

# Наружная терапия атопического дерматита в детском возрасте: современные вызовы и ответы

Л.С. Намазова-Баранова<sup>1</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>1,2</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1</sup>, Р.В. Епишев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Атопический дерматит (АД) является самым распространенным заболеванием кожи в раннем детском возрасте и является значимой проблемой как для пациентов, членов их семей, так и для общества в целом. В большинстве случаев АД требует длительной терапии, в частности применения противовоспалительных средств. Для решения этой проблемы в настоящее время используются селективные ингибиторы синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов — топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), одним из которых является пимекролимус. В течение последнего десятилетия пимекролимус был тщательно изучен в различных клинических исследованиях с участием в общей сложности более 4000 детей раннего возраста (младше 2 лет). В этих исследованиях были продемонстрированы эффективность и безопасность пимекролимуса в отношении АД у детей при условии длительной терапии в интермиттирующем режиме. В отличие от топических кортикостероидов длительное использование пимекролимуса не связано с риском развития системной иммуносупрессии, атрофии кожи, нарушением барьерной функции кожи или системной абсорбцией и, таким образом, безопасно при нанесении даже на самые чувствительные участки кожи. Исходя из этого авторы делают вывод о том, что пимекролимус в виде крема является безопасным и эффективным препаратом для лечения детей в возрасте старше трех месяцев, страдающих атопическим дерматитом.

Ключевые слова: **атопический дерматит, дети, пимекролимус.**

Контактная информация: lsnamazova@yandex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (4): 59—67.

## Topical treatment of atopic dermatitis in children: current challenges and answers

L.S. Namazova-Baranova<sup>1</sup>, N.N. Murashkin<sup>1,2</sup>, A.I. Materikin<sup>1</sup>, E.T. Ambarchyan<sup>1</sup>, R.V. Epishev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Institution “Scientific Center of Children’s Health” Of the Ministry of Health of the Russian Federation

Lomonosovsky prospekt, 2, bldg 1, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russia

Atopic dermatitis (AD) is the most prevalent skin disease in the early childhood and is a considerable problem both for patients and members of their families and for the society on the whole. In most cases, AD requires a long-term therapy such as the use of anti-inflammatory drugs. Selective inhibitors of the synthesis and release of proinflammatory cytokines — topical calcineurin inhibitors (TCIs) — are now used to solve this problem, with pimecrolimus being one of them. Pimecrolimus has been thoroughly examined for the past decade in different clinical studies involving a total of over 4,000 infants (below 2 years of age). These studies demonstrated the efficacy and safety of pimecrolimus for AD in children provided it is used in a long-term therapy on an intermittent basis. Unlike topical corticosteroids, the long-term use of pimecrolimus is not associated with any risk of development of systemic immunosuppression, skin atrophy, skin barrier dysfunction or systemic absorption so it is safe even if applied to the most sensitive skin areas. In view of this, the authors make a conclusion that pimecrolimus used in the form of a cream is a safe and efficient drug for the treatment of infants aged over three months suffering from atopic dermatitis.

Key words: **atopic dermatitis, children, pimecrolimus.**

Corresponding author: lsnamazova@yandex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 4: 59—67.

■ Атопический дерматит (АД) является самым распространенным заболеванием кожи в раннем детском возрасте и представляет собой значимую проблему как для пациентов, членов их семей, так и для общества в целом.

АД дебютирует в самом раннем возрасте — около 45% случаев впервые диагностируется в возрасте до 6 мес. Для пациентов раннего детского возраста характерна локализация высыпаний на лице, волосистой части головы, туловище, разгибательных поверхностях конечностей, что обусловлено нарушением барьерных свойств кожи: уменьшением количественного и качественного состава межклеточных липидов рогового слоя, дефицитом филаггрина, нарушением метаболизма холестерина, ненасыщенных жирных кислот, керамидов, микродефектами в эпидермисе, дисбалансом протеаз — антипротеазной активности в роговом слое, трансэпидермальной потерей воды [1—3].

Часто АД продолжает свое развитие и в более старшем возрасте с последующим формированием других атопических заболеваний — астмы и аллергического ринита [4—6].

