

К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Ю.Г. Левина^{1, 2}, В.Г. Калугина^{1, 2}, А.А. Алексеева¹, Е.А. Вишнева^{1, 2}, К.С. Волков¹

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Роль ингибиторов кальциневрина в лечении атопического дерматита у детей

Контактная информация:

Эфендиева Камилла Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заместитель руководителя по международным связям и образовательной деятельности, ведущий научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: kamillaef@inbox.ru

Статья поступила: 25.10.2023, принята к печати: 18.12.2023

Атопический дерматит (АтД) является широко распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, оказывающим серьезное влияние на различные аспекты жизни пациента. В данной обзорной статье представлен современный взгляд на патофизиологию АтД, его взаимосвязь с другими сопутствующими заболеваниями, а также обсуждены практические аспекты применения наружной противовоспалительной терапии. Проведенный анализ клинических исследований демонстрирует важную роль ингибиторов кальциневрина в эффективном лечении АтД у детей, начиная с первых его проявлений в раннем возрасте.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, ингибиторы кальциневрина, пимекролимус

Для цитирования: Эфендиева К.Е., Намазова-Баранова Л.С., Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Волков К.С. Роль ингибиторов кальциневрина в лечении атопического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(6):513–520. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2666>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, часто встречающееся в семьях с атопическими болезнями [1, 2].

АтД — одно из наиболее распространенных заболеваний кожи — оказывает существенное психосоциальное воздействие на пациентов и их близких, а также вносит основной вклад в глобальное бремя кожных заболеваний [3].

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах мира,

весьма противоречивы: в одних демонстрируется тенденция к росту распространенности АтД в XXI в. [4–6], в то же время в ряде других исследований такой закономерности обнаружено не было [7, 8].

Распространенность АтД имеет возрастные и географические различия. Так, среди детей 6–7 лет показатель колеблется от 0,9% в Индии до 22,5% в Эквадоре, при этом отмечается тенденция к росту распространенности АтД в Азии и Латинской Америке. В возрастной группе 13–14 лет распространенность АтД варьирует от 0,2% в Китае до 24,6% в Колумбии [9–11]. Распространенность АтД среди детей в Европе и США составляет примерно 20%, а среди взрослых она колеблется от 7 до 14% [12–14].

Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Juliya G. Levina^{1, 2}, Vera G. Kalugina^{1, 2}, Anna A. Alekseeva¹, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Konstantin S. Volkov¹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Role of Calcineurin Inhibitors in the Management of Atopic Dermatitis in Children

Atopic dermatitis (AD) is a widespread chronic inflammatory skin disease that has a significant impact on various aspects of patient's life. This review presents modern view on AD pathophysiology, its correlation with other concomitant diseases, and covers practical aspects of external anti-inflammatory therapy implementation. The analysis of clinical studies has shown the significant role of calcineurin inhibitors in the effective treatment of AD in children from its first manifestations at early age.

Keywords: atopic dermatitis, children, calcineurin inhibitor, pimecrolimus

For citation: Efendieva Kamilla E., Namazova-Baranova Leyla S., Levina Juliya G., Kalugina Vera G., Alekseeva Anna A., Vishneva Elena A., Volkov Konstantin S. Role of Calcineurin Inhibitors in the Management of Atopic Dermatitis in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):513–520. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2666>

