

DOI: 10.15690/vsp.v18i4.2046

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Р.В. Епишев¹, Д.В. Фёдоров¹, А.И. Материкин¹, Э.Т. Амбарчян¹, Л.А. Опрятин¹, А.А. Савёлова¹, Р.А. Иванов¹, В. Ахмад⁴¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация⁴ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Кабардино-Балкарская Республика, Российская Федерация

Синдром чувствительной кожи при atopическом дерматите у детей: особенности патогенеза и терапевтической тактики

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 12.08.2019 г., принята к печати: 26.08.2019 г.

Атопический дерматит (АтД) является распространенным кожным заболеванием и оказывает серьезное влияние на качество жизни пациентов и их семей. В последние годы все чаще используется термин «чувствительная кожа», подразумевающий под собой независимый синдром с субъективными ощущениями (жжение, зуд, покалывание и др.), а также утолщением и сухостью кожи в ответ на факторы окружающей среды (биотические, абиотические и антропогенные), которые не вызывают таких симптомов среди здоровых людей. В статье описан патогенез АтД с ассоциированным ему синдромом чувствительной кожи, а также алгоритм их лечения. Проанализированы параметры эффективности и безопасности 1% крема пимекролимус у детей, в том числе при нанесении на участки чувствительной кожи.

Ключевые слова: атопический дерматит, синдром чувствительной кожи, TRPV1, пимекролимус, дети.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Фёдоров Д.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Опрятин Л.А., Савёлова А.А., Иванов Р.А., Ахмад В. Синдром чувствительной кожи при atopическом дерматите у детей: особенности патогенеза и терапевтической тактики. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (4): 285–293. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2046)

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является глобальной проблемой общественного здравоохранения. В последние десятилетия в экономически развитых странах

с высоким уровнем здравоохранения распространенность АтД выросла в 2–3 раза: заболевание диагностируют у 15–20% детей и 1–3% взрослых [1–3]. Многие авторы связывают рост распространенности и бремени

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Roman V. Epishev¹, Dmitri V. Fedorov¹, Alexander I. Materikin¹, Eduard T. Ambarchyan¹, Leonid A. Opryatin¹, Alena A. Savelova¹, Roman A. Ivanov¹, Wasel Ahmad⁴¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation⁴ Berbekova Kabardino-Balkarian State University, Republic of Kabardino-Balkaria, Russian Federation

Sensitive Skin Syndrome in Children with Atopic Dermatitis: Pathogenesis and Management Features

The atopic dermatitis (AD) is common skin disease and has significant impact on patients and their families quality of life. In recent years the term "sensitive skin" has been used more frequently. It is separate syndrome with subjective perception (such as burning, itching, tingling, etc.) along with thickening and dryness of the skin in response to environmental factors (biotic, abiotic and anthropogenic) which normally do not cause such symptoms. This syndrome is often associated with AD. The AD and sensitive skin syndrome pathogenesis and their management are presented in the article. Efficiency and safety parameters of pimecrolimus 1% cream in children (including its application on sensitive skin areas) are analysed.

Key words: atopic dermatitis, sensitive skin syndrome, TRPV1, pimecrolimus, children.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Epishev Roman V., Fedorov Dmitri V., Materikin Alexander I., Ambarchyan Eduard T., Opryatin Leonid A., Savelova Alena A., Ivanov Roman A., Ahmad Wasel. Sensitive Skin Syndrome in Children with Atopic Dermatitis: Pathogenesis and Management Features. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (4): 285–293. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2046)

аллергических заболеваний, в том числе и АтД, с изменениями в образе жизни и окружающей среде [4–6], которые наряду с быстрой урбанизацией способствуют изменению подверженности человека различным инфекциям и уменьшению взаимодействия с микроорганизмами [1, 3, 4]. Кроме того, изменение питания [6] и широкое использование антибиотиков [6] также оказали отрицательное воздействие на содержание и разнообразие микробиома человека. Перечисленные факторы оказывают влияние и на иммунную систему, что, вероятно, определяет высокий популяционный риск возникновения аллергических заболеваний в настоящее время [6]. Ранее широко распространенная «гигиеническая» гипотеза, также объясняющая эти ассоциации, отходит на второй план из-за неправильной ее интерпретации в обществе. Ее заменила гипотеза «старых друзей» Грэма Рука, в соответствии с которой даны более рациональные объяснения связей между воздействием микроорганизмов и воспалительными расстройствами, определена важность взаимодействия иммунной системы человека с окружающим его микробным сообществом, сохранения нормальной микробиоты кожи человека [7].

АтД оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и членов их семей, сопровождаясь нарушениями в различных сферах деятельности — от социальной до профессиональной — и увеличением затрат, связанных непосредственно с болезнью или опосредованных ею [8]. Все это вместе с постоянным ежедневным зудом, другими клиническими проявлениями и осложнениями заболевания, на фоне которых отмечаются нарушения сна и развиваются депрессивные состояния, ведет к прогрессирующему со временем снижению качества жизни и дезадаптации.

СИНДРОМ ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Атопический дерматит

Патогенез. АтД имеет многофакторный патогенез, включающий взаимодействия между факторами окружающей среды, генетической предрасположенностью, дефектами врожденного и адаптивного иммунитета и дисфункцией эпидермального барьера [5, 9].