Для достижения оптимального результата лечение должно быть начато как можно раньше, обеспечивая достаточное увлажнение кожи, тем самым предотвращая трансэпидермальную потерю воды (которая является причиной развития ксероза, трещин, зуда и боли) и сохраняя барьерную функцию кожи (нарушение которой приводит к раздражению и сенсибилизации) (рис. 1) [7, 8]. Согласно данным последних клинических исследований у больного АД в зрительно неповрежденной коже присутствуют признаки субклинического воспаления, и выбор терапии с целью достижения ремиссии обязательно должен учитывать этот факт [9, 27]. К сожалению, на сегодняшний день полное излечение от АД невозможно, механизм воздействия топических лекарственных средств в основном направлен на уменьшение выраженности симптомов и осуществление контроля над заболеванием. Современные возможности фармацевтического рынка для лечения АД представлены следующим образом.

Топические глюкокортикостероиды (ТГКС):

- в различных комбинациях и сочетаниях, а также с разными составами ТГКС.

Топические блокаторы кальциневрина:

- мазь такролимус 0,03% и 0,1%;
- крем пимекролимус 1%.

Перспективы терапии (в настоящее время проводятся клинические исследования препаратов):

- ингибиторы фосфодиэстеразы-4;
- ингибиторы янус-киназы.

Учитывая, что хроническое течение воспалительного процесса АД требует длительной терапии в течение нескольких лет и даже десятилетий, выбор должен быть сделан в пользу безопасных и хорошо переносимых средств.

Базовая топическая терапия АД у детей раннего возраста включает эмоленты и ТГКС. Последние используются по необходимости в случае обострения и также могут быть рассмотрены в качестве проактивной поддерживающей интермиттирующей терапии для снижения риска рецидивов в области ранее пораженной кожи (рис. 2) [9—15].

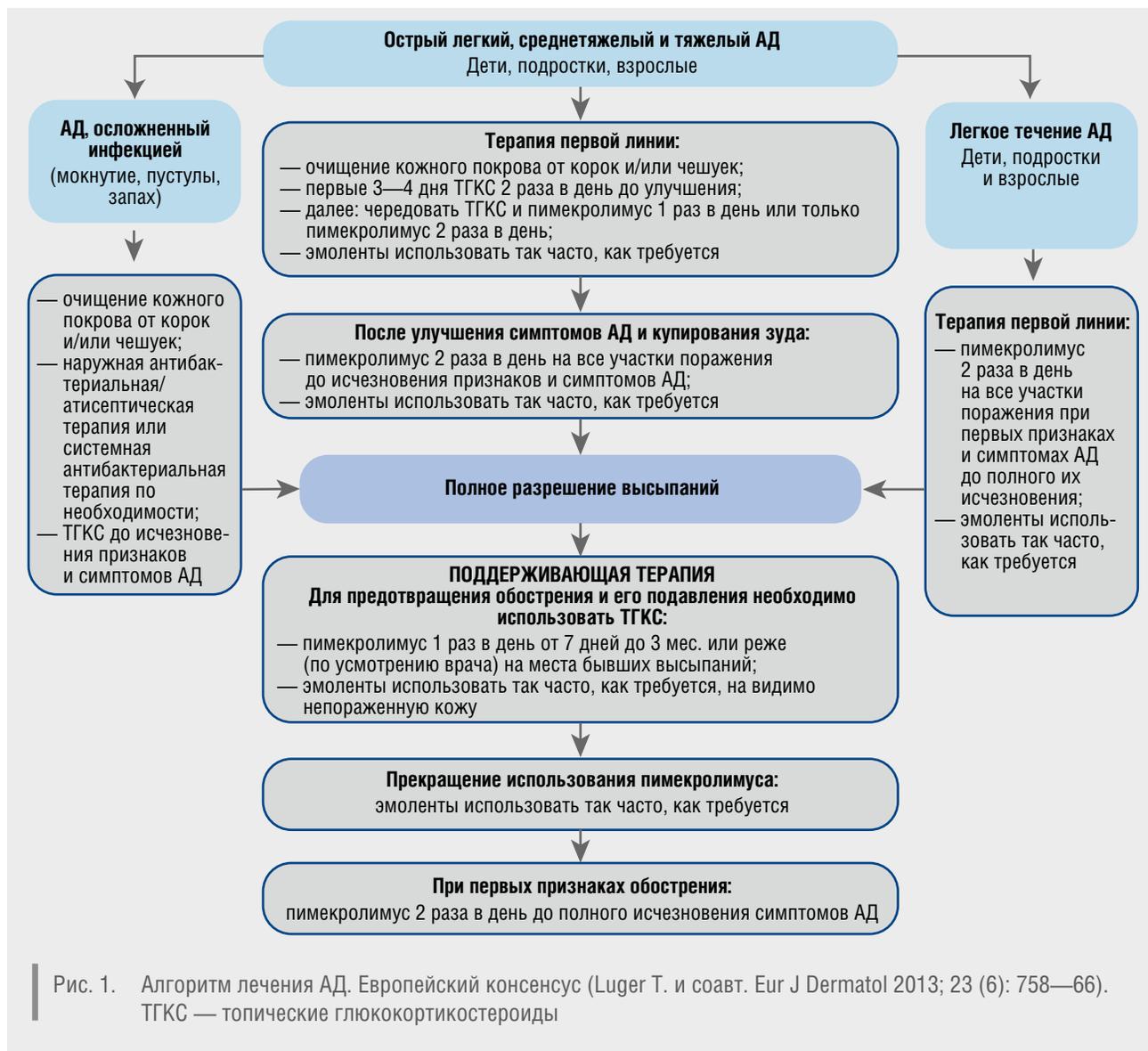
Но применение ТГКС у детей зачастую ограничено местными и системными побочными эффектами. К местным побочным эффектам топических кортикостероидов относятся прежде всего атрофия эпидермиса и дермы, эритема (рис. 3) и телеангиэктазии, стрии (рис. 4), пурпурозные высыпания, гипертрихоз, стероидные акне, периоральный дерматит (рис. 5). Их развитие обусловлено торможением пролиферации фибробластов и синтеза коллагена, а также подавлением под влиянием кортикостероидов пролиферативной активности кератиноцитов и фибробластов. Истончение кожи (особенно на лице и сгибательных поверхностях рук) может восстановиться через некоторое время после прекращения лечения, однако структура кожи восстанавливается не всегда. Атрофические стрии и телеангиэктазии несут, как правило, необратимый характер.