В систематическом обзоре, опубликованном в 2020 г. S. Bylund и соавт., проанализированы эпидемиологические исследования по распространенности АтД у детей и взрослых разных стран и континентов (более 7 тыс. статей с 1958 по 2018 г.) и показано, что распространенность симптомов АтД у детей колебалась от 1,7 до 32,8%, у взрослых — от 1,2 до 9,7%, а распространенность самой болезни (на основании диагноза АтД, установленного врачами) составила 22,6% у детей (9,6% новых случаев) и 17,1% у взрослых [4]. В Российской Федерации, согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2022 г. распространенность АтД составила 384,7 случая на 100 тыс. всего населения, а заболеваемость (диагноз установлен впервые в жизни) — 157,1 случая на 100 тыс. всего населения. При этом распространенность АтД среди детей в возрасте от 0 до 14 лет в 2022 г. составила 1436,3 случая на 100 тыс. детского населения, заболеваемость — 654,3 случая на 100 тыс. детского населения, а в возрасте от 15 до 17 лет распространенность АтД — 1052,1 случая на 100 тыс. соответствующего населения, заболеваемость — 347,8 случая на 100 тыс. соответствующего населения [15]. Данные официальной статистики в России не коррелируют с мировыми показателями. Однако по результатам стандартизированного эпидемиологического исследования ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood — Международное исследование астмы и аллергии у детей), распространенность симптомов АтД в различных регионах Российской Федерации составила от 6,2 до 15,5%, [16, 17]. При проведении эпидемиологических исследований используются различные дизайны, диагностические критерии (например, данные анкетирования, а не установленный врачом диагноз), отсутствует стандартизация диагностики АтД, что затрудняет получение, обобщение и сравнение данных по истинной распространенности болезни.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Дебаты вокруг патофизиологии АтД продолжаются. Однако в настоящее время считается, что ключевыми факторами в основе патогенеза АтД являются дисфункция эпидермального барьера и нарушение регуляции иммунной системы на фоне генетической предрасположенности и воздействия окружающей среды [18, 19].

Роль генетической предрасположенности была выявлена достаточно давно при обнаружении более высокой распространенности АтД у детей, чьи родители имели в анамнезе atopические заболевания, и подтверждается современными данными [20, 21]. Проведенные генетические исследования показали, что АтД развивается у 82% детей, если оба родителя страдают аллергией, преимущественно на первом году жизни ребенка; у 59% — если только один из родителей имеет АтД, а другой имеет аллергическую патологию дыхательных путей, у 56% — если только один родитель страдает аллергией, у 42% — если родственники первой линии имеют симптомы АтД [22].

Еще одним важным компонентом патогенеза болезни является нарушение барьерной функции кожи у пациентов с АтД, обусловленное изменениями в белке филаггине. Филаггрин — основной белок, участвующий в дифференцировке клеток эпидермиса и осуществлении его барьерной функции. При распаде филаггрина в роговом слое эпидермиса образуются аминокислоты (компоненты натурального увлажняющего фактора), препятствующие трансэпидермальной потере воды. Вследствие мутаций с потерей функции гена филаггрина (*FLG*) (null-мутации) нарушается синтез этого эпидермального белка, что при-

водит к дефекту барьерной функции кожи и увеличивает риск развития АтД [23]. Примерно 10% лиц европейского происхождения являются носителями единственной мутации гена *FLG* и имеют повышенный риск развития АтД [23], при этом примерно 30% пациентов с АтД являются носителями мутации гена *FLG* [24], в то время как более чем у 50% носителей мутации гена *FLG* АтД не развивается, что демонстрирует достаточно сложную природу заболевания [23].

Кроме того, мутации в генах, кодирующих синтез других эпидермальных белков, таких как лорикрин, инволюкрин и небольшие богатые пролином белки, также способствуют развитию АтД [25, 26]. В настоящее время более 39 геномных регионов демонстрируют надежную связь ($p \leq 0,001$) с развитием АтД [27].

Нарушение барьерной функции при АтД может приводить к повышенной трансэпидермальной потере воды, снижению гидратации, нарушению ламеллярной организации, снижению кислотности кожи и снижению экспрессии структурных белков, связанных с эпидермальной дифференцировкой, что, в свою очередь, способствует сухости кожи и появлению интенсивного зуда, которые характеризуют АтД [28–30].

Даже «непораженная» кожа при АтД не является здоровой, так как она характеризуется первичным (из-за мутаций гена *FLG*) и вторичным (Th2-воспаление) снижением синтеза филаггрина, изменением структуры и состава липидов и высвобождением цитокинов из кератиноцитов [19, 31].

