–684. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.22324.x>.
- Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, Ortonne JP. 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(3):507–513. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04076.x>.
- Aschoff R, Lang A, Koch E. Effects of Intermittent Treatment with Topical Corticosteroids and Calcineurin Inhibitors on Epidermal and Dermal Thickness Using Optical Coherence Tomography and Ultrasound. *Skin Pharmacol Physiol*. 2022;35(1):41–50. <https://doi.org/10.1159/000518214>.
- Aschoff R, Schmitt J, Knuschke P, Koch E, Bräutigam M, Meurer M. Evaluation of the atrophogenic potential of hydrocortisone 1% cream and pimecrolimus 1% cream in uninvolved forehead skin of patients with atopical dermatitis using optical coherence tomography. *Exp Dermatol*. 2011;20(10):832–836. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01335.x>.
- Murrell DF, Calvieri S, Ortonne JP, Ho VC, Weise-Riccardi S, Barbier N, Paul CF. A randomized controlled trial of pimecrolimus cream 1% in adolescents and adults with head and neck atopical dermatitis and intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids. *Br J Dermatol*. 2007;157(5):954–959. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08192.x>.
- Darrigade AS. Traitements topiques et phototherapie dans la dermatite atopique: Topical treatments and phototherapy in atopical dermatitis. *Ann Dermatol Venerol*. 2019;146(1253):12585–12595. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(20\)30018-1](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(20)30018-1).
- Luger T, De Raevle L, Gelmetti C, Kakourou T, Katsarou A, Lambert J et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopical dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol*. 2013;23(6):758–766. <https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2169>.
- Ständer S, Schürmeyer-Horst F, Luger TA, Weisshaar E. Treatment of pruritic diseases with topical calcineurin inhibitors. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(2):213–218. <https://doi.org/10.2147/tcrm.2006.2.2.213>.
- Ständer S, Ständer H, Seeliger S, Luger TA, Steinhoff M. Topical pimecrolimus and tacrolimus transiently induce neuropeptide release and mast cell degranulation in murine skin. *Br J Dermatol*. 2007;156(5):1020–1026. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07813.x>.
- Sher LG, Chang J, Patel IB, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr. Relieving the pruritus of atopical dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venerol*. 2012;92(5):455–461. <https://doi.org/10.2340/00015555-1360>.
- Kaufmann R, Bieber T, Helgesen AL, Andersen BL, Luger T, Poulin Y et al. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients with atopical dermatitis: a randomized trial. *Allergy*. 2006;61(3):375–381. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00977.x>.
- Luger T, Paller AS, Irvine AD, Sidbury R, Eichenfield LF, Werfel T, Bieber T. Topical therapy of atopical dermatitis with a focus on pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2021;35(7):1505–1518. <https://doi.org/10.1111/jdv.17272>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Н.М. Шарова**
Концепция и дизайн исследования – **Н.М. Шарова, С.В. Кукало**
Написание текста – **Н.М. Шарова, С.В. Кукало**
Сбор и обработка материала – **С.В. Кукало, Л.В. Терентьева**
Обзор литературы – **Н.М. Шарова, Л.В. Терентьева**
Анализ материала – **Н.М. Шарова, С.В. Кукало**
Статистическая обработка – **Н.М. Шарова, С.В. Кукало**
Редактирование – **Н.М. Шарова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Н.М. Шарова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Natalia M. Sharova**
Study concept and design – **Natalia M. Sharova, Svetlana V. Kukalo**
Text development – **Natalia M. Sharova, Svetlana V. Kukalo**
Collection and processing of material – **Svetlana V. Kukalo, Lada V. Terentyeva**
Literature review – **Natalia M. Sharova, Lada V. Terentyeva**
Material analysis – **Natalia M. Sharova, Svetlana V. Kukalo**
Statistical processing – **Natalia M. Sharova, Svetlana V. Kukalo**
Editing – **Natalia M. Sharova**
Approval of the final version of the article – **Natalia M. Sharova**

Информация об авторах:

Шарова Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; nataliasharova@inbox.ru

Кукало Светлана Васильевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; svetlana_kukalo@inbox.ru

Терентьева Лада Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.lada@inbox.ru

Information about the authors:

Natalia M. Sharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Dermatovenereology named after Academician Y.K. Skripkin of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; nataliasharova@inbox.ru

Svetlana V. Kukalo, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; svetlana_kukalo@inbox.ru

Lada V. Terentyeva, Assistant Professor of the Department of Dermatovenereology named after Academician Y.K. Skripkin of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.lada@inbox.ru