Системные осложнения приема топических кортикостероидов помимо синдрома Кушинга и гипокортицизма проявляются стероидным диабетом, артериальной гипертензией, катарактой, глаукомой (рис. 6), пиодермией, микотической и вирусной инфекциями [2—6]. Развитие системных осложнений, особенно у детей раннего возраста, обусловлено структурными особенностями кожи, высокой ее резорбтивной способностью, а также большей площадью поражения кожного покрова по сравнению с взрослыми, имеющими соизмеримые массу тела, рост и площадь поверхности кожного покрова [16—20]. Кроме того, несмотря на очевидную эффективность ТГКС при АД, негативные последствия их длительного использования породили среди пациентов такое явление, как «стероидофобия», что реализуется в отсутствии приверженности режиму лечения и соблюдению схемы терапии [21—23].

Для решения этой проблемы в настоящее время используются селективные ингибиторы синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов — топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), одним из которых является пимекролимус. Последний обладает высоким сродством к коже, поэтому хорошо пенетрирует внутрь нее и практически не проникает через кожу [11], селективно ингибирует синтез провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами и тучными клетками [24, 26].

Пимекролимус показан к применению у пациентов с АД с трехмесячного возраста.

Высокая клиническая эффективность ТИК при АД установлена в нескольких клинических исследованиях. Применение пимекролимуса у детей позволяет значительно снизить частоту обострений [28, 29]. Более того, проведенные исследования с участием детей



и подростков показали, что длительная, проактивная терапия с использованием пимекролимуса снижает риск рецидивов заболевания [9, 30—32]. Проведено шесть клинических исследований пимекролимуса, где препарат получили более 4000 детей раннего возраста. Одним из самых значимых является исследование Petite — крупнейшее (2418 пациентов) и наиболее продолжительное (дети получали лечение и наблюдались в течение первых 5—6 лет жизни). При проведении данного исследования было выявлено, что более чем у половины (53%) пациентов, леченных пимекролимусом в течение 3 нед., глобальная оценка исследователя (IGA) составила 0 или 1, что означало практически полную ремиссию. Средний показатель площади пораженной поверхности снизился с 16 до 4% через 3 нед. лечения пимекролимусом [33].

При проведении других исследований также было продемонстрировано быстрое исчезновение симптомов на фоне терапии пимекролимусом по сравнению с плацебо, например, уменьшение индекса распространенности и тяжести экземы (EASI) и уменьшение зуда [28, 34, 35].

Согласно полученным данным максимальный клинический эффект пимекролимуса развивался в первые 2 нед. терапии и стойко сохранялся в течение длительного времени. При этом с течением времени эффективность препарата прогрессивно возрастала, снижение зуда наступало уже через 2 дня [35]. По данным других исследований, применение пимекролимуса у детей раннего возраста в стандартной клинической практике также свидетельствует о быстром улучшении состояния пациентов [36, 37].



Рис. 3. Ребенок А., 8 месяцев



Рис. 4. Ребенок Ш., 16 лет



Рис. 5. Ребенок Д., 3 года



*а*



Рис. 6. Ребенок Ш., 16 лет



*б*

Рис. 7. Ребенок А., 8 месяцев: *а* — до лечения; *б* — после лечения пимекролимусом

Результаты исследования Petite свидетельствуют о том, что 89% детей раннего возраста спустя 5 лет после лечения пимекролимусом получили оценку 0 или 1 по шкале IGA, притом что медиана площади поверхности тела, пораженной АД, спустя 1,5 года уменьшилась до 0% [33]. Более того, лечение АД пимекролимусом у детей раннего возраста было ассоциировано с существенным стероидсберегающим эффектом: за 5 лет исследования в группе пимекролимуса медиана продолжительности применения ТГКС составила 7 дней, а в группе ТГКС — 178 дней. Это подтверждает снижение потребности в стероидах, которое наблюдалось в предшествующих краткосрочных исследованиях по пимекролимусу [28, 29].

Особенно следует отметить, что пимекролимус можно наносить на чувствительные участки кожи головы и шеи, которые являются местами типичной локализации АД у детей раннего возраста [33].

В других исследованиях столь же уверенно было продемонстрировано снижение балла по шкале EASI (для кожи головы и шеи) на фоне терапии пимекролимусом по сравнению с плацебо [34, 35]. В некоторых исследованиях особо отмечено, что терапия пимекролимусом позволяет улучшить качество жизни самих пациентов и семьи в целом [38—40].

#### **Клиническая безопасность пимекролимуса у детей раннего возраста**

При детальном анализе исследований применения пимекролимуса в педиатрической группе пациентов, страдающих АД, получены следующие данные: местные нежелательные реакции, такие как жжение, зуд, эритема, возникали в 1% случаев [44—46]. Наиболее частыми нежелательными явлениями у детей раннего возраста на фоне применения пимекролимуса были характерные для детского возраста инфекции органов верхних дыхательных путей. Вместе с тем эти изменения не могут считаться индуцированными пимекролимусом, поскольку аналогичные явления, сопоставимые по частоте, наблюдались и в контрольной группе пациентов [28, 41]. В то же время в отличие от ТГКС при использовании пимекролимуса наблюдается более высокая комплаентность лечению, о чем свидетельствует низкий процент (менее 2%) преждевременного прекращения лечения по причине нежелательных явлений [29, 33—35, 43, 46].

В процессе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения оценивался уровень безопасности применения пимекролимуса у детей раннего возраста. Главным доказательством этого является отсутствие побочных явлений, таких как системные инфекции, относительно группы пациентов, применявших плацебо ( $p < 0,05$ ) [42, 47]. Краткосрочные клинические исследования отражают отсутствие инфицирования кожного покрова при применении пимекролимуса у детей раннего возраста [46]. Вероятность бактериальных, грибковых, паразитарных или вирус-

ных осложнений в этих исследованиях также была аналогичной у пациентов, получавших пимекролимус или плацебо, однако отмечено незначительное увеличение риска развития герпетической экземы Капоши у младенцев, имеющих соответствующую предрасположенность к развитию данного состояния [46].

Вместе с тем в настоящее время отсутствуют клинические доказательства, четко свидетельствующие о том, что применение ТИК ассоциировано с повышением риска инфекций. Следует учитывать, что пациенты с АД имеют предрасположенность к инфекциям по причине нарушения барьерной функции кожи и клеточного иммунитета [61].

Безопасность применения пимекролимуса в педиатрии в последние годы вызывает все больший интерес. Проведенные ранее два основных исследования отразили статистически незначимое повышение частоты инфицирования по сравнению с контрольной группой. Более скрупулезное изучение эффектов применения пимекролимуса в сравнении с контрольной группой явилось основной задачей исследования Petite [28, 34, 48].