При АтД нарушение эпидермального барьера способствует повышенному проникновению антигенов, которые обнаруживаются эпидермальными клетками Лангерганса и дермальными дендритными клетками [19], что приводит к иммунной активации, характеризующейся высвобождением аларминов (интерлейкина (IL) 1, IL-25, IL-33 и тимического стромального лимфопоэтина (TSLP)), праймированием В- и Т-клеток и сдвигом в сторону иммунного ответа 2-го типа, в первую очередь с участием Th2- и Th22-клеток [18, 19, 32]. Продукция Th2-цитокинов приводит к синтезу В-клетками IgE-антител, которые фиксируются на поверхности эффекторных клеток (тучные клетки, эозинофилы и др.) с последующей их активацией при повторном контакте с антигеном [18, 31, 32]. Гистамин, выделившийся из эффекторных клеток, и IL-31 (Th2-цитокин) способствуют ощущению зуда. В ответ на нарушение эпидермального барьера кератиноциты вырабатывают TSLP и IL-33, которые взаимодействуют с сенсорными нейронами кожи, вызывая зуд [32]. Th2- и Th22-цитокины также подавляют экспрессию филаггрина и других барьерных белков [33]. Эти изменения являются частью негативного цикла при АтД, при котором кожное воспаление и цикл «зуд – царапины» еще больше ухудшают нарушение эпидермального барьера [34].

Барьерная дисфункция характеризуется также снижением разнообразия микробиома кожи и частой колонизацией *S. aureus* [35]. Существует тесная связь между ухудшением тяжести заболевания и уменьшением разнообразия микробиома кожи [36]. *S. aureus* оказывает множественное влияние на патогенез АтД, включая активацию иммунной системы и нарушение кожного барьера. Терапевтические стратегии с микробиомом, особенно с комменсалами, подавляющими рост *S. aureus*, могут быть одним из возможных подходов к профилактике или лечению АтД, но их влияние на иммунную активацию или функцию эпидермального барьера остается неясным [37, 38].

Влияние факторов окружающей среды и образа жизни, которые включают в себя проживание в городской

среде и регионах с низким уровнем воздействия ультрафиолета и сухим климатом, «западную» диету, небольшой размер семьи, высокий уровень образования и частое применение антибиотиков во время беременности и в течение первого года жизни ребенка, на развитие АтД невелико [39].

Примерно у 80% пациентов с АтД проявления дебютируют в первые годы жизни [18], при этом у 60–70% пациентов наблюдается ремиссия к 7 годам и подростковому возрасту [40, 41], в то время как ранняя тяжелая форма АтД связана с длительным течением заболевания [19, 42]. Согласно систематическому обзору S. Bylund и соавт. [4], наибольшая заболеваемость АтД наблюдалась в младенчестве и раннем детстве. S.P. Nissen и соавт. [43] сообщили о самой высокой заболеваемости АтД в течение первых 18 мес жизни, что подчеркивает важную роль педиатра в назначении эффективного и безопасного лечения этой патологии у детей раннего возраста.

ВЗАИМОСВЯЗЬ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА С ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В настоящее время АтД не рассматривается как самостоятельное заболевание, так как он связан с множеством сопутствующих болезней [44]. Наиболее очевидная связь обнаруживается между АтД и такими аллергическими болезнями, как пищевая аллергия, бронхиальная астма и аллергический ринит [1, 19, 45]. Пациенты с АтД в 80% случаев могут иметь сенсibilизацию к пищевым или ингаляционным аллергенам (пыльца, шерсть животных или клещи домашней пыли) [48], что обусловлено в том числе транскутанной сенсibilизацией [46]. Наличие сенсibilизации к пищевым аллергенам не всегда сопровождается клиническими симптомами аллергии. Только клинически значимая пищевая аллергия является показанием к назначению элиминационной диеты. Так, установлено, что только у 30% детей с более тяжелым течением АтД развивается пищевая аллергия [45, 47]. Механизм развития пищевой аллергии у пациентов с АтД является многофакторным и не до конца известен, но установлено, что более раннее начало и тяжелое течение АтД являются важными факторами риска развития множественной пищевой аллергии, что свидетельствует о необходимости создания эффективной стратегии профилактики развития и тяжелого течения АтД в раннем возрасте [48–50].

Проведенные ранее два пилотных рандомизированных клинических исследования [51–53] показали снижение относительного риска заболеваемости АтД на 32 и 50% у новорожденных с высоким риском развития АтД за счет ежедневного использования смягчающих средств с рождения, однако более поздние и более длительные исследования [54, 55] не подтвердили профилактического эффекта эмолентов в развитии АтД, что требует дальнейшего поиска наиболее эффективных способов профилактики развития АтД и сопутствующих атопических заболеваний.

Классическое течение «атопического марша», при котором у пациентов отмечается последовательное развитие симптомов от АтД до пищевой аллергии, аллергического ринита и в конечном итоге бронхиальной астмы, на протяжении последних лет подвергается сомнению. Установлено, что у некоторых пациентов с АтД бронхиальная обструкция развивается так же рано, как и поражение кожи, или даже предшествует ему, в связи с чем предлагается использовать термин «мультиморбидный атопический фенотип» [56]. В то же время риск развития респираторных симптомов аллергических болезней у пациентов, страдающих АтД, по разным данным, составляет 30–80%; 60% детей с АтД имеют риск развития

бронхиальной астмы, а 30–40% заболевают бронхиальной астмой [57, 58].

Несколько исследований возрастных когорт показали, что раннее начало и тяжелое течение АтД, а также атопия у родителей являются важными предикторами развития аллергического ринита и бронхиальной астмы в более позднем возрасте [59–61]. Возможно, своевременная диагностика и применение эффективных наружных средств при первых проявлениях АтД в раннем возрасте могут предотвратить развитие атопической мультиморбидности, особенно у пациентов из группы высокого риска по развитию аллергических болезней, однако необходимы дальнейшие исследования.

Помимо корреляции АтД с атопическими заболеваниями, в настоящее время имеются данные о его взаимосвязи с нейровегетативными и психическими состояниями (у детей и подростков с АтД в 1,5 раза повышен риск развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности, что, возможно, связано с нарушением сна и воздействием воспалительных цитокинов на центральную нервную систему) [62, 63]. Также отмечена связь АтД с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит, дерматомиозит, склеродермия, герпетиформный дерматит, алопеция, витилиго, хроническая крапивница, целиакия, болезнь Крона), сердечно-сосудистыми (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), онкологическими болезнями и сахарным диабетом 2-го типа [64–66].

АтД оказывает серьезное влияние на все аспекты жизни пациента [67, 68], зуд и расчесы являются наиболее тревожными симптомами заболевания, которые могут привести к бессоннице, психологическим расстройствам, социальной изоляции и общему плохому качеству жизни пациентов и их семей [69]. Среднетяжелое и тяжелое течение АтД связано с депрессиями, повышением тревожности, нарушением самооценки и суицидальными наклонностями [70], а социальные последствия сопоставимы с таковыми при псориазе, хронической обструктивной болезни легких, сахарном диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях [71].

НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Учитывая высокую распространенность, системный характер и хроническое течение АтД, а также его отрицательное влияние на качество жизни пациента и членов семьи, необходим мультидисциплинарный подход для своевременной диагностики и применения наиболее эффективных и безопасных средств с первых проявлений АтД, что позволит предотвратить не только тяжелое течение АтД, но и развитие сопутствующих заболеваний, а также снизит бремя АтД на общество в целом как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Основными целями успешного лечения АтД являются восстановление функции эпидермального барьера, купирование хронического воспаления, уменьшение зуда и повышение качества жизни пациента / членов семьи [72].

Отечественные и международные руководства рекомендуют ступенчатый подход в лечении АтД, который зависит от степени тяжести заболевания и ответа на проводимую терапию [1, 73].

Центральную роль в лечении АтД независимо от степени тяжести играют увлажняющие и смягчающие средства (эмоленты), которые восстанавливают нарушенную барьерную функцию кожи, поддерживают водно-липидный баланс и удлиняют период ремиссии [74–76]. Распространенной ошибкой является недостаточное использование эмолентов. Так, для достижения клинического эффекта подростку

и взрослому человеку необходимо 250 г эомента в неделю [2], а согласно позиционному документу ETFAD/EADV по диагностике и лечению АтД у взрослых и детей [77], рекомендуемое количество эомента для взрослого человека — не менее 30 г в день, или 1 кг в месяц.

Однако при развитии обострения на островоспалительные элементы наиболее предпочтительным является применение топических противовоспалительных средств — глюкокортикоидов (ТГК) и ингибиторов кальциневрина.

ТГК обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом и по-прежнему остаются первой линией терапии обострений АтД благодаря быстрому действию, низкой стоимости, а также многолетнему опыту применения и назначаются в зависимости от возраста пациента, тяжести обострения и локализации проявлений АтД. ТГК следует с осторожностью применять у детей ввиду более высокой степени абсорбции (наибольшее соотношение площади поверхности тела к массе тела) и возможности развития как местных (нарушение барьерной функции кожи, инфекции кожи, стрии, атрофия кожи, периоральный дерматит и др.), так и системных побочных эффектов (подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нарушение роста), что ограничивает их применение, особенно на чувствительных участках [73, 78]. Потенциальные побочные эффекты способствуют снижению приверженности терапии. J. Krejci-Manwaring и соавт. показали, что только 32% пациентов следуют врачебным рекомендациям по применению ТГК [79], а плохая приверженность, обусловленная стероидофобией, может приводить к недостаточному контролю над заболеванием и увеличению расходов на здравоохранение [80–82].

С начала 2000-х гг. альтернативой ТГК являются топические ингибиторы кальциневрина, оказывающие противовоспалительное действие путем избирательного ингибирования кальциневрин-зависимой активации Т-клеток и снижения экспрессии провоспалительных цитокинов IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма, а также уменьшения высвобождения из тучных клеток и нейтрофилов других медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе АтД [83, 84]. В отличие от ТГК, их использование не приводит к нарушению барьерной функции эпидермиса и атрофии кожи [85, 86], и они рекомендуются для длительного применения при АтД, в том числе на чувствительных участках кожи (лицо, шея, область гениталий, кожные складки), имеющих более тонкий эпидермис [1, 73].

РОЛЬ ПИМЕКРОЛИМУСА В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Одним из топических ингибиторов кальциневрина является 1% крем пимекролимуса (производное макролактама аскомицина), зарегистрированный в Российской Федерации для лечения АтД легкой и средней степени тяжести у детей с 3 мес.

Эффективность 1% крема пимекролимуса в лечении АтД у детей раннего возраста тщательно оценивалась в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях [57, 87, 88].

Так, А. Карр и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показали, что применение 1% крема пимекролимуса два раза в день у детей в возрасте 3–23 мес ($n = 251$) эффективно снижало риск обострений по сравнению с плацебо: 67,6% против 30,4% пациентов не имели обострений в течение 6 мес и 56,9% против 28,3% — в течение 12 мес ($p < 0,001$). Важно отметить, что частота использования ТГК была значительно ниже в группе пимекролимуса: 63,7% про-

тив 34,8% пациентов не использовали ТГК в течение 12 мес исследования [89].

В 6-месячном открытом многоцентровом исследовании с участием 947 пациентов в возрасте 3 мес и старше с АтД всех степеней тяжести изучались эффективность и безопасность 1% крема пимекролимуса в реальной клинической практике. Наибольшая эффективность была продемонстрирована при локализации поражений на лице (61,9% на 1-й нед и 76,7% на 24-й нед), а также у пациентов с легкой или среднетяжелой степенью заболевания. 47% пациентов, завершивших исследование, не применяли ТГК в течении 6 мес [90].

Для сравнения долгосрочной эффективности и безопасности 1% крема пимекролимуса и ТГК в лечении легкого и среднетяжелого АтД у детей раннего возраста в реальных условиях было проведено 5-летнее многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование в параллельных группах — RETITE [88]. Всего 2418 детей в возрасте от 3 до 12 мес были рандомизированы для получения либо 1% крема пимекролимуса ($n = 1205$), либо ТГК слабой (класс I) и умеренной (класс II) активности ($n = 1213$) в режиме «по требованию». Начало контроля заболевания было сопоставимым между группами (более 50% пациентов достигли успеха уже к 3-й нед).

Через 1,5 года терапии в режиме «по требованию» более чем у 85% пациентов в обеих группах отмечалось почти полное исчезновение симптомов АтД, а после 5 лет более 85% (в группе пимекролимуса — 88,7%; ТГК — 92,3%) и 95% пациентов (в группе пимекролимуса — 96,6%; ТГК — 97,2%) достигли успеха в терапии АтД и в лечении его проявлений на лице соответственно.

Следует отметить, что в обеих группах профиль и частота нежелательных явлений были сопоставимы, не было выявлено нарушений гуморального или клеточного иммунитета. Важно подчеркнуть, что в группе пациентов, получавших пимекролимус, потребовалось значительно меньше стероидных дней, чем в группе, получавших ТГК (7 против 178), а также 36% пациентов в группе пимекролимуса не использовали ТГК в течение 5-летнего периода наблюдения.

Стероидсберегающий эффект пимекролимуса требует дальнейших исследований, однако точно известно, что использование ТГК вызывает истончение эпидермиса и атрофию кожи, тогда как пимекролимус может восстанавливать определенные компоненты эпидермального барьера [86, 91], что является дополнительным фактором, способствующим длительному и безопасному применению пимекролимуса по сравнению с ТГК у детей с АтД, в том числе на чувствительных участках кожи.

В 2-летнем исследовании с участием 76 детей в возрасте 3–23 мес К. Рарр и соавт. продемонстрировали долгосрочный контроль клинических проявлений АтД при длительном применении 1% крема пимекролимуса с момента появления первых симптомов АтД (среднее снижение показателя EASI от исходного уровня составило 68,7% через 3 мес и 70,8% через 24 мес) [92]. Принимая во внимание противовоспалительный механизм действия пимекролимуса и его способность восстанавливать эпидермальный барьер, все больше исследований направлено на выявление профилактических свойств длительного применения пимекролимуса в предотвращении «атопического марша» у пациентов с АтД. Пимекролимус индуцировал регулярное образование липидного слоя и вытягивание ламеллярных телец, участвующие на восстановление эпидермального барьера, что может способствовать предотвращению транскутанного проникновения аллергенов из окружающей среды

и таким образом развития последующего Т2-воспаления. Из-за данного благоприятного эффекта и того факта, что, в отличие от ТГК, пимекролимус не вызывает атрофии кожи, он может быть более подходящим для длительного лечения АтД [86]. Однако в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 1091 ребенка в возрасте 3–18 мес с АтД (54% из которых наблюдали в течение 3 лет, 32% — 4 лет и более) не было обнаружено существенных различий между группами, получавшими 1% крем пимекролимус ($n = 546$) и плацебо ($n = 545$), по проценту пациентов, у которых развились астма (10,7%), аллергический ринит (22,4%), пищевая аллергия (15,9%), аллергический конъюнктивит (14,1%), одно или несколько сопутствующих atopических заболеваний (37,0%) к концу исследования [57]. Аллергический ринит, пищевая аллергия и наличие одного или нескольких сопутствующих atopических заболеваний (не только астмы или аллергического конъюнктивита) развивались значительно чаще у пациентов с исходно более тяжелым течением АтД. Частота развития сопутствующих atopических заболеваний, полученная в данном исследовании [57], была ниже, чем в опубликованных ранее [93, 94], что, возможно, связано с преобладанием пациентов с легкой и средней степенью тяжести АтД. В то же время в исследовании была подтверждена эффективность раннего назначения 1% крема пимекролимуса в лечении АтД по сравнению с плацебо, а частота нежелательных явлений была сходной [57]. До настоящего времени нет однозначного мнения и достаточных доказательных данных относительно профилактического влияния топических средств в лечении АтД на последующее развитие других аллергических болезней, требуются дальнейшие лонгитудинальные исследования.

Способность пимекролимуса быстро купировать зуд при АтД была также продемонстрирована в метаанализе 42 рандомизированных контролируемых исследований по оценке противозудного эффекта топических препаратов при АтД (16 исследований с применением пимекролимуса, 6 — такролимуса, 6 — ТГК, 4 — местных антигистаминных препаратов). Риск возникновения зуда при использовании ингибиторов кальциневрина был ниже на 36% по сравнению с плацебо, ТГК — на 34%, местных антигистаминных препаратов — на 27% соответственно [95]. В 8-дневном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 174 детей в возрасте от 2 до 17 лет с легким и среднетяжелым течением АтД и зудом от умеренного до тяжелого оценивалось время от начала применения пимекролимуса до уменьшения зуда. Начиная с 3-го дня значительно больше пациентов ($p = 0,023$) в группе пимекролимуса по сравнению с группой контроля сообщили о полном исчезновении зуда. Пимекролимус уменьшал зуд в течение первых 48 ч у детей и подростков с легкой и умеренной формой АтД, и значительно большее число пациентов в группе пимекролимуса достигли полного исчезновения зуда по сравнению с группой контроля к концу 7-дневного периода лечения ($p = 0,008$) [96]. Противозудный эффект пимекролимуса также был показан в исследованиях реальной клинической практики с участием более 10 тыс. пациентов [90, 97].

Положительное влияние пимекролимуса на качество жизни родителей детей раннего возраста ($n = 196$, 2–23 мес) с АтД было установлено в рандомизированном контролируемом 4-недельном исследовании, в котором авторами отмечено улучшение следующих параметров, по оценке родителей, в группе пимекролимуса по сравнению с группой плацебо: психосоматическое благополучие (14,6% против 6,2%), влияние на социальную жизнь (6,7% против 2,3%),

уверенность в медицинском лечении (10,0% против 3,7%), эмоциональное преодоление трудностей (16,1% против 6,5%) и принятие болезни (19,6% против 7,0%) [98].

Очень важным при применении 1% крема пимекролимуса является высокая приверженность лечению, которая была показана в исследовании с участием 3200 пациентов с АтД (средний возраст $30,6 \pm 18,9$ года), из которых 58,4% не беспокоились по поводу применения его на чувствительных участках кожи (10,1% пациентов, применяющих ТГК), 92,5% имели хорошую переносимость (37,8% пациентов, применяющих ТГК), 67,3% отметили улучшение качества сна (38,9% пациентов, применяющих ТГК), 77,4% согласились, что у них улучшилось качество жизни (42,4% пациентов, применяющих ТГК) и 79,8% чувствовали оптимизм при приеме пимекролимуса против 24,2% пациентов, применяющих ТГК [99].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся результаты как рандомизированных клинических исследований, так и реальной клинической практики свидетельствуют об эффективном и безопасном применении 1% крема пимекролимуса с момента появления первых симптомов АтД, особенно на чувствительных участках кожи у детей раннего возраста. Для подтверждения профилактического эффекта пимекролимуса в развитии atopической мультиморбидности необходимы дальнейшие рандомизированные долгосрочные исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

К.Е. Эфендиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Bionorica, «Акрихин», «Эббот», «Виатрис», «Иммунотех».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead/PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Ю.Г. Левина — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний АО «Санофи Россия», «Виатрис», «Иммунотех».

В.Г. Калугина — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Виатрис», «Иммунотех».

А.А. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Виатрис», ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», «Иммунотех».

Е.А. Вишнева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», АО «Санофи Россия», «Виатрис», «Эббот».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Kamilla E. Efendieva — receiving research grants from pharmaceutical companies Bionorica, «Akrihin», «Abbott», «Viatris», «Immunotek».

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA «Pharmaceutical Research Associates CIS», Bionorica,

Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

Juliya G. Levina — receiving research grants from pharmaceutical companies “Sanofi”, “Viatris”, “Immunotek”.

Vera G. Kalugina — receiving research