Факторы окружающей среды. Факторы окружающей среды можно определить как биотические, абиотические и антропогенные. К биотическим факторам относят компоненты живой природы, взаимодействующие с организмом: бактерии, грибы, растения, животные и др. Абиотическими факторами являются элементы неживой природы (температура окружающей среды, атмосферное давление, осадки, влажность, ветер, солнечный свет и другие виды излучений). Последние — антропогенные — это факторы среды обитания людей. Совокупность указанных факторов неблагоприятным образом может влиять на здоровье человека. Вместе с тем следует учитывать, что увеличение количества воздействующих факторов окружающей среды усиливает их пагубное влияние, но некоторые факторы среды могут также и ослаблять действие других факторов.

Факторы окружающей среды могут играть значительную роль в разрушении кожного барьера. Так, например, длительное нахождение в условиях низкой влажности окружающей среды может сопровождаться ускорением трансэпидермальной потери воды при АтД, образова-

нием дефектов эпидермального барьера и, как следствие, образованием избыточного количества провоспалительных цитокинов [10] и нарушением выработки глюкокортикоидов. Последние ингибируют синтез керамидов, холестерина и свободных жирных кислот, обычно присутствующих в здоровой коже. Это приводит к разрушению гидрофобного барьера, что усиливает потерю воды из кожи, ухудшая течение АтД и других воспалительных заболеваний кожи [11]. В частности, показана связь жесткой воды (входящих в ее состав карбоната кальция и хлора) с высоким риском развития АтД [12]. В других исследованиях показано отрицательное влияние (увеличение трансэпидермальной потери воды) на течение АтД обычных промышленных загрязнителей воздуха — формальдегида, окиси углерода, двуокиси азота, бензола, толуола и других летучих органических веществ, присутствующих в воздухе крупных городов [13]. Исследования показали связь между выраженностью АтД и близостью места жительства больных по отношению к крупным магистралям [14, 15]. В настоящее время более 3700 соединений определены как возможные контактные аллергены в окружающей среде [16]. Считается, что действие таких соединений реализуется посредством иммунных механизмов. В частности, установлено, что бензол и его метаболиты отрицательно влияют на иммунологический каскад: увеличивая количество IL4-продуцирующих CD3+ Т-лимфоцитов, тем самым обеспечивают развитие аллергического ответа 2-го типа, приводящего к усилению симптомов АтД [17]. Такие металлы, как никель, кобальт и хром, считаются широко распространенными источниками реакций гиперчувствительности, которые могут имитировать симптомы АтД [18]. Кроме того, необходимо учитывать роль факторов окружающей среды в возникновении атопического дерматита и воздействие химических веществ, таких как формальдегид, содержащийся в воздухе, агрессивные моющие средства, ароматизаторы и консерванты. Использование агрессивных щелочных моющих средств в продуктах для ухода за кожей может также неблагоприятно влиять на pH кожи, вызывая изменения активности ферментов и воспаление. Загрязнение окружающей среды может спровоцировать ответную реакцию с вовлечением как врожденных, так и адаптивных иммунных механизмов [13].

Генетические механизмы. Генетические мутации гена филаггрина приводят к тяжелому течению АтД из-за потенциального увеличения трансэпидермальной потери воды, изменения pH и дегидратации [11]. В связи с АтД также были выявлены изменения генов *FLG*, *SPINK5*, *CARD4*, *CD14*, *TLR2*, которые ассоциированы с изменениями барьерной функции кожи и высоким риском возникновения АтД [19]. В настоящее время опубликован ряд исследований генов, кодирующих дефензины — эндогенные антимикробные пептиды, связанные с патогенезом аллергических заболеваний человека [11, 20, 21].

Иммунные механизмы. Дисбаланс Th1/Th2-цитоклинов (Т-helper, Th), наблюдаемый при АтД, может индуцировать изменения в клеточно-опосредованных иммунных реакциях и стимулировать IgE-опосредованную гиперчувствительность [11]. Вместе с тем известно, что у некоторых больных АтД уровень IgE оказывается нормальным [11]. В этих случаях выделяют не опосредованный IgE вариант течения заболевания [11].

Дефекты эпидермального барьера ассоциированы с увеличением вероятности проникновения аллергенов,

повышения чувствительности к ним с активацией гиперреактивности к триггерам окружающей среды и стимуляции выработки IgE-антител [20]. Процесс сенсибилизации инициируется, когда антигенпрезентирующие клетки, такие как клетки Лангерганса, обрабатывают антиген и представляют его фрагменты лимфоцитам, стимулируя тем самым инфильтрацию Th-лимфоцитов в кожу и поляризуя дифференцировку наивных Th0-лимфоцитов преимущественно в направлении Th2-подтипа [11]. Th2-лимфоциты секретируют провоспалительные цитокины, включая интерлейкины (interleukin, IL) 3, 4, 5 и 13, и стимулируют гуморальные иммунные ответы, определяющие клиническую картину острой фазы АтД [11]. Последующая хроническая фаза характеризуется сдвигом дифференцировки Th-лимфоцитов в сторону подтипа Th1 [11], что, в свою очередь, приводит к секреции другого набора провоспалительных цитокинов, включая интерферон γ , IL11, IL12 и IL18, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) и трансформирующий ростовой фактор β [11], а также к активации клеточных иммунных реакций [11]. Важную роль в распознавании и формировании воспалительного ответа различных клеток, в том числе и кератиноцитов, на микробные антигены играют толл-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLR) [11]. Рецепторы этого класса относятся к сигнальным патоген-распознающим мембранным молекулам и являются основными рецепторами, участвующими в развитии врожденного иммунного ответа [11]. Другими факторами, обеспечивающими формирование врожденного иммунного ответа и антибактериальной защиты кожи и слизистых оболочек, являются эндогенные антимикробные пептиды — бета-дефензины [11].

Дисфункция эпидермального барьера. Воспаленная, поврежденная (экскориированная) кожа больше подвержена колонизации микроорганизмами, в частности золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*), которые являются источником антигенов, стимулирующих процесс сенсибилизации [21]. Ряд врожденных иммунных дефектов кожи обуславливает высокий уровень колонизации больных АтД *S. aureus* [22]. Кроме того, показана связь *S. aureus*, продуцирующего экзотоксины, с развитием обострения заболевания [22]. Адгезины — рецепторы к ламинину и фибронектину эпидермиса и дермы — содержатся в клеточных стенках стафилококка [22]. Кроме того, адгезия *S. aureus* к корнеоцитам приводит к образованию на поверхности кожного покрова бактериальной биопленки, которая усиливает адгезию стафилококка [22].

S. aureus способен вырабатывать не только адгезины, но и антифагоцитарные факторы и экзотоксины [23]. Наиболее важную роль в формировании воспалительной реакции отводят стафилококковым энтеротоксинам А и В, которые могут выступать в качестве индукторов развития воспалительной реакции с активацией иммунных клеток кожи (лимфоцитов, дендритных клеток), секретирующих в ответ ряд провоспалительных цитокинов [23]. Особого внимания заслуживает тот факт, что стафилококковые энтеротоксины вносят вклад в формирование резистентности больных к терапии топическими глюкокортикостероидами через воздействие на Т-клетки [23]. Также энтеротоксины *S. aureus* могут выступать в качестве аллергенов, проникающих через эпидермальный барьер и активирующих базофилы, вследствие чего происходят экспрессия

гистамина и дегрануляция тучных клеток, что способствует возникновению зуда и воспаления, усиливает тенденцию к хронизации кожного патологического процесса [24].

Синдром чувствительной кожи

В последние годы в медицинской литературе все чаще используется термин «чувствительная кожа», под которым подразумевают состояние, характеризующееся ощущением жжения, зуда, покалывания, утолщением и сухостью кожи в ответ на стимулы, которые обычно не вызывают таких ощущений [25]. Чувствительная кожа — это независимый синдром, хотя он может быть связан с АтД [26]. Синдром чувствительной кожи может проявляться в двух формах — объективной, при которой наблюдается клиническая симптоматика с наличием заболевания кожи, и субъективной, когда проявления синдрома возникают при отсутствии кожного патологического процесса [26]. Ассоциация АтД и синдрома чувствительной кожи — не редкость, данное сочетание относится к объективной форме синдрома. В этом случае основное заболевание (АтД) изменяет нормальную барьерную функцию кожи, поддерживает активный воспалительный процесс, что приводит к вышеперечисленным симптомам и сопровождается клиническими признаками основного заболевания (эритема, ксероз, экзематозные изменения) [25].

Факторы, вызывающие неприятные ощущения при повышенной чувствительности кожи, могут быть физическими (ультрафиолетовое излучение, высокая или низкая температура воздуха, ветер), химическими (косметика, мыло, вода и загрязнители), иногда психологическими (стресс) или гормональными (менструальный цикл). Синдром чувствительной кожи, вероятно все же, связан с увеличением проницаемости рогового слоя эпидермиса. Последняя способствует проникновению аллергенов окружающей среды в дерму с последующим выбросом провоспалительных цитокинов, увеличению трансэпидермальной потери воды, снижению уровня церамидов [25, 26]. Также имеются сведения о дисфункции внутриэпидермальных нервных волокон, которые ответственны за появление чувства боли, температуры и зуда [25, 26]. Эта нейрональная гипотеза была подтверждена недавними исследованиями, в которых было показано, что симптомы при синдроме чувствительной кожи могут напоминать нейропатию [27].

Участие кератиноцитов в патогенезе АтД до сих пор рассматривалось в фокусе их роли в формировании эпидермального барьера. Вместе с тем известно, что кератиноциты экспрессируют сенсорные рецепторы, присутствующие на сенсорных нейронах: в частности, это TRP-рецепторы (англ. transient receptor potential), включая ванилоидный рецептор 1 (TRPV1, Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 1) и 4 (TRPV4, Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 4) [27]. TRPV1 — один из главных преобразователей тепловой боли, который также участвует в трансдукции зуда [27]. TRPV4 реагирует на умеренные тепловые стимулы ($\geq 27^\circ\text{C}$) и снижение pH и может выступать в роли механосенсора [27]. Хотя TRPV1 и TRPV4 экспрессируются как сенсорными нейронами, так и кератиноцитами, было продемонстрировано, что специфической и селективной активации TRPV1 на кератиноцитах достаточно, чтобы вызвать боль [27]. Аналогичным образом целенаправленная активация экспрессируемого кератиноцитами TRPV4 вызывает зуд

и возникающее в результате поведение — расчесывание кожи [27]. TRPV1 играет важную роль в развитии симптомов чувствительной кожи и действует в качестве посредника нейрогенного воспаления [27]. TRPV1 активируют химические вещества, тепло, холод, механические изменения в липидном слое, капсаицин [27]. TRPV1 действует как клеточный сенсор, играющий важную роль в формировании боли и воспаления. У пациентов с чувствительной кожей увеличение нейросенсорного импульса интерпретируется как неприятные ощущения [27].

Кератиноциты экспрессируют также и рецепторы нейротрансмиттеров, субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) [27]. Эти нейротрансмиттеры вызывают вазодилатацию и дегрануляцию тучных клеток, которые также воздействуют на сенсорное восприятие через рецепторы эндотелина A и B (ETA и ETB) [25].

Лечение пациентов с атопическим дерматитом и синдромом чувствительной кожи

Представляем алгоритм лечения пациентов с АтД и синдромом чувствительной кожи, который был сформирован на основе обзора опубликованных международных руководств (рис.) [9, 28, 29]. Согласно этим рекомендациям, перед началом наружной противовоспалительной терапии рекомендуется очистить кожу от вторичных элементов (корки и/или чешуйки). Кроме того, необходимо, чтобы все пациенты применяли эмоленты так часто, как им это потребуется. В случае присоединения вторичной инфекции необходимо лечение местными антисептиками/антибактериальными средствами и/или системными антибиотиками/противовирусными препаратами в зависимости от тяжести и распространения патологического процесса.

Представленный алгоритм подходит для лечения пациентов детского возраста, подростков и взрослых. Мазь

такролимус 0,1% подходит для лечения взрослых пациентов с АтД, а мазь такролимус 0,03% — для детей [9]. Пимекролимус 1% применяется в обеих возрастных группах [9]. Также показано, что при АтД от легкой до умеренной степени тяжести лучше всего применять пимекролимус 1%, а такролимус — в случаях болезни от средней до тяжелой степени тяжести [2]. Следует отметить, что в чувствительных зонах больные лучше воспринимают лекарственные средства в форме крема, чем мази [30]. Если воспаление не контролируется топическими ингибиторами кальциневрина (ТИК), то может быть рекомендовано кратковременное лечение топическими глюкокортикостероидами (ТГКС) [9].

Если у пациента наблюдается обострение АтД легкой или средней степени тяжести, то на чувствительные области кожи (лицо, веки, сгибательные поверхности, области половых органов) предлагается применять ТИК, в частности 1% крем пимекролимус, 2 раза/сут до исчезновения симптомов. Для других участков тела можно использовать как 1% крем пимекролимус, так и мазь такролимус 2 раза/сут, пока не исчезнут симптомы АтД. Однако, в некоторых случаях ТГКС 1–3-го класса активности (по европейской классификации) могут использоваться за несколько дней до применения ТИК, чтобы подавить активное воспаление [2]. У пациентов с тяжелым обострением заболевания следует использовать ТГКС 2–3-го класса активности (по европейской классификации) в течение нескольких дней, как правило, до 5–7 сут, для уменьшения активности воспаления. После клинического улучшения рекомендуется перейти на ТИК: пимекролимус для чувствительных участков кожи и пимекролимус/такролимус для других участков тела, до полного разрешения высыпаний [9]. Важно отметить, что даже при отсутствии клинических признаков

Рис. Алгоритм наружной терапии АтД (на основе [9])
Fig. The algorithm of external therapy of AD (based on [9])



Примечание. ТГКС — топические глюкокортикостероиды, ТИК — топические ингибиторы кальциневрина, АтД — атопический дерматит
Источник: Reda A.M. и соавт. 2019.

Note. ТГКС — topical glucocorticosteroids, ТИК — topical calcineurin inhibitor, АтД — atopic dermatitis.

Source: Reda A.M. et al., 2019.

и симптомов АтД необходимо продолжать применение ТИК, в том числе и на визуально непораженных участках кожи, 2–3 раза/нед, чтобы продлить период ремиссии и закрепить эффект предыдущего лечения ТГКС и ТИК. Кроме того, остается необходимость использования эмолентов даже в период ремиссии, а также их сочетанного применения с ТИК с целью усиления барьерного эффекта и поддержания гидратации кожного покрова [9].

ТГКС являются первой линией терапии АтД, однако их длительное неконтролируемое использование ограничено побочными действиями — как местными, так и системными, наличием феномена «рикошета» при резкой отмене [21]. ТГКС с осторожностью нужно применять на чувствительных участках кожи, таких как лицо, сгибы, складки, половые органы; использование у детей проводится под строгим контролем. В связи с побочными эффектами, недостаточным информированием и плохой осведомленностью у большинства пациентов отмечается страх применения ТГКС — кортикофобия [31, 32]. Кортикофобия распространена повсеместно и может повлиять на приверженность терапии, а значит, и на результаты лечения у пациентов с АтД. J. Thyssen и соавт. выяснили, что более 80% пациентов боятся применять ТГКС, а 36% признались, что не соблюдают режим лечения [16]. Таким образом, необходимо внедрение безопасной и не менее эффективной альтернативы ТГКС и создание нового терапевтического подхода для лечения обострений и поддерживающей терапии АтД. Этой альтернативой являются ТИК — крем пимекролимус 1% и мазь такролимус 0,03% и 0,1%. Ниже подробнее рассмотрены действие и влияние крема пимекролимус 1% на патогенетические механизмы АтД в сочетании с синдромом чувствительной кожи, дана оценка его безопасности и эффективности.

Пимекролимус в терапии детей с синдромом чувствительной кожи при атопическом дерматите

ТИК являются производными аскомицина макролактама, которые селективно ингибируют активацию Т-клеток, уменьшают высвобождение провоспалительных цитокинов, тем самым обладают противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. В основе механизма действия ТИК лежит ингибирование фосфатазной активности кальциневрина, который необходим для дефосфорилирования и последующей транслокации ядерного фактора активированных Т-клеток (nuclear factor of activated T-cells, NFAT) [30–32]. NFAT после транслокации в ядро связывается с ядерным фактором активированных нуклеарных Т-клеток (NFATn) и инициирует транскрипцию генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов (IL 2, 4, 5 и 10, фактора некроза опухоли α , интерферона γ , GM-CSF) [30–32], многие из которых участвуют в патогенезе АтД.

Один из представителей препаратов группы ТИК — пимекролимус, химически модифицированный аскомицин, являющийся результатом жизнедеятельности группы бактерий *Streptomyces hygroscopicus*, применяется в форме 1% крема (Элидел, Meda Pharma GmbH&Co.KG, Германия). Пимекролимус обладает выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием благодаря блокировке активной кальцийзависимой фосфатазы кальциневрина, а также препятствует высвобождению и синтезу медиаторов воспаления из тучных

клеток [33]. В отличие от ТГКС и такролимуса, пимекролимус имеет клеточно-избирательный механизм действия, не вызывает апоптоз, не влияет на иммунную функцию, жизнеспособность клеток Лангерганса и не уменьшает количество Th-клеток в здоровой коже [6, 18, 19]. Пимекролимус является предпочтительным ТИК благодаря его составу, лекарственной форме, благоприятному профилю переносимости и хорошему тактильному восприятию пациентами [9].

Ощущение зуда присутствует при многих заболеваниях, в том числе при синдроме чувствительной кожи и АтД. Многие исследователи отмечают полное исчезновение зуда уже через день лечения пимекролимусом как у взрослых, так и у детей с АтД, а его эффективность в облегчении зуда, по мнению пациентов, сравнима с применением ТГКС [34, 35]. Это объясняется действием пимекролимуса на функцию нервных волокон посредством связывания с ванилоидными рецепторами (TRPV1), что приводит к деполаризации нервных волокон и высвобождению субстанции P и других нейропептидов с блокированием их повторного накопления. Кратковременная активация высвобождения нейропептидов и медиаторов воспаления объясняет начальные, быстро проходящие после нанесения препарата неприятные ощущения — чувство жжения, зуда (за счет капсаициноподобного ответа), ощущение тепла (за счет камфороподобного ответа) с последующим купированием зуда [22–24]. Тем самым, пимекролимус действует на патогенетические механизмы как АтД, так и синдрома чувствительной кожи. Ранее противозудное действие пимекролимуса связывали с непосредственным ингибированием секреции IL2, который также является мощным медиатором зуда [21].

Учитывая, что АтД сопровождается нарушением эпидермального барьера, необходимо использовать лекарственные препараты, которые восстанавливали бы барьерную функцию, не вызывали атрофию кожи, предотвращали проникновение аллергенов и других раздражающих кожу веществ. Длительное использование ТГКС, которые являются первой линией терапии АтД, может вызвать как атрофию кожи даже при кратковременном использовании (до 8 сут), главным образом в результате угнетения функции фибробластов и последующего снижения выработки коллагена, так и негативно влиять на эпидермальный барьер [25]. Напротив, пимекролимус обладает более избирательным механизмом действия и не вызывает атрофии кожи, поскольку он не оказывает влияния на фибробласты в клинически значимых концентрациях [23]. Пимекролимус также восстанавливает кожный барьер до значений нормальной здоровой кожи за счет восстановления регулярного липидного бислоя в отличие от ТГКС [26]. M. Talagas и соавт. показали, что после применения пимекролимуса наблюдается формирование нормальной непрерывной структуры внеклеточного липидного бислоя, тогда как после бетаметазона — усиление нарушений барьерных свойств кожи, разорванная структура липидного бислоя [27]. Именно поэтому ТИК лучше подходят для длительной терапии АтД, чем ТГКС [23, 27, 28]. Кроме того, в рандомизированном 4-недельном клиническом исследовании было показано, что как триамцинолона ацетонид, так и бетаметазон-17-валерат вызывали значительное уменьшение толщины кожи по сравнению с 1% кремом пимекролимус на 12,2 и 7,9% соответственно

Таблица 1. Профиль экспрессии структурных белков образцов кожи больных atopическим дерматитом после лечения 1% кремом пимекролимус и бетаметазон-17-валератом (адаптировано из [32])

Table 1. Structural proteins expression in skin specimens of patients with AD after treatment with pimecrolimus 1% cream and betamethasone 17-valerate cream (based on [32])

Показатели	Пимекролимус	Бетаметазон-17-валерат
Маркеры иммунных клеток и воспаления	↓	↓↓↓
Филаггрин и лорикрин	↑	↑
Инволюкрин и небольшие пролинбогатые белки (связывают церамиды)	±0	↓↓↓
Ферменты для синтеза липидов	±0	↓↓↓

Примечание. ↓ ↓ ↓ — значительное снижение, ↓ — незначительное снижение, ↑ — небольшое увеличение, ±0 — незначительные эффекты. Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2019.

Note. ↓ ↓ ↓ — significant decline; ↓ — slight decline; ↑ — slight increase; ±0 — slight effects. Source: Murashkin N.N. et al., 2019.

со значительными различиями, появляющимися только через 8 сут лечения [29]. В другом 6-недельном клиническом исследовании было показано, что пимекролимус может активировать процесс восстановления тканей и, тем самым, привести к регрессии признаков стероидной атрофии кожи почти у половины пациентов (у 46,5 против 17,6% в группе плацебо; $p = 0,002$) [30].

Некоторые данные позволяют предположить, что пимекролимус может восстанавливать эпидермальный барьер, воздействуя на экспрессию генов (*FLG*, *SPINK5*, *CARD4*, *CD14*, *TLR2*) [19], необходимых для нормального функционирования барьерной защиты кожного покрова, в отличие от ТГКС, которые экспрессию этих генов подавляют (табл. 1). Было также показано, что бетаметазон-17-валерат в отличие от пимекролимуса вызывает значительное снижение экспрессии инволюкрина и небольших пролинбогатых белков (которые связываются с церамидами) в коже больных АД [32]. R. Aschoff и соавт. в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании отметили, что лечение кремом пимекролимус 1% привело к быстрому и заметному клиническому улучшению АД, восстановлению пластинчатых тел и значительному снижению микроциркуляции и кровенаполнения, заметно улучшилась гидратация кожи, уменьшилась трансэпидермальная потеря воды, что указывает на восстановление кожного барьера [36].

Нарушение барьерной функции эпидермиса при АД приводит к нарушению его проницаемости, проникновению аллергенов и микробов, вызывающих нежелательные местные реакции (покраснение, зуд, болевые ощущения), и способствует проникновению различных веществ (аллергенов, токсинов, инфекционных агентов) через кожу в системный кровоток, вызывая тем самым различные аллергические реакции [8]. По сравнению с контролем (кожей здоровых людей), у пациентов с АД абсорбционная способность кожи увеличивается примерно в 2 раза, а применение ТГКС у пациентов с АД чаще приводит к системному всасыванию, нежели применение ТИК [8]. Возможно, это объясняется большими размерами молекулы ТИК (804–810 Да) по сравнению с ТГКС (362–466 Да), а также большей липофильностью ТИК [37]. Показано, что 1% крем пимекролимус характеризуется хорошим проникновением в поверхностные (пенетрация), но не в глубокие (пермеация) слои кожи, в отличие от ТГКС, пермеация которых выше в 70–100 раз [37, 38]. Судя по всему, пимекролимус не метаболизируется в коже. На это указывает отсутствие метаболитов пимекролимуса

как в коже лабораторных животных *in vivo*, так и в коже человека *in vitro*. Более того, небольшая фракция пимекролимуса, достигающая кровообращения, интенсивно метаболизируется в печени и выводится преимущественно через желчь в кал. Незначительное количество препарата выводится с мочой [37].

Как известно, больные, страдающие atopическим дерматитом, в отличие от здоровых людей в популяции более подвержены различным кожным инфекциям (бактериальным, грибковым и вирусным) [32]. Вследствие нарушения барьерной функции эпидермиса и снижения экспрессии антимикробных белков в острой фазе АД эпидермис с высокой скоростью колонизируется микроорганизмами, такими как *S. aureus* [32], которые являются наиболее распространенными бактериальными патогенами [32]. Недавние исследования показали, что во время обострения болезни наблюдается снижение разнообразия микробиома кожи, что в конечном итоге приводит к повышению уровня *S. aureus* [32]. Своевременное начало лечения, напротив, приводит к восстановлению разнообразия микробиома кожи [16, 32].

Суперинфекция у пациентов с АД, часто обусловленная *S. aureus*, активирует сигнальный путь TLR2. Было показано, что активация TLR индуцирует врожденный иммунный ответ в эпидермальных кератиноцитах и может быть мощным стимулом высвобождения цитокинов и антимикробных пептидов. Из последних в большем количестве продуцируются β-дефензины, тогда как экспрессия кателицидина менее выражена [16]. В кератиноцитах кателицидины и β-дефензины наиболее широко изучались как эффекторы врожденной иммунной защиты: они обладают антимикробной активностью широкого спектра действия и дополнительными иммуномодулирующими функциями [32]. У пациентов с АД наблюдается выраженный дефицит антимикробных пептидов, что в итоге и приводит к бактериальным и вирусным суперинфекциям [32].

J. Thyssen и соавт. показали, что низкие концентрации пимекролимуса усиливают экспрессию маркеров активации врожденного иммунного ответа кератиноцитами человека, в частности увеличивают экспрессию антимикробных пептидов (кателицидина, β-дефензинов) и мембранного гликозилфосфатидилинозитол-связанного белка (CD14), а лечение пимекролимусом приводило к подавлению кератиноцитами роста *S. aureus* и уменьшению индуцированной TLR2/6 экспрессии IL10 и 1β [16]. Кроме того, было показано, что пимекролимус ингибирует

Таблица 2. Инфицирование кожи у пациентов с АтД на фоне терапии пимекролимусом по сравнению с ожидаемыми показателями (адаптировано из [32, 40])

Table 2. Skin contamination in patients with AD on treatment with pimecrolimus as compared with expected indexes (based on [32, 40])

Кожная инфекция	Пимекролимус	Ожидаемая заболеваемость
Простой герпес, %	2,1	6–10
Контагиозный моллюск, %	1,2	4–13
Вирус папилломы человека, %	0,3	4–17

Примечание. Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2019.

Note. Source: Murashkin N.N. et al., 2019.

ядерную транслокацию NFAT и NF-κB в кератиноцитах. Эти наблюдения говорят о взаимодействии различных регуляторных систем, отвечающих за адаптивный и врожденный иммунный ответ, а также указывают на усиление врожденного иммунного ответа и подавление адаптивного [16].

Мощное противовоспалительное действие ТГКС может увеличивать восприимчивость к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям в результате нарушения функций дендритных клеток и заметного снижения экспрессии антимикробных пептидов [32]. В отличие от ТГКС, пимекролимус не влияет на функцию дендритных клеток [32]. Соответственно, применение пимекролимуса не связано с увеличением риска кожной инфекции. Результаты клинического исследования Т. Luger и соавт. показали, что вдвое меньше пациентов, которых лечили пимекролимусом в течение 12 мес, имели кожные инфекции по сравнению с пациентами, получавшими ТГКС (15,4 против 29,7%) [39]. Эти данные подтверждаются результатами исследования J. Lubbe и соавт., где у пациентов, получавших пимекролимус в течение 6 мес, был отмечен более низкий уровень кожных инфекций, чем можно было бы ожидать у пациентов с АтД (табл. 2) [32, 40].

Другим потенциальным преимуществом ТИК является их стероидсберегающий эффект. Клинические исследования [33, 39] и исследования в реальных условиях клинической практики [40, 41] кратковременного и длительного прерывистого применения пимекролимуса у детей и взрослых сообщают о снижении потребности в ТГКС. Этот эффект проиллюстрирован результатами исследования 713 детей с АтД, которые получали пимекролимус или плацебо при первых признаках или симптомах обострения АтД. За 12 мес 57% пациентов, получавших 1% крем пимекролимус, не нуждались в терапии ТГКС для контроля обострения заболевания по сравнению с 32% пациентов, получавших плацебо [32]. Исследование В. Sigurgeirsson и соавт. показало, что лечение с помощью 1% крема пимекролимус привело к сохранению эффекта терапии ТГКС: 36% детей не нуждались в использовании ТГКС в течение 5-летнего исследования. Пациенты, получавшие пимекролимус, применяли ТГКС в течение 7 сут по сравнению с пациентами из группы ТГКС, получавшими их в течение 178 сут. Снижение потребности в ТГКС крайне важно как для соблюдения режима лечения при кортикофобии, так и для уменьшения побочных эффектов от длительного их применения [33].

Наиболее удачным сочетанием для предупреждения/предотвращения обострения и поддерживающей терапии АтД является комплексный подход с применением эмолентов в качестве смягчающей терапии вместе с 1% кремом пимекролимус. Эмоленты корректируют субклиническую дисфункцию кожного барьера и предот-

вращают раннее воспаление у предрасположенных детей еще до развития АтД. Так, в работе S. Kempers и соавт. было показано, что смягчающая терапия с рождения способствовала снижению относительного риска развития АтД на 50% [30]. В свою очередь, 1% крем пимекролимус восстанавливает кожный барьер до состояния здоровой кожи [42], а также предупреждает синтез и высвобождение воспалительных цитокинов из Т-клеток и тучных клеток [43], которые способствуют развитию зуда, покраснения и отека, связанных с АтД, что делает данную комбинацию крайне эффективной.

Рассматривая эффективность и безопасность пимекролимуса, особое внимание следует уделить результатам 5-летнего рандомизированного открытого исследования В. Sigurgeirsson и соавт. [33]. В исследовании сравнивали результаты лечения пимекролимусом по сравнению с ТГКС в большой популяции детей ($n = 2418$) в возрасте от 3 до 12 мес с АтД от легкой до умеренной степени тяжести в течение первых 5–6 лет жизни. Было показано, что пимекролимус имеет аналогичную с ТГКС эффективность при применении в реальной клинической практике и быстрое начало действия, несмотря на бытующее мнение о его меньшей эффективности в сравнении с ТГКС и отсутствием его практического применения в качестве терапии первой линии. В течение этого наблюдения у 92% (в группе ТГКС) и 89% (в группе пимекролимуса) детей отмечались минимальные клинические проявления заболевания, что свидетельствует о неменьшей эффективности лечения пимекролимусом по сравнению с ТГКС. Установлено, что быстрое и длительное улучшение течения АтД уменьшает физическую и эмоциональную нагрузку. Эти данные подтверждают и расширяют результаты предыдущих исследований у детей младшего возраста, которые показали, что пимекролимус приводит к быстрому облегчению зуда, предотвращению прогрессирования и увеличению числа дней без болезни [33]. В этом же исследовании была показана безопасность использования в условиях реальной клинической практики пимекролимуса по сравнению с ТГКС. В целом тип и частота АтД, включая инфекции, были ожидаемыми для этой группы пациентов. Случаев Т-клеточной лимфомы или кожных злокачественных новообразований с пимекролимусом в ходе исследования зафиксировано не было, что согласуется с данными нескольких долгосрочных эпидемиологических исследований [21, 44]. Немаловажным аспектом безопасности является отсутствие системного иммуносупрессивного действия пимекролимуса. Иммунологические данные подтверждают, что лечение 1% кремом пимекролимус не вызывает увеличения частоты инфицирования у детей в течение первых двух лет, а развитие иммунного ответа (титр спе-

цифических антител к вакцинному антигену) после проведения вакцинации было нормальным. Эти результаты предоставляют важные данные, подтверждающие безопасность пимекролимуса у младенцев и детей младшего возраста с развивающейся иммунной системой [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АтД является распространенным кожным заболеванием и оказывает серьезное влияние на качество жизни пациентов и их семей. Алгоритм лечения, представленный в статье, предлагается использовать для пациентов с синдромом чувствительной кожи при АтД. Показано, что пимекролимус следует применять на участках чувствительной кожи при легком и среднетяжелом течении АтД. Эти рекомендации основаны на общей эффективности, предпочтениях пациентов и профиле безопасности пимекролимуса по сравнению с ТГКС. ТГКС не рекомендовано использовать для чувствительных областей кожи, поскольку они приводят к ухудшению состояния эпидермального барьера и вызывают атрофию кожи. В таких случаях показано применение пимекролимуса. Пимекролимус также показан для использования при среднетяжелом течении АтД у детей на любых участках кожного покрова, тогда как такролимус рекомендуется использовать как при тяжелом, так и среднетяжелом течении заболевания. ТГКС должны применяться коротким курсом на ограниченные участки кожи при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Наиболее удачным сочетанием для предупреждения обострения и дальнейшей поддерживающей терапии АтД является сочетанное применение эмолентов вместе с кремом пимекролимус.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Майлан Фарма».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Mylan Pharma LLC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультиро-

вание от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

А. И. Материкин, Р. В. Епишев — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma.

Э. Т. Амбарчян — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Jansen, Amryt Pharma.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma LLC companies.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma companies.

Eduard T. Ambarchyan — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н. Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р. В. Епишев

<http://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

Д. В. Фёдоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

А. И. Материкин

<http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Э. Т. Амбарчян

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Л. А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

А. А. Савёлова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

Р. А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

В. Ахмад

<https://orcid.org/0000-0002-4022-5592>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8–16. doi: 10.1159/000370220.
2. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
3. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol.* 2011;131(1):67–73. doi: 10.1038/jid.2010.251.
4. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy.* 1998;28 Suppl 5:52–66. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.028s5052.x.
5. Lee JH, Son SW, Cho SH. A comprehensive review of the treatment of atopic eczema. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(3):181–190. doi: 10.4168/aa.2016.8.3.181.
6. Bloomfield SF, Rook GA, Scott EA, et al. Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the

- human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Public Health.* 2016;136(4):213–224. doi: 10.1177/1757913916650225.
7. Rook GA, Martinelli R, Brunet LR. Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3(5):337–342. doi: 10.1097/00130832-200310000-00003.
8. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care.* 2017;23(8 Suppl):S115–S123.
9. Reda AM, Elgendi A, Ebraheem AI, et al. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(4):366–373. doi: 10.1080/09546634.2018.1524823.
10. Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(5):437–446. doi: 10.1097/ACI.0b013e32832e7d36.
11. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:21–37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_3.

12. Perkin MR, Craven J, Logan K, et al. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: a population-based cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):509–516. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.031.
13. Kim J, Han Y, Ahn JH, et al. Airborne formaldehyde causes skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2016;175(2):357–363. doi: 10.1111/bjd.14357.
14. Kim K. Influences of environmental chemicals on atopic dermatitis. *Toxicol Res.* 2015;31(2):89–96. doi: 10.5487/TR.2015.31.2.089.
15. Montnemery P, Nihlen U, Goran Lofdahl C, et al. Prevalence of self-reported eczema in relation to living environment, socio-economic status and respiratory symptoms assessed in a questionnaire study. *BMC Dermatol.* 2003;3:4. doi: 10.1186/1471-5945-3-4.
16. Thyssen JP, Linneberg A, Menne T, Johansen JD. The epidemiology of contact allergy in the general population — prevalence and main findings. *Contact Dermatitis.* 2007;57(5):287–299. doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01220.x.
17. Penard-Morand C, Raheison C, Charpin D, et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur Respir J.* 2010;36(1):33–40. doi: 10.1183/09031936.00116109.
18. Yoshihisa Y, Shimizu T. Metal allergy and systemic contact dermatitis: an overview. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:749561. doi: 10.1155/2012/749561.
19. Al-Shobaili HA, Ahmed AA, Alnomair N, et al. Molecular genetic of atopic dermatitis: an update. *Int J Health Sci (Qassim).* 2016;10(1):96–120.
20. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1483–1494. doi.org/10.1056/nejmra074081.
21. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs.* 2013;15(4):303–310. doi: 10.1007/s40272-013-0013-9.
22. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, et al. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol.* 2009;129(1):14–30. doi: 10.1038/jid.2008.259.
23. Breuer K, Wittmann M, Bosche B, et al. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to Staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy.* 2000;55(6):551–555. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00432.x.
24. Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):4–13; quiz 14-5. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.027.
25. Duarte I, Silveira JE, Hafner MF, et al. Sensitive skin: review of an ascending concept. *An Bras Dermatol.* 2017;92(4):521–525. doi: 10.1590/abd1806-4841.201756111.
26. Misery L, Stander S, Szepietowski JC, et al. Definition of sensitive skin: an expert position paper from the special interest group on sensitive skin of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(1):4–6. doi: 10.2340/00015555-2397.
27. Talagas M, Misery L. Role of keratinocytes in sensitive skin. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:108. doi: 10.3389/fmed.2019.00108.
28. 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(8):1045–1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x.
29. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
30. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:515–525. doi: 10.1016/j.jaad.2004.01.051.
31. Luger T, Boguniewicz M, Carr W, et al. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(4):306–315. doi: 10.1111/pai.12331.
32. Luger T, De Raeve L, Gelmetti C, et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol.* 2013;23(6):758–766. doi: 10.1684/ejd.2013.2169.
33. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics.* 2015;135(4):597–606. doi: 10.1542/peds.2014-1990.
34. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):850–878. doi: 10.1111/jdv.14888.
35. Fowler J, Johnson A, Chen M, Abrams K. Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1%. *Cutis.* 2007;79(1):65–72.
36. Aschoff R, Schmitt J, Knuschke P, et al. 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(10):832–836. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01335.x.
37. Gschwind HP, Waldmeier F, Zollinger M, et al. Pimecrolimus: skin disposition after topical administration in minipigs in vivo and in human skin in vitro. *Eur J Pharm Sci.* 2008;33(1):9–19. doi: 10.1016/j.ejps.2007.09.004.
38. 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(1):29–35. doi: 10.1016/j.ijpharm.2003.07.013.
39. Luger TA, Lahfa M, Folster-Holst R, et al. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(3):169–178. doi: 10.1080/09546630410033781.
40. Lubbe J, Friedlander SF, Cribier B, et al. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7(2):121–131. doi: 10.2165/00128071-200607020-00005.
41. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):e2. doi: 10.1542/peds.110.1.e2.
42. Valdman-Grinshpoun Y, Ben-Amitai D, Zvulunov A. Barrier-restoring therapies in atopic dermatitis: current approaches and future perspectives. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:923134. doi: 10.1155/2012/923134.
43. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17(5):493–503. doi: 10.1046/j.1468-3083.2003.00692.x.
44. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2007;127(4):808–816. doi: 10.1038/sj.jid.5700622.