В предыдущих исследованиях существенное значение имеет факт меньшего количества пациентов в контрольной группе, что может исказить действительность данных о применении препарата. В проведенном исследовании Petite распространенность и относительный риск инфекций и заболеваний, представляющих основной клинический интерес для дерматологов и педиатров, не позволили выявить различий уровня безопасности между группами пациентов, применяющих пимекролимус и ТГКС [33].

Временной фактор также не внес различия появления этих нежелательных явлений. Для верификации побочных эффектов отдельными исследователями использовалась повторная оценка регрессионной модели Пуассона, в результате которой установлено, что у пациентов, получавших пимекролимус, наблюдалось больше случаев бронхита ( $p = 0,02$ ), инфекционной экземы ( $p < 0,001$ ), импетиго ( $p = 0,045$ ) и назофарингита ( $p = 0,04$ ). Учитывая различие с контрольной группой пациентов в 2—4%, а также фактор отсутствия проведения статистической поправки на множественное сравнение, эти результаты также не считаются достоверными [33]. Данные опасения при исследовании Petite были опровергнуты.

Изучение процессов всасывания, распределения, связывания с белками, биотрансформации и выведения пимекролимуса у детей младшего и старшего возраста при применении препарата сроком до 1 года отражает минимальную системную абсорбцию. Аналогичные результаты фармакокинетики регистрируются при нанесении препарата на обширные участки кожного покрова [49—53].

Главными факторами, объясняющими минимальный уровень системной абсорбции пимекролимуса

при наружном применении, являются большая молекулярная масса и липофильные свойства [54]. Иные данные получены для ТГКС. Так, сравнительные исследования свидетельствуют, что наружное использование гидрокортизона в минимальные сроки у детей старшего возраста может приводить к повышению уровня кортизола в плазме крови [55], хотя системная реакция более современных ТГКС, таких как флутиказона пропионат, менее выражена [56]. Установлена корреляция, отражающая, что уровень системной абсорбции ТГКС более выражен при использовании на участках с более тонкой кожей: так, при нанесении стероида на кожу лица всасывание в 300 раз выше, чем при нанесении на кожу подошвы [57]. Важным доказательным фактором в исследовании Petite следует отметить отсутствие данных о системном иммуносупрессивном действии при топическом применении пимекролимуса у детей раннего возраста. В ходе клинических исследований ни пимекролимус, ни ТГКС не оказывали влияния на Т-клеточное или В-клеточное звено иммунитета [33].

В исследовании Petite, а также в предыдущих исследованиях уделялось большое внимание вопросам вакцинации детей, страдающих АД, в лечении которых применялся пимекролимус. Хочется особо подчеркнуть, что наблюдался нормальный ответ на вакцинацию от столбняка, дифтерии, кори, ветряной оспы и гепатита В [33, 58]. При оценке эпидермальной дифференцировки, основываясь на уровне экспрессии филаггрина, различий при применении ТГКС и ТИК не выявлено, препараты идентично улучшали целостность рогового слоя и его когезивные свойства [19, 20]. Одним из преимуществ применения пимекролимуса перед ТКС является сохранение барьерных свойств эпидермиса, отсутствие влияния на липидную мантию, функцию фибробластов и продукцию коллагена [19, 24, 60, 61]. Так, при длительном применении ТКС у детей, кожа которых более чем на 20% анатомически тоньше кожи взрослых, можно наблюдать появление атрофии кожи в месте нанесения препарата [59].

#### **Особые проблемы, связанные с безопасностью**

Во время пересмотра полученных данных на Европейском дерматологическом форуме было принято решение, что четких доказательств, которые свидетельствуют о том, что долгосрочное местное применение ТИК у человека вызывает фотоканцерогенез, нет [56]. Единичные случаи развития лимфомы, зарегистрированные у пациентов, получавших ТИК, в действительности могли означать тот факт, что у пациентов изначально имела ранняя форма кожной Т-клеточной лимфомы, которая была ошибочно диагностирована как АД [60]. Во время анализа данных, полученных в исследовании Petite, отмечено, что у пациентов детского возраста не было диагностировано ни одного случая лимфомы [33].

