

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16303>

Медикаментозные возможности пролонгирования ремиссий атопического дерматита

© Кочергин Н.Г.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет),
Москва, Россия

Атопический дерматит (АД) является часто встречающимся хроническим рецидивирующим иммунозависимым зудящим дерматозом с типичной клинической картиной и значительным снижением качества жизни больного. Механизм развития заболевания обусловлен генетической предрасположенностью, предопределяющей дефект барьерной функции кожи и гиперактивное функционирование врожденного и адаптивного иммунитета под воздействием триггеров окружающей среды, инфекционных агентов, аллергенов и патогенетических факторов сопутствующих заболеваний. Хронический характер дерматоза, резко сниженное качество жизни больных АД и их плохая приверженность к лечению создают трудности на пути к эффективной терапии пациентов. Преодолеть эти трудности может помочь проактивное применение в наружной терапии больных АД мази такролимус (Протопик®), которая после подавления острой фазы обострения наружными стероидами, примененная дважды в неделю, позволяет значительно увеличить продолжительность достигнутой ремиссии, улучшить качество жизни больных и повысить их приверженность лечению. Приведенный краткий анализ литературных данных и результаты собственного практического опыта подтверждают высокую эффективность мази Протопик® в проактивном режиме для пролонгирования ремиссий АД.

Ключевые слова: атопический дерматит; мазь такролимус; качество жизни; эффективность лечения; проактивная наружная терапия

Конфликт интересов: автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена при финансовой поддержке «ЛЕО Фармасьютикад Продактс».

Для цитирования: Кочергин Н.Г. Медикаментозные возможности пролонгирования ремиссий атопического дерматита. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(5):XX–XX. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16303>



doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16303>

Pharmacological possibilities of prolongation of atopic dermatitis remissions

© Nikolay G. Kochergin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Atopic dermatitis (AD) is a common chronic recurrent immune-dependent pruritic dermatosis with a typical clinical picture and a damaging effect on the patient's quality of life. The mechanism of symptom development includes genetic predisposition, defect in the barrier function of the skin and innate and adaptive immunity, and exposure to environmental triggers, infectious agents, allergens and mechanisms of comorbidities. The chronic nature of the dermatosis, the sharply reduced quality of life of patients with AD and poor adherence of patients to treatment create difficulties on the way to effective therapy of patients. These difficulties can be overcome by the proactive use of tacrolimus ointment (Protopic®) in the external therapy of patients with AD, which, after steroid suppression of the acute phase of exacerbation, applied twice a week, can significantly increase the duration of the achieved remission, improve the quality of life of patients and increase their adherence to treatment. The given brief analysis of the literature data and the results of our own observations confirm the high efficacy of the proactive use of Protopic® ointment in prolonging the remissions of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis; tacrolimus; quality of life; effectiveness of treatment; proactive external therapy

Conflict of interest: the author of the article confirmed the absence of a conflict of interest, which must be reported.

Funding source: the manuscript was prepared with the financial support of LEO Pharmaceutical Products.

For citation: Kochergin NG. Pharmacological possibilities of prolongation of atopic dermatitis remissions. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(5):XX–XX. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16303>



Введение

Атопический дерматит (АД) — это хроническое рецидивирующее иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, проявляющееся эритематозно-папулезными высыпаниями и лихенизацией у взрослых и доминированием экссудации и мокнутия у маленьких детей. Клиническая симптоматика заболевания характеризуется практически постоянным зудом, особенно мучительным в периоды обострений. В основе развития АД лежат генетическая предрасположенность к гиперактивному характеру Th2-хелперной системы организма и генетически детерминированная недостаточность барьерной функции кожи.

Проблема АД представляется весьма значимой. Общеизвестно, что среди всех кожных заболеваний АД составляет от 5 до 30%. Рост заболеваемости, хроническое рецидивирующее течение, недостаточная эффективность существующих методов лечения ставят АД в ряд самых актуальных проблем современной дерматологии.

АД относится к распространенным дерматозам и встречается с частотой 3–5% взрослого населения Северного полушария. У детей эта цифра может достигать 20–50%, поскольку обычно заболевание дебютирует в раннем детстве и во многих случаях сохраняется с разной степенью тяжести в пубертатном и взрослом возрасте. У 45% детей АД развивается в течение первых 6 месяцев жизни, у 60% — в течение первого года и по крайней мере у 85% — в течение первых 5 лет. В последнее время описывают поздний АД с дебютом после 50 лет, что, однако, представляется редкостью. Если симптомы АД возникают в возрасте до 2 лет, то в 20% случаев они остаются персистирующими, а еще у 17% пациентов сохраняют до 7-летнего возраста интермиттирующий характер [1].

Как показывают европейские исследования [2], среднестатистический больной АД испытывает более девяти обострений заболевания в год при суммарном пребывании в острой фазе болезни более трети года; за это время больной проводит 67 бессонных ночей. По мнению японских исследователей, суицидальные мысли «посещают» каждого пятого больного тяжелым АД. Сравнительные исследования показали, что при АД качество жизни страдает в большей степени, чем при крапивнице, бронхиальной астме, псориазе, угрях и даже сахарном диабете [3].

Механизм развития симптомов АД сегодня описывается как наличие предрасполагающих генетических факторов, дефекта барьерной функции кожи и особенностей иммунитета, с одной стороны, и воздействие при этом триггеров окружающей среды, инфекционных агентов, аллергенов и механизмов сопутствующих заболеваний, с другой. Ведущей особенностью кожного иммуновоспалительного ответа при АД является активация Т-лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов, кератиноцитов, тучных клеток и эозинофилов под воздействием разнообразных, часто неспецифических триггеров, инфекций и аллергенов. У больных АД гистопатологические изменения обнаруживаются и вне очагов воспаления даже при отсутствии видимых клинических признаков поражения (субклиническое воспаление). При патоморфологическом исследовании в непораженной коже выявляют отдельные периваскулярные Т-клеточные инфильтраты, которые отсутствуют в здоровой коже.

Развитие обострения АД тесно связано с продукцией Th2-цитокинов, в первую очередь ИЛ-4 и ИЛ-13, уровни которых в крови и коже таких больных значительно выше, чем у здоровых людей. В результате во многих случаях это приводит к повышенному синтезу IgE-антител и усиливает экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках. Эти цитокины являются ведущими в развитии начальной фазы воспаления при АД, в то время как ИЛ-5, вызывающий созревание эозинофилов и определяющий их выживание, доминирует в хронической фазе АД, которая сопровождается продукцией Th1-цитокинов — ИЛ-12 и ИЛ-18, а также других цитокинов, таких как ИЛ-11 и TGF1b, которые экспрессируются преимущественно при хронических формах заболевания.

Давно известно, что примерно у 80% взрослых больных АД выявляется повышенный уровень сывороточных IgE-антител (IgE-зависимый АД, или экзогенный) с развитием сенсibilизации к пищевым и аэроаллергенам, часто с проявлениями аллергического ринита и астмы (коморбидные заболевания). Однако у остальных 20% взрослых больных АД уровни IgE в сыворотке остаются в пределах нормы (IgE-независимый АД, или эндогенный) [4].

Генетический дефект барьерной функции кожи у больных АД клинически проявляется сухостью и шелушением даже в непораженных участках с повышенной потерей воды через эпидермис. Керамиды являются основными молекулами, задерживающими жидкость во внеклеточном пространстве эпидермиса, а барьерная функция этих сложных структур обеспечивается связанным с ними белковым матриксом. В пораженной и непораженной коже больных АД обнаруживается снижение количества керамидов. Все это в большой степени способствует более легкому проникновению в кожу белковых и небелковых антигенных триггеров (микробов, грибов, вирусов и пр.), которые и провоцируют иммунное воспаление.

Течение болезни

Классическое течение АД хорошо известно. Дебют заболевания чаще всего имеет место на первом году жизни (младенческая фаза), часто на практике он именуется устаревшими терминами «экссудативный диатез» или «детская экзема». В большинстве случаев клинические симптомы в этой фазе связаны с пищевой аллергией или плохой переносимостью компонентов пищи. Важную роль при этом играет внутриутробная сенсibilизация плода к пищевым аллергенам (молоку, яйцам и мясу, рыбе, злакам, фруктам, ягодам, орехам). Развитию дерматоза у детей грудного возраста нередко способствуют ранний прикорм или искусственное вскармливание.

В младенческой фазе АД высыпания чаще локализуются на лице, голених, предплечьях, в тяжелых случаях процесс может быть диффузным. Типичные очаги представлены эритемой, отеком, кожа становится напряженной, шелушащейся, формируется экзематизация. Высыпания сопровождаются сильным зудом, появлением расчесов, что часто приводит к нарушению сна. В одних случаях эрозии быстро подсыхают и покрываются корочками, в других сливаются в обширные участки сплошного мокнутия с последующим образованием множественных корок. Процесс может распространиться на волосистую часть головы, туловище и конечности.

Течение хроническое, с улучшениями обычно в летнее время, которые сменяются обострениями к осенне-зимнему сезону.

С возрастом проявления заболевания в большинстве случаев стихают, и к 3–5 годам большинство детей выздоравливает (абортное течение). Однако примерно у трети больных заболевание позже продолжается в виде детской фазы или проявляется вновь спустя более или менее продолжительный период ремиссии (классическое течение). При переходе детской фазы АД во взрослую экссудативный характер воспаления сменяется сухостью, инфильтрацией, лихенизацией. Кожа больного приобретает желтовато-серый оттенок, волосы становятся тонкими и тусклыми. В эпидермисе значительно снижается количество жирных кислот. Уменьшается потоотделение. Основными морфологическими элементами сыпи становятся эпидермо-дермальные папулы, склонные к слиянию с образованием очагов лихенизации. Все это по-прежнему сопровождается практически постоянным зудом.

При АД взрослых в процесс могут вовлекаться любые участки кожного покрова — от ограниченного поражения до множественных очагов лихенификации преимущественно в местах сгибов (локтевые, подколенные, шея, кисти). В очагах отмечаются гиперпигментация, сухость и уплотнение кожи, кожный рисунок становится более выраженным. Поверхность пораженных участков шелушится, покрыта эскориациями, серозными корочками и трещинами.

В целом проявления АД характеризуются выраженной индивидуальной гетерогенностью в виде нескольких известных клинических разновидностей (фенотипов), таких как эритематозная, эритематозно-сквамозная, эритематозная с лихенификацией, лихенифицированная, пруригинозная, нумулярная. Но при всей клинической гетерогенности объективная симптоматика на коже всегда сопровождается зудом, нередко мучительным, без которого, по сути, и не может существовать диагноз АД. Именно зуд в первую очередь является причиной резкого снижения качества жизни больного АД, часто приводя к депрессии, а в тяжелых случаях — к суицидальным идеям [5].

Изучению качества жизни больных АД и их родственников посвящено множество исследований, в том числе отечественных [6]. Результаты этих работ с убедительностью демонстрируют сильное «повреждающее» воздействие симптомов АД в первую очередь по причине зудящего характера дерматоза на психическое состояние больного и все аспекты его жизни. Это приводит, в свою очередь, к ухудшению приверженности пациента к лечению вообще и к применению наружных средств в частности. При хорошей приверженности к лечению повышается эффективность терапии, улучшается качество жизни, что еще сильнее мотивирует больного к выполнению врачебных назначений и, соответственно, способствует дальнейшему улучшению качества его жизни. В этих процессах немаловажная поддерживающая роль принадлежит родственникам больного АД [7].

Первой линией терапии обострений большинства иммуноопосредованных воспалительных дерматозов, включая АД, являются глюкокортикостероиды (ГКС). Сильное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие наружных ГКС обуславливает клиническую эффективность данного класса лекарственных

средств у большинства дерматологических пациентов. В то же время хорошо изучены побочные эффекты наружной стероидной терапии, особенно при длительном ее применении, среди которых важное место занимает развитие атрофии кожи. В частности, было продемонстрировано, что даже краткий курс сильных наружных ГКС у больных АД приводит к выраженным нарушениям эпидермального барьера [8]. В связи с этим интерес представляют клинические исследования, в которых было продемонстрировано, что такролимус, будучи ингибитором кальцийневриновой фосфатазы, по клинической эффективности сопоставим с сильными ГКС и превосходит их слабой и умеренной активностью [9], при этом, в отличие от стероидов, оказывая положительный эффект на параметры эпидермального барьера [10].

Лечение атопического дерматита

Обычная концепция длительного лечения АД базируется на ежедневном применении увлажняющих средств, содержащих или не содержащих антибактериальные компоненты, и патогенетической противовоспалительной терапии, состоящей из наружных ГКС или наружных ингибиторов кальцийневрина, применяемых при обострениях. Этот «реактивный» терапевтический подход широко распространен и представлен в клинических рекомендациях, включая российские, для наружной терапии больных АД.

В начале этого века в клинических исследованиях стал разрабатываться «проактивный» подход с интенсивным наружным противовоспалительными воздействиями кортикостероидами и ингибиторами кальцийневрина, до почти полного регресса высыпаний с последующим длительным низкодозовым интермиттирующим применением этих препаратов. Клиническая эффективность такой проактивной терапии базируется на концепции наличия субклинического воспаления. Гистологически было доказано, что кожа больного АД вне очагов поражения обладает признаками слабого воспаления в виде едва выраженного воспалительного инфильтрата, отека эндотелиальных клеток и утолщения зоны базальной мембраны. Таким образом, существуют эти и другие убедительные доказательства, что непораженная на вид кожа при АД вовсе не является «здоровой» и характеризуется клинически значимым дефектом барьерной функции и субклинической воспалительной активностью. В последующем были проведены многочисленные клинические исследования с проактивным (от 1 до 3 раз в неделю) применением ингибиторов кальциневрина, демонстрирующих профилактический эффект и снижение частоты обострений у взрослых больных АД. Одновременно проактивная терапия значительно улучшала качество жизни пациентов с легкой, средней и тяжелой симптоматикой АД и давала возможность использовать менее активные препараты у тяжелых больных по сравнению с реактивным лечением [11].

К настоящему времени проведено множество исследований по эффективности проактивной терапии при АД. Так, при решении задачи оценки сравнительной эффективности наружного флутиказона и мази Протопик® при АД детей было установлено, что в течение первых 4 недель терапии в острой фазе заболевания и последующих 4 недель поддерживающего применения препаратов редукция индекса SCORAD в острой фазе

составила 69,3% для группы флутиказона и 64,2% — для группы такролимуса. Однако в дальнейшем после поддерживающей терапии показатель SCORAD вырос в среднем на 0,81 балла в группе флутиказона и уменьшился на 0,99 балла в группе такролимуса. Авторы заключают, что оба препарата одинаково эффективны при АД детей, однако такролимус быстрее приводит к уменьшению распространенности высыпаний [12].

В другом исследовании сравнивали эффект 12-недельного проактивного применения мази такролимус 0,1% и крема, содержащего мометазон фуруат, на количество различных липидов кожного барьера у больных АД. Было установлено, что средний индекс SCORAD значительно редуцировал в обеих группах, однако нормализация уровня межклеточных липидов была более выраженной в группе такролимуса, что указывает на его превосходство в восстановлении кожного барьера при терапии больных АД [13].

При поддерживающем лечении больных АД в межрецидивный период 0,1% мазь такролимуса продемонстрировала эффективность по схеме применения ее 2 раза/нед (проактивная терапия) после успешного инциального курса по схеме купирования обострения 2 раза/день (реактивная терапия) [14]. Многоцентровые рандомизированные клинические исследования показали [15], что в группе поддерживающей терапии при наблюдении за больными на протяжении года обострения развивались в 2 раза реже, чем в контроле, а среднее время до наступления очередного обострения составило 142 дня (в контроле — 15 дней). Кроме того, как оказалось, поддерживающая ремиссию терапия мазью такролимус 2 раза/нед экономически более выгодна, чем лечение обострений, требующее применения большего количества препарата [16]. Таким образом, становится очевидным, что интермиттирующая поддерживающая терапия 0,1% мазью такролимуса позволяет предупредить или сократить число рецидивов среднетяжелого и тяжелого АД как у взрослых больных, так и у детей и улучшить качество жизни пациентов при меньшем общем объеме мази [17].

Известно, что любая терапия, в том числе и с применением наружных ингибиторов кальциневрина, может иметь разный исход у разных больных. В одном из последних исследований авторы попытались распределить больных по ожидаемому ответу на проактивную терапию такролимусом при среднетяжелом АД. Наблюдали за 31 больным АД, которые получали вначале наружные кортикостероиды до достижения ремиссии, затем — мазь такролимус 0,1% на протяжении 4 недель, после чего в течение 12 недель проводили терапию такролимусом по 2 раза/нед. Результаты лечения сопоставили с данными клинико-лабораторного контроля. Оказалось, что больных можно разделить на три группы по типу клинического ответа: 1) неотчетки на ингибиторы кальциневрина вообще; 2) неотчетки и 3) отчетки на проактивную терапию. Основным выводом сводится к тому, что эффективность проактивной терапии ниже у больных с низким сывороточным уровнем IgE, а такая терапия должна назначаться при адекватной ремиссии после наружных кортикостероидов.

По подсчетам специалистов сегодня в мире уже более 20 млн больных АД применяют мазь такролимус (0,03% концентрации для детей с 2 лет и взрослых и 0,1% концентрации — только для взрослых). Даже

при долгосрочном в течение нескольких лет наружном применении такролимус демонстрирует отличный профиль безопасности, высокую эффективность у больных АД без развития атрофии кожи и других побочных эффектов, обычно свойственных стероидам [18]. Системная абсорбция такролимуса крайне низкая по причине большого размера молекулы вещества, что не позволяет препарату проникать глубоко через эпидермис. По мере угасания воспаления и восстановления кожного барьера эффект такролимуса становится все более поверхностным.

На XIII Санкт-Петербургских дерматологических чтениях [19] в рамках медицинского форума было высказано мнение, что проведенные исследования Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии с участием взрослых и детей с АД подтвердили эффективность проактивной терапии, которая открывает новые возможности не только для эффективного лечения обострений, но и для поддержания ремиссии у пациентов с АД. Для поддержания длительной клинической ремиссии эффективной и безопасной является мазь такролимус — у детей 0,03% и у взрослых 0,1%.

Наконец была осуществлена продолжительная проспективная оценка риска развития злокачественных заболеваний в рамках изучения безопасности мази такролимус у детей больных АД. На протяжении 10 лет авторы наблюдали за детьми, получавшими такролимус по поводу АД, как минимум, более 6 недель непрерывно. Никаких данных о повышении риска развития рака получено не было [18].

Ретроспективное исследование мази такролимуса

Пользуясь возможностями стационарного лечения взрослых больных АД в Клинике кожных болезней Сеченовского университета нами было проведено ретроспективное исследование с целью клинической оценки эффективности мази такролимус 0,1% (Протопик®) в группе из 40 больных в возрасте от 19 до 45 лет с АД средней и тяжелой степени, которые применяли ее как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими средствами по показаниям согласно клиническим рекомендациям. Диагноз АД у больных полностью соответствовал критериям Ханифина и Райка с учетом выраженности кожных симптомов. Кожный процесс был представлен как распространенными формами, так и ограниченными очагами поражения. Исходную степень тяжести клинических проявлений и динамику кожного процесса в ходе лечения оценивали с применением дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), индекса SCORAD и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Исходные средние показатели индексов до начала терапии составили: ДИШС — $18,7 \pm 2,2$ балла; SCORAD — $32,3 \pm 4,5$; ДИКЖ — $20,4 \pm 3,5$ балла. В соответствии с критериями подбора больных эти показатели отражали среднетяжелую степень клинических проявлений АД.

Мазь Протопик® 0,1% наносили на очаги поражения, преимущественно расположенные на лице, шее, коже кистей, предплечий, локтевых сгибов, легким втиранием в количестве около 0,5 г мази на участок кожи размером примерно с ладонь 2 раза/день (при быстром регрессе — 1 раз/день) до регресса симптомов АД с последующим продолжением поддерживающего смазы-

вания 2 раза/нед. Продолжительность наблюдения составила 3–4 недели нахождения больных в стационаре.

В ходе проводимой терапии у большинства больных уже к концу 1-й недели отмечалась заметная положительная динамика: сначала регрессировала эритема и уменьшался зуд (в среднем на 40–60% от исходного уровня уже через 4–6 дней терапии), затем постепенно уменьшалась инфильтрация. При значительном угасании симптоматики (в среднем через 10–12 дней) больные переходили на двукратное применение мази в неделю.

В итоге у большинства больных (85%) к концу основного курса лечения наступило значительное улучшение, вплоть до клинической ремиссии. У остальных больных констатируется улучшение разной степени выраженности. Динамика средних показателей основных дерматологических индексов к концу лечения представлена в табл. 1. Особенно значительным было изменение показателя ДИШС, редукция которого от исходного уровня достигла 83,3%. Индексы SCORAD и ДИКЖ регрессировали соответственно на 76 и 70%.

Переносимость мази Протопик® у большинства больных была очень хорошей и хорошей. У 15 (38,5%) наблюдаемых больных в первые дни нанесения мази возникали ощущения жжения, покалывания или усиливался зуд в местах применения препарата, которые в последующие 2–4 дня стихали. В итоге ни в одном случае нежелательные эффекты не стали причиной отмены мази Протопик®. Многие больные отмечали высокую экономичность применения мази, небольшое количество которой легко распределялось по необходимой области.

Спустя 2–3 месяца после терапии был проведен дистанционный опрос анализируемых больных АД с применением специально разработанной анкеты-опросника, рассылаемой через whatsapp-мессенджер. Цель опросника — оценить отношение больных к проактивному применению мази протопик 0,1%. Больше половины больных (13 из 20 ответивших) позитивно оценили препарат и продолжали периодически при-

Таблица 1. Динамика показателей дерматологических индексов до и после терапии
Table 1. Dynamics of indicators of dermatological indices before and after therapy

Индекс	До лечения	Через 3–4 недели терапии
SCORAD	32,3 ± 4,5	7,4 ± 3,2*
ДИШС	18,7 ± 2,2	3,0 ± 1,1*
ДИКЖ	20,4 ± 3,5	5,6 ± 2,7*

Примечание. * — $p < 0,01$; SCORAD — Scoring of Atopic Dermatitis (шкала оценки степени тяжести атопического дерматита); ДИШС — дерматологический индекс шкалы симптомов (Dermatology Signs Scale Index, DSSI); ДИКЖ — дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI).

Note. * — $p < 0,01$; SCORAD — Scoring of Atopic Dermatitis; ДИШС — Dermatology Signs Scale Index (DSSI); ДИКЖ — Dermatology Life Quality Index (DLQI).

менять мазь (1–2 раза/нед) на основные места локализации высыпаний, находясь весь период в частичной или полной ремиссии.

Закключение

Краткий анализ представленных литературных данных, а также собственные клинические наблюдения позволяют заключить, что мазь 0,1% такролимуса (Протопик®) как в виде монотерапии, так и в составе стандартной системной терапии, примененная в том числе в проактивном режиме у взрослых больных средним и тяжелым АД, обнаруживает выраженную клиническую эффективность, хорошую переносимость, стабильность терапевтического результата и значительно улучшает качество жизни пациентов. Проактивное применение мази Протопик® не только не уступает стандартной терапии (в том числе с применением кортикостероидов), но и характеризуется высокой комплаентностью, обеспечивающей хорошую приверженность больных к применению мази такролимуса, что позволяет удлинить межрецидивный период болезни. ■

Литература/References

1. Kowalska-Oleđzka E, Czarneckab M, Baranb A. Comparison of treatment standards in Atopic Dermatitis management across selected geographies prior to emerging targeted therapies onset. J Drug Ass. 2019;8(1):122–125. doi: 10.1080/21556660.2019.1619569

2. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2006;118(1): 226–232. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.031

3. Beattie P, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. Br J Dermatol. 2006;155(1): 145–151. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07185.x

4. Kasai H, Kawasaki H, Fukushima-Nomura A, Yasuda-Sekiguchi F, Amagai M, Ebihara T, et al. Stratification of atopic dermatitis patients by patterns of response to proactive therapy with topical tacrolimus: low serum IgE levels and inadequately controlled disease activity at the start of treatment predict its failure. Ann Med. 2021;53(1):2205–2214. doi: 10.1080/07853890.2021.2004319

5. Kimata H. Prevalence of Suicidal Ideation in Patients with Atopic Dermatitis. Suicide Life Threat Behav. 2006;36(1):120–124. doi: 10.1521/suli.2006.36.1.120

6. Кочергин Н.Г., Григорян Н.С., Лыткина Е.А. Атопический дерматит, качество жизни и приверженность к лечению. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010;13(6):13–16. [Kochergin NG, Grigoryan NS, Lytkina EA. Atopicheskiy dermatit, kachestvo zhizni i priverzhennost' k lecheniyu. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2010;13(6):13–16. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv37060

7. Basra M, Edmunds O, Salek M, Finlay AY. Measurement of family impact of skin disease: further validation of the Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI). J Eur Acad Dermatol Venerol. 2008;22(7): 813–821. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02593.x

8. Kao JS, Fluhr JW, Man MQ, Fowler AJ, Hachem JP, Crumrine D, et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. J Invest Dermatol. 2003;120(3):456–464. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12053.x

9. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Pediatr Drugs*. 2013;15(4):303–310. doi: 10.1007/s40272-013-0013-9
10. Петрунин Д.Д. Медикаментозная терапия с точки зрения влияния на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):59–76. [Petrinin DD. Pharmacotherapy: Its impact on morphofunctional characteristics of the epidermal barrier. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(1):59–76. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-1-59-76
11. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis — an emerging concept. *Allergy* 2009;64(2):276–278. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01803.x
12. Mudaliyar VR, Pathak A, Dixit A, Kumar SS. An open-label prospective study to compare the efficacy and safety of topical fluticasone versus tacrolimus in the proactive treatment of atopic dermatitis. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(4):e2020094. doi: 10.5826/dpc.1004a94
13. Dähnhardt D, Bastian M, Dähnhardt-Pfeiffer S, Buchner M, Fölster-Holst R. Comparing the effects of proactive treatment with tacrolimus ointment and mometasone furoate on the epidermal barrier structure and ceramide levels of patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Treat*. 2021;32(7):721–729. doi: 10.1080/09546634.2019.1708240
14. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy*. 2008;63(7):742–750. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01683.x
15. Iannone M, Tonini G, Janowska A, Dini V, Romanelli M, et al. Definition of treatment goals in terms of clinician-reported disease severity and patient-reported outcomes in moderate-to-severe adult atopic dermatitis: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(8):1295–1301. doi: 10.1080/03007995.2021.1933929
16. Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis — an update on safety issues. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(3):167–172. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07791.x
17. Vinodhini R, Mudaliyar, Dixit A, Kumar SS. An Open-Label Prospective Study to Compare the Efficacy and Safety of Topical Fluticasone Versus Tacrolimus in the Proactive Treatment of Atopic Dermatitis. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(4):e2020094. doi: 10.5826/dpc.1004a94
18. Schmitt J, Langan SM, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1389–1398. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.011
19. Рациональный подход к наружной терапии атопического дерматита. Особенности лечения на разных стадиях. Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. 2019;2:38–44.

Информация об авторе

Кочергин Николай Георгиевич — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, 4, стр. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7136-4053>; eLibrary SPIN: 1403-3031; e-mail: nkocha@yandex.ru

Information about the author

Nikolay G. Kochergin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 4 bldg. 1 B. Pigovskaya street, 119435 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7136-4053>; eLibrary SPIN: 1403-3031; e-mail: nkocha@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 22.10.2023
Принята к публикации: 21.09.2024
Опубликована онлайн: XX.10.2024

Submitted: 22.10.2023
Accepted: 21.09.2024
Published online: XX.10.2024