

В.Р. Воронина, канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ: СТРАТЕГИИ ДОЛГОСРОЧНОЙ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: атопический дерматит, наружная терапия, долгосрочная терапия, пимекролимус
Keywords: atopic dermatitis, topical treatment, long term treatment, pimecrolimus

Резюме. Атопический дерматит – хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом и высоко распространенное у детей. Дисфункция эпидермального барьера и особенности иммунного ответа диктуют необходимость проведения поддерживающей терапии. Современные подходы включают использование реактивной и проактивной схемы наружной противовоспалительной терапии. Продемонстрированы эффективность и благоприятный профиль безопасности крема с содержанием 1% пимекролимуса при длительной терапии атопического дерматита у детей.

Summary. Atopic dermatitis is a chronic, pruritic, inflammatory skin disease that occurs most frequently in children. Epidermal barrier dysfunction and features of the immune response lead to the long term therapy necessity. Current approaches include the use of reactive and proactive topical anti-inflammatory therapy regimens. Efficacy and safety of 1% pimecrolimus creme in long-term therapy of children with atopic dermatitis are presented.

Для цитирования: Воронина В.Р. Атопический дерматит: стратегии долгосрочной наружной терапии // Практика педиатра. 2022. № 1. С. 8–12.

For citation: Voronina V.R. Atopic dermatitis: strategies for long-term outdoor therapy. Pediatrician's Practice. 2022;(1):8–12. (In Russ.)

Атопический дерматит (АтД; также используют-ся термины: атопическая экзема, экзема, эндо-генная экзема, нейродермит) – это мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1–3].

Заболевание характеризуется высокой частотой распространения как у детей, так и у взрослых. АтД может затрагивать до 20% детей и 1–3% взрослых, являясь одним из самых распространенных заболеваний кожи [4]. Зуд, нарушение сна, пищевые ограничения и психосоциальные проблемы ведут к значительному снижению качества жизни. Частые рецидивы не только негативно сказываются на эмоциональном состоянии пациента, но и обуславливают тяжесть финансово-экономического бремени, ложащегося на семью пациента и систему здравоохранения.

Клинические проявления АтД вариabельны. Ключевые симптомы – зуд и сухость кожи. Характер высыпаний зависит от возраста, этнической принадлежности, тяжести заболевания. Острые проявления характеризуются розовыми папулами, везикулами, корками, экссудацией и интенсивным зудом. В подострой стадии кожа сухая, шелушится, сохраняются па-

пулы и расчесы. Хроническая стадия характеризуется формированием утолщения кожи и лихенификации, пигментации различных оттенков от серого, коричневого до лилового (свойственно некоторым этническим типам кожи). Проявления, свойственные разным стадиям, могут существовать одновременно, формируя вариabельную клиническую картину. Основные возрастные различия заключаются в локализации очагов поражения и соотношении экссудативных и лихеноидных компонентов высыпаний. В младенческом возрасте преобладают экссудативные реакции, их локализация – преимущественно лицо и разгибательные поверхности. Постепенно высыпания приобретают вид папул, эритемы, лихенизации, сосредоточенных около крупных складок кожи (локтевых сгибов, подколенных ямок, складок шеи).

С учетом вариabельности клинической картины для установления диагноза АтД используются диагностические критерии J.M. Hanifin и G. Rajka [5].

Ключевой аномалией в патофизиологии атопического дерматита является дисфункция эпидермального барьера, вызываемая множеством факторов, в том числе снижением выработки филаггрина, дисбалансом между протеазной и антипротеазной активностью рогового слоя, аномалиями плотных соединений, измененным составом и ламеллярной организацией эпидермальных липидов, микроб-

ной колонизацией, циклом зуд-расчесы и высвобождением провоспалительных цитокинов. Помимо генетически опосредованных нарушений эпидермального барьера, характерны иммунологическая дисфункция с формированием воспаления Th2-типа и повышение уровня иммуноглобулина E, нарушения микробиома, длительно сохраняющиеся даже на клинически здоровой коже вне периодов обострения и являющиеся основой для хронического или рецидивирующего течения заболевания [6].

В ряде исследований показано, что визуально нормальная, без признаков воспаления кожа пациентов с АтД не является нормальной с иммунобиологической точки зрения, характеризуется клинически не обнаруживаемым дефектом эпидермального барьера и воспалением.

Дефекты барьерной функции в непораженной коже менее выражены, чем в коже воспалительных очагов [7]. Нарушения более выражены ближе к воспалительным очагам и уменьшаются по мере удаления от них [8]. Анализ эпидермальных липидов, необходимых для полноценной барьерной функции кожи, показал более низкое содержание экстрагируемых длинноцепочечных жирных кислот не только в воспаленной коже, но и в коже без высыпаний [9].

Барьерная дисфункция ведет к увеличению проницаемости рогового слоя для аллергенов внутрь кожи и усилению потери воды.

Многочисленные исследования сцепления, полногеномные ассоциативные исследования выявили локусы, связанные с аномалиями кожного барьера, в частности комплекс эпидермальной дифференцировки на хромосоме 1q21, который включает FLG, и новые локусы, включая гены-кандидаты, участвующие в регуляции врожденного иммунитета и функции Т-клеток. Однако на эти локусы генетической предрасположенности приходится менее 20% в общей наследуемости атопического дерматита, большая часть остается пока неясной [6]. Положительный семейный анамнез атопических заболеваний имеют приблизительно 70% пациентов с АтД [6].

Обнаружено несколько мутаций, которые ведут к потере функции гена филаггрина, обуславливают дефект эпидермального барьера и тесно связаны с АтД [10, 11]. Мутации гена филаггрина объясняют известную клиническую ассоциацию вульгарного ихтиоза и АтД. Вызванный мутацией гена филаггрина дефект эпидермального барьера не исчезнет даже при адекватном лечении экземы, в отличие от дефекта, вызванного влиянием воспалительных цитокинов на синтез филаггрина [12].

Отсюда следует вывод о важности длительного использования увлажняющих и смягчающих средств не только в период обострения, но и в период ремиссии АтД.

При проведении гистологических исследований в клинически неизменной коже пациентов с АтД присутствуют признаки легкого заболевания с воспалительным инфильтратом слабой степени, отеком эндотелиальных клеток и утолщением зоны базальной мембраны [13].

В иммуногистохимических исследованиях продемонстрировано, что эпидермальные клетки Лангерганса представляют IgE через высокоаффинный IgE-рецептор как в воспаленной, так и в неповрежденной коже при АтД. В нормальной коже у людей без АтД этого не наблюдается [14].

Количественная проточная цитометрия показала, что клетки Лангерганса в неизменной коже лиц с АтД экспрессируют значительно больше высокоаффинных IgE-рецепторов на клеточной поверхности, чем в коже здорового человека [15].

С учетом хронического рецидивирующего течения, выявленных особенностей состояния кожи вне обострения лечение должно включать не только купирование обострений, но и стратегии, направленные на продление интервалов между обострениями. Современная концепция долгосрочного лечения АтД основана на избегании специфических и неспецифических триггеров, ежедневном применении смягчающих средств с антибактериальными ингредиентами или без них в сочетании с симптоматической противовоспалительной терапией, включающей топические глюкокортикостероиды (ТГКС) или/и топические ингибиторы кальциневрина (ТИК). В тяжелых и рефрактерных к лечению случаях необходимо использование системной иммуносупрессивной терапии. Аджьювантная терапия может включать лечение ультрафиолетом, в основном применимы узкополосная фототерапия (311 нм) и широкополосная UVA1-терапия [2, 3, 16].

Долгое время предлагался так называемый реактивный подход к использованию противовоспалительных средств (по мере возникновения необходимости) [17, 18]. Реактивный подход к лечению хорошо зарекомендовал себя, широко признан и является правовой основой для всех лицензированных ТГКС и ТИК. Однако нередко возникает ситуация слишком быстрого возникновения рецидива после отмены противовоспалительной терапии, и реактивная схема ведет к практически непрерывному использованию противовоспалительных лекарственных средств и повышенному риску возникновения осложнений.

В 2009 г. Wollenberg и Bieber была предложена концепция и термин «**проактивная терапия**» [16]. Схема «проактивного» лечения включает интенсивную местную противовоспалительную терапию до тех пор, пока все поражения не исчезнут, с последующим длительным прерывистым применением низких доз противовоспалительных препаратов на бывшие по-

раженные участки в сочетании с ежедневным нанесением смягчающих средств на всю поверхность кожи.

При выборе лечебной тактики необходимо учитывать вариабельность симптоматики и тяжести течения заболевания.

В терапии легких и среднетяжелых форм одним из препаратов выбора является топический **пимекролимус**, зарегистрированный на территории Российской Федерации под торговым наименованием «Элидел®». Препарат разрешен в Российской Федерации для использования с 3-месячного возраста.

Пимекролимус является производным макролактама аскомицина, относится к группе ТИК. Внедрение ТИК (к ним относятся пимеролимус и такролимус) около 20 лет назад стало созданием первого (после топических кортикостероидов) нового класса препаратов для лечения АтД. ТИК обеспечивают целевое противовоспалительное действие без местных (атрофия кожи, телеангиэктазии, стрии, гипер- и гипопигментация) и системных (подавление функции гипоталамуса, гипофиза и надпочечников, редко – развитие синдрома Кушинга) побочных эффектов, наблюдаемых при применении местных кортикостероидов [19]. Кроме того, ТГКС необходимо с осторожностью использовать на чувствительных участках кожи, таких как лицо, веки, сгибы, складки и область половых органов, где абсорбция препарата через кожу, особенно у детей, намного выше. Использование ТИК на участки кожи с высоким риском побочных эффектов кортикостероидов является эффективной и безопасной альтернативой.

Противовоспалительный и иммуносупрессивный механизм действия ТИК обусловлен ингибированием активности кальциневрина посредством связывания активного вещества с белком рецептора макрофилина 12 (FKBP-12). Это приводит к подавлению кальциневринзависимой активации и пролиферации Т-клеток, снижению синтеза и высвобождения ими провоспалительных цитокинов IL-2, -3, -4, -5, фактора некроза опухоли α , интерферона γ , а также к уменьшению высвобождения из тучных клеток и нейтрофилов других медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе АтД [20].

Эффективность и безопасность использования препарата, оценка влияния пимекролимуса на развивающуюся иммунную систему исследована в пятилетнем многоцентровом открытом исследовании РЕТИТЕ, опубликованном в 2015 г. [21]. В исследование вошло 2417 детей с легким или средней тяжести АтД. Пациенты включались в исследование в возрасте от 3 до 12 мес, чтобы эффект лечения можно было оценивать на протяжении всего периода младшего возраста. Пациентов рандомизировали в группы, одна из которых получала

пимекролимус ($n = 1205$; при обострении – краткосрочное применение ТГКС), а вторая ($n = 1213$) ТГКС низкой (например, 1%-ный гидрокортизон) или умеренной активности (например, 0,1%-ный крем или мазь гидрокортизона бутирата). Выбор ТГКС производился на усмотрение врача-исследователя, препарат использовался в соответствии с зарегистрированной инструкцией. Исследуемый препарат начинали применять сразу после рандомизации и продолжали до полного исчезновения проявлений АтД или в течение всего допустимого срока применения, указанного в инструкции к конкретному препарату ТГКС. Применение как пимекролимуса, так и ТГКС возобновляли при появлении первых признаков и симптомов обострения АтД. К 3-й неделе успешность лечения констатировали более чем у 50% пациентов обеих групп. В обеих группах после 5 лет лечение оценивалось как успешное более чем у 85% пациентов, а лечение проявлений АтД на лице было успешным у 95% испытуемых. В группе пимекролимуса потребность в стероидах была существенно ниже, чем в группе ТГКС (7 дней применения против 178 дней в группе ТГКС).

В обеих группах были сходные по характеру и частоте нежелательные явления. В группе пимекролимуса наиболее часто возникала местная реакция на нанесение препарата, в группе ТГКС – телеангиэктазии. В сравнении с ТГКС в группе пимекролимуса не выявлено случаев атрофии кожи, более того, было показано уменьшение степени атрофии кожи, вызванной ТГКС, у 46,5% пациентов [22]. Однако в группе пимекролимуса наблюдалось некоторое увеличение частоты вторичного инфицирования, в том числе импетиго, а также небольшое увеличение частоты инфекций верхних дыхательных путей, таких как назофарингит, бронхит. Связь общих инфекций с использованием топического пимекролимуса требует дальнейшего изучения, поскольку препарат практически не поступает в системный кровоток.

С целью оценки влияния лечения АтД на созревание иммунной системы детей в первые 5–6 лет жизни проводилось иммунологическое обследование, включавшее определение титров антител к стандартным вакцинным антигенам, оценку гуморального и клеточного иммунного ответа и функциональные тесты для оценки Т-клеточного иммунитета. В обеих группах выявлено сходное повышение уровня иммуноглобулинов и снижение содержания циркулирующих Т- и В-лимфоцитов, соответствующие динамике созревания иммунной системы у здоровых детей. Титры антител к стандартным вакцинным антигенам в обеих группах находились в пределах нормальных значений, подтвердили наличие нормального иммунного ответа на стандартные вакцинные антигены у большинства пациентов. В обеих группах был сходный ответ на вакцинацию.

Применение пимекролимуса у детей в течение 2 лет не привело к значительному увеличению частоты системных инфекций и не нарушало иммунный ответ на вакцинацию [21].

В 2006 г. Food and Drug Administration на основании механизма действия препаратов группы ТИК и редких сообщений об онкологических заболеваниях у пациентов, получавших ТИК, сделала предупреждение о возможном повышении риска лимфом и немеланомного рака кожи. Необходимо отметить, что АтД сам по себе является фактором риска возникновения лимфом, причем риск коррелирует с тяжестью течения АтД. Систематический обзор и метаанализ 2015 г. показал, что длительное воспаление кожи при АтД повышает риск возникновения лимфомы, тогда как использование ТИК или ТГКС не является существенным фактором [23].

Начатое в 2004 г. и продолжающееся постмаркетинговое когортное исследование PEER на основании данных, полученных за 2004–2014 гг., показало небольшое повышение риска развития лимфомы и лейкоза, не являющееся статистически значимым [24].

Проведенный в 2021 г. метаанализ восьми когортных исследований с участием более 400 тыс. участников, получавших лечение, и более 1,7 млн человек в контрольной группе, а также трех исследований типа случай-контроль с участием почти 4 тыс. пациентов и 14 тыс. человек в контрольной группе не выявил связи между применением местных ингибиторов кальциневрина и частотой рака в целом. Однако риск лимфомы был выше среди пациентов, получавших ТИК [25]. По мнению Vakirlis и соавт., исследование имеет ряд недостатков, его результаты следует интерпретировать с осторожностью [26].

Риск кератиноцитарных карцином, связанных с местным применением ингибиторов кальциневрина, оценивался в когортном исследовании 2020 г., в котором приняли участие более 93 тыс. пациентов. Участники исследования получали ТИК (n = 7033) или ТГКС (n = 73674). Многофакторный анализ не показал повышенного риска плоскоклеточного или базальноклеточного рака у пациентов, подвергшихся местному воздействию ТИК [27].

Накопленные клинические данные об использовании ТИК не указывают на повышенный риск развития лимфом и других типов злокачественных новообразований или фотоканцерогенности. УФ-защита рекомендуется из теоретических соображений безопасности [28].

Производителем зарегистрирована схема реактивного применения 1%-ного крема пимекролимуса. Применение следует начинать при первых признаках обострения 2 раза в день и использовать до разрешения клинических симптомов. Использование крема пимекролимуса при первых признаках обострения

можно сочетать с использованием ТГКС при недостаточной эффективности только ТИК. Комбинация ТИК и ТГКС позволяет уменьшить количество обострений и объем используемых кортикостероидов.

Опубликованные данные свидетельствуют об эффективности использования 1%-ного крема пимекролимуса также и в проактивной схеме лечения [29]. Клинические рекомендации РОДВК 2021 года [2] поддерживают применение крема пимекролимуса как для кратковременного, так и длительного лечения АтД легкой и средней степени тяжести у взрослых, подростков и детей с 3 мес, длительное применение по интермиттирующей схеме (1 раз в неделю или реже).

Длительное применение 1%-ного крема пимекролимуса даже на кожу чувствительных зон, такие как лицо и складки, не приводит к атрофии кожи [19]. По некоторым данным, пимекролимус способствует восстановлению эпидермального барьера, что особенно важно при лечении больных АтД [30, 31]. Данное действие пимекролимуса реализуется за счет восстановления липидного биполярного слоя кожи и положительного влияния на экспрессию генов структурных белков кожи филагтрина и лорикрина, тогда как ТГКС, напротив, приводят к значительному снижению экспрессии инволюкрина и небольших пролин-богатых белков, связывающихся с церамидами [31, 32].

АтД – хроническое заболевание, встречающееся у детей с высокой частотой. Особенности патогенеза (генетически обусловленные особенности эпидермального барьера, сдвиги иммунологической реактивности, микробиома) нередко ведут к хроническому или рецидивирующему течению, значительному снижению качества жизни и потребности в длительной противовоспалительной терапии. Для длительного использования при легких и среднетяжелых формах препаратом выбора может являться крем с содержанием пимекролимуса, обладающий высокой эффективностью, стероидсберегающим эффектом и благоприятным профилем безопасности, в том числе при использовании на чувствительные к кортикостероидам зоны. ■

Литература

1. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force / S.G.O. Johansson [et al.] // *Allergy*. 2001. Vol. 56. P. 813–824. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x.
2. Атопический дерматит. Клинические рекомендации МЗ РФ. М., 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2.
3. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I / J. Ring [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012. Vol. 26, No. 8. P. 1045–1060. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x.
4. Atopic Dermatitis. The Epidemiology, Causes and Prevention of Atopic Eczema / Ed. by H.C. Williams. Cambridge : Cambridge University Press, 2000.

5. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // *Acta Dermato-Venereologica* (Stockh). 1980. Suppl 59. P. 44–47.
6. Weston W.L., Howe W. Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. URL: uptodate.com
7. Proksch Ю., Folster-Holst Рю, Jensen ЮМ. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema // *Journal of Dermatological Science*. 2006. Vol. 43. P. 159–169. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2006.06.003.
8. Instrumental assessment of atopic eczema: validation of transepidermal water loss, stratum corneum hydration, erythema, scaling, and edema / E.A. Holm [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006. Vol. 55, No. 5. P. 772–780. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.03.036.52481.
9. Macheleidt O., Kaiser H.W., Sandhoff K. Deficiency of epidermal protein-bound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis // *Journal of Investigative Dermatology*. 2002. Vol. 119, No. 1. P. 166–173. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.01833.x.
10. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / C.N. Palmer [et al.] // *Nature Genetics*. 2006. Vol. 38. P. 441–446. DOI: 10.1038/ng1767.
11. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations / S. Weidinger [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006. Vol. 118. P. 214–221.
12. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression / M.D. Howell [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007. Vol. 120. P. 150–155. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.04.031.
13. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema / M.C. Mihm, N.A. Soter, H.F. Dvorak, K.F. Austen // *Journal of Investigative Dermatology*. 1976. Vol. 67. P. 305–312.
14. Surface expression of Fc epsilon RI on Langerhans' cells of clinically uninvolved skin is associated with disease activity in atopic dermatitis, allergic asthma, and rhinitis / A.E. Semper [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003. Vol. 112. P. 411–419.
15. Wollenberg A., Wen S., Bieber T. Phenotyping of epidermal dendritic cells – clinical applications of a flow cytometric micromethod // *Cytometry*. 1999. Vol. 37. P. 147–155.
16. Wollenberg A., Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. // *Allergy*. 2009. Vol. 64. P. 276–278. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01803.x.
17. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis / U. Darsow [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005. Vol. 19. P. 286–295.
18. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report / C.A. Akdis [et al.] // *Allergy*. 2006. Vol. 61. P. 969–987.
19. Simpson E.L. Atopic dermatitis: a review of topical treatment options // *Current Medical Research and Opinion*. 2010. Vol. 26, No. 3. P. 633–640. DOI: 10.1185/03007990903512156.
20. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use / K. Gutfreund, W. Bienias, A. Szweczyk, A. Kaszuba // *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2013. Vol. 30, No. 3. P. 165–169. DOI: 10.5114/pdia.2013.35619.
21. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial / B. Sigurgeirsson [et al.] // *Pediatrics*. 2015. Vol. 135, No. 4. P. 597–606. DOI: 10.1542/peds.2014-1990.
22. A randomized controlled trial of pimecrolimus cream 1% in adolescents and adults with head and neck atopic dermatitis and intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids / D.F. Murrell [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2007. Vol. 157, No. 5. P. 954–959. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08192.x.
23. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis / L. Legendre [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015. Vol. 72, No. 6. P. 992–1002. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.02.1116.
24. Association Between Malignancy and Topical Use of Pimecrolimus / D.J. Margolis [et al.] // *JAMA Dermatology*. 2015. Vol. 151, No. 6. P. 594–599. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.4305.
25. Association between topical calcineurin inhibitor use and risk of cancer, including lymphoma, keratinocyte carcinoma, and melanoma: a systematic review and meta-analysis / M. Lam, J.W. Zhu, M. Tadrous, A.M. Drucker // *JAMA Dermatology*. 2021. Vol. 157, No. 5. P. 549–558. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.0345.
26. Vakirlis E., Tsentemidou A., Gregoriou S. Re-evaluating limitations in atopic dermatitis meta-analysis is important in interpreting its results : limitations of atopic dermatitis meta-analysis // *Dermatology and Therapy (Heidelb)*. 2022. Vol. 12, No. 1. P. 1–3. DOI: 10.1007/s13555-021-00636-3.
27. Association between topical calcineurin inhibitor use and keratinocyte carcinoma risk among adults with atopic dermatitis / M.M. Asgari [et al.] // *JAMA Dermatology*. 2020. Vol. 156, No. 10. P. 1066–1073. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.2240.
28. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children / A. Wollenberg [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020. Vol. 34, No. 12. P. 2717–2744. DOI: 10.1111/jdv.16892.
29. Обоснование применения крема пимекролимус 1% для проактивной терапии атопического дерматита у детей / Н.Н. Мурашкин [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. 2021. Т. 20, № 5. С. 376–382. ВШШЖ 10.15690/vsp.v20i5.2310.
30. The effect of pimecrolimus on expression of genes associated with skin barrier dysfunction in atopic dermatitis skin lesions / A. Grzanka [et al.] // *Experimental Dermatology*. 2012. Vol. 21. P. 184–188. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01417.x51.
31. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis / J.M. Jensen [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009. Vol. 123, No. 5. P. 1124–1133. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.03.03252.
32. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm / T. Luger [et al.] // *European Journal of Dermatology*. 2013. Vol. 23, No. 6. P. 758–766. DOI: 10.1684/ejd.2013.2169.