Более того, по результатам данных пяти эпидемиологических исследований, в которых участвовали более 6,5 млн пациентов с АД, не было получено доказательств, свидетельствующих о повышении риска развития лимфом на фоне терапии пимекролимусом [25]. Также отсутствуют эпидемиологические данные, указывающие на связь между применением ТИК и злокачественными новообразованиями кожи (меланома и другие типы) [61].

В одном ретроспективном наблюдательном когортном исследовании, где участвовали 953 064 пациента с АД, не было выявлено связи между применением пимекролимуса и развитием меланомы [55].

#### **Обсуждение**

Таким образом, в настоящий момент имеется парадокс, заключающийся в том, что дети раннего возраста — это популяционная группа, наиболее подверженная развитию АД, и при этом с наилучшими терапевтическими перспективами [53]. Вместе с тем потребность в применении безопасных и эффективных альтернативных препаратов, допустимых для использования у детей, а также на чувствительных участках кожи (например, на лице), остается нереализованной.

Кроме того, длительная безопасность применения наиболее эффективных наружных средств — ТГКС у детей раннего возраста не была специально изучена, и время их применения ограничено 1—2 нед., в зависимости от типа ТГКС и локальной инструкции по применению [25]. При этом длительная безопасность пимекролимуса была тщательно изучена в рамках клинических исследований продолжительностью до 5 лет и постмаркетинговыми наблюдениями [33, 43, 46]. Пимекролимус не вызывает атрофию кожи и абсолютно безопасен и эффективен при нанесении на чувствительные участки кожи [17].

Опасения, связанные с риском развития новообразований после применения пимекролимуса, имеют лишь теоретические основания. При этом фактические данные свидетельствуют о том, что преимущества применения пимекролимуса с целью лечения АД перевешивают все возможные теоретические риски.

Безопасность пимекролимуса признана многими профессиональными дерматологическими и педиатрическими организациями [15].

#### **Выводы**

На основании проведенного обзора данных литературы можно сделать вывод о том, что пимекролимус в виде крема является безопасным и эффективным препаратом для лечения детей в возрасте старше 3 мес., страдающих АД. Пимекролимус можно наносить даже на очень чувствительные участки кожи у детей раннего возраста (например, лицо, являющееся типичной локализацией проявлений младенческой формы АД) (рис. 7). ■

## Литература

- Watson W., Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 (Suppl): S4.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1483–94.
- Illi S., von Mutius E., Lau S. et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925–31.
- Zheng T., Yu J., Oh M.H., Zhu Z. The atopic march: progression impact of atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 67–73.
- Kapoor R., Menon C., Hoffstad O., Bilker W., Leclerc P., Margolis D.J. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 68–73.
- Mancini A.J., Kaulback K., Chamlin S.L. The socio-economic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 1–6.
- 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: 1337–43.
- Lee H.J., Lee S.H. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6: 276–87.
- Tang T.S., Bieber T., Williams H.C. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1615–25.
- Hani.n J., Gupta A.K., Rajagopalan R. Intermittent dosing of .uticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528–37.
- Peserico A., Stadtler G., Sebastian M., Fernandez R.S., Vick K., Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 801–7.
- Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Torshoieva R.M., Dzagoeva Z.N., Alekseeva A.A., Levina Yu.G., Efendieva K.E., Voznesenskaya N.I., Aslamyazyan L.K. Nesteroidnyie topikheskie preparaty v terapii atopicheskogo dermatita u detey. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 9(1): 66–71. DOI:10.15690/pf.v9i1.166 [Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Торшоева Р.М., Дзагоева З.Н., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Вознесенская Н.И., Асламязян Л.К. Нестероидные топические препараты в терапии atopического дерматита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(1):66-71. DOI:10.15690/pf.v9i1.166 ]
- Glazenburg E.J., Wolkerstorfer A., Gerretsen A.L., Mulder P.G., Oranje A.P. Ef.cacy and safety of uticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 59–66.
- Namazova-Baranova L.S., Kulichenko T.V., Borovik T.A., Makarova S.G., Novik G.A., Petrovskiy F.I., Vishnyova E.A., Alekseeva A.A. Atopicheskii dermatit (rukovodstvo dlya vrachev pod red. L.S. Namazovoy-Baranovoy). Moskva: Pediatr'b, 2014; 72 s. (Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya / Soyuz pediatrov Rossii; vyp. 6). [Намазова-Баранова Л.С., Куличенко Т.В., Боровик Т.А., Макарова С.Г., Новик Г.А., Петровский Ф.И., Вишнева Е.А., Алексеева А.А. Атопический дерматит (руководство для врачей под ред. Намазовой-Барановой Л.С.). Москва: Педиатр'б, 2014; 72 с. (Болезни детского возраста от А до Я / Союз педиатров России; вып. 6).]
- Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1045–60.
- Hengge U.R., Ruzicka T., Schwartz R.A., Cork M.J. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1–15.
- Murashkin N.N. Osobennosti klinicheskogo polimorfizma atopicheskogo dermatita u detey. *Strategiya individualnogo podhoda k terapii*. *Consilium Medicum Pediatrya* 2014; № 1: S. 23–27. [Мурашкин Н.Н. Особенности клинического полиморфизма atopического дерматита у детей. *Стратегия индивидуального подхода к терапии*. *Consilium Medicum Педиатрия* 2014; № 1: С. 23–27.]
- Aschoff R., Schmitt J., Knuschke P., Koch E., Brautigam M., Meurer M. Evaluation of the atrophogenic potential of hydrocortisone 1% cream and pimecrolimus 1% cream in uninvolved forehead skin of patients with atopic dermatitis using optical coherence tomography. *Exp Dermatol* 2011; 20: 832–6.
- Jensen J.M., Pfeiffer S., Witt M. et al. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: R19–28.
- Jensen J.M., Scherer A., Wanke C. et al. Gene expression is differently affected by pimecrolimus and betamethasone in lesional skin of atopic dermatitis. *Allergy* 2012; 67: 413–23.
- Aubert-Wastiaux H., Moret L., Le Rhun A. et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol* 2011; 165: 808–14.
- Krejci-Manwaring J., Tusa M.G., Carroll C. et al. Stealth monitoring of adherence to topical medication: adherence is very poor in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 211–6.
- Murashkin N.N. Narusheniya dermalnogo bar'era kak faktor hronizatsii dermatozov v detskom vozraste, podhodit k terapii: teoreticheskie i prakticheskie innovatsii. *Lechaschii vrach*. 2014; № 6: S. 19–23. [Мурашкин Н.Н. Нарушения дермального барьера как фактор хронизации дерматозов в детском возрасте, подходы к терапии: теоретические и практические инновации. *Лечащий врач*. 2014; № 6: С. 19–23.]
- Grassberger M., Steinhoff M., Schneider D., Luger T.A. Pimecrolimus — an anti-inflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol* 2004; 13: 721–30.
- Siegfried E.C., Jaworski J.C., Hebert A.A. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 163–78.
- Mandelin J.M., Rubins A., Remitz A. et al. Long-term ef.cacy and tolerability of tacrolimus 0.03% ointment in infants: a two-year openlabel study. *Int J Dermatol* 2012; 51: 104–10.
- Reitamo S., Mandelin J., Rubins A. et al. The pharmacokinetics of tacrolimus after .rst and repeated dosing with 0.03% ointment in infants with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2009; 48: 348–55.
- Kapp A., Papp K., Bingham A. et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid antiinflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 277–84.
- Papp K.A., Werfel T., Folster-Holst R. et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 240–6.
- Paller A.S., Eichenfeld L.F., Kirsner R.S., Shull T., Jaracz E., Simpson E.L. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use. *Pediatrics* 2008; 122: e1210–8.
- Thaci D., Reitamo S., Gonzalez Ensenat M.A. et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1348–56.
- Ruer-Mulard M., Aberer W., Gunstone A. et al. Twice-daily versus once-daily applications of pimecrolimus cream 1% for the prevention of disease relapse in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 551–8.
- Sigurgeirsson B., Boznanski A., Todd G. et al. Safety and ef.cacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics* 2015; 135: 597–606.
- Ho V.C., Gupta A., Kaufmann R. et al. Safety and ef.cacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003; 142: 155–62.
- Kaufmann R., Folster-Holst R., Hoger P. et al. Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1183–8.
- Lubbe J., Friedlander S.F., Cribier B. et al. Safety, ef.cacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 121–31.
- Ring J., Abraham A., de Cuyper C. et al. Control of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% under daily practice conditions: results of a > 2000 patient study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 195–203.
- McKenna S.P., Whalley D., de Prost Y. et al. 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 Venereol* 2006; 20: 248–54.
- Whalley D., Huels J., McKenna S.P., Van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics* 2002; 110: 1133–6.
- Staab D., Kaufmann R., Brutigam M., Wahn U. Treatment of infants with atopic eczema with pimecrolimus cream 1% improves parents' quality of life: a multicenter, randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 527–33.

41. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 984—92.
42. Chamlin S.L., Chren M.M. Quality-of-life outcomes and measurement in childhood atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 281—8.
43. Hanin J.M., Boguniewicz M., Eichenfeld L. et al. A long-term study of safety and allergic comorbidity development in a randomized trial of pimecrolimus cream in infants with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2010; 130: Abstract 328.
44. Langley R.G., Luger T.A., Cork M.J., Schneider D., Paul C. An update on the safety and tolerability of pimecrolimus cream 1%: evidence from clinical trials and post-marketing surveillance. *Dermatology* 2007; 215(Suppl 1): 27—44.
45. McCollum A.D., Paik A., Eichenfeld L.F. The safety and efficacy of tacrolimus ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 425—36.
46. Paul C., Cork M., Rossi A.B., Papp K.A., Barbier N., de Prost Y. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatrics* 2006; 117: e118—28.
47. Eichenfeld L.F., Thaci D., de Prost Y., Puig L., Paul C. Clinical management of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% (Elidel) in paediatric patients. *Dermatology* 2007; 215(Suppl 1): 3—17.
48. Elidel (pimecrolimus cream 1%). US prescribing information. Novartis. 2010.
49. Lakhanpaul M., Davies T., Allen B.R., Schneider D. Low systemic exposure in infants with atopic dermatitis in a 1-year pharmacokinetic study with pimecrolimus cream 1%. *Exp Dermatol* 2006; 15: 138—41.
50. Allen B.R., Lakhanpaul M., Morris A. et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child* 2003; 88: 969—73.
51. Harper J., Green A., Scott G. et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 781—7.
52. Staab D., Pariser D., Gottlieb A.B. et al. Low systemic absorption and good tolerability of pimecrolimus, administered as 1% cream (Elidel) in infants with atopic dermatitis—a multicenter, 3-week, open-label study. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 465—71.
53. Eichenfeld L.F., Ho V., Matsunaga J., Leclerc P., Paul C., Hanin J.M. Blood concentrations, tolerability and efficacy of pimecrolimus cream 1% in Japanese infants and children with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2007; 34: 231—6.
54. 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.
55. Turpeinen M., Salo O.P., Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone. *Pediatric Allergy and Immunology* 26 (2015) 306—315. 2015 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons
- Ltd Luger et al. Pimecrolimus in infants with AD on adrenocortical responsiveness in infants with severe skin disease. *Br J Dermatol* 1986; 115: 475—84.
56. Hultsch T., Kapp A., Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2005; 211: 174—87.
57. Feldmann R.J., Maibach H.I. Regional variation in percutaneous penetration of <sup>14</sup>C cortisol in man. *J Invest Dermatol* 1967; 48: 181—3.
58. Papp K.A., Breuer K., Meurer M. et al. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 247—53.
59. Stamatatos G.N., Nikolovski J., Luedtke M.A., Kollias N., Wiegand B.C. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 125—31.
60. Haapasaari K.M., Risteli J., Karvonen J., Oikarinen A. Effect of hydrocortisone, methylprednisolone aceponate and mometasone furoate on collagen synthesis in human skin in vivo. *Skin Pharmacol* 1997; 10: 261—4.
61. Oikarinen A., Haapasaari K.M., Sutinen M., Tasanen K. The molecular basis of glucocorticoid-induced skin atrophy: topical glucocorticoid apparently decreases both collagen synthesis and the corresponding collagen mRNA level in human skin in vivo. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1106—10.

#### об авторах:

Л.С. Намазова-Баранова — член-корр. РАН, зам. директора ФГАУ НЦЗД Минздрава России по научной работе, директор НИИ педиатрии ФГАУ НЦЗД Минздрава России

Н.Н. Мурашкин — д.м.н., зав. отделом дерматологии ФГАУ НЦЗД Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

А.И. Материкин — врач отделения дерматологии ФГАУ НЦЗД Минздрава России

Э.Т. Амбарчян — младший научный сотрудник отделения дерматологии ФГАУ НЦЗД Минздрава России

Р.В. Епишев — врач отделения дерматологии ФГАУ НЦЗД Минздрава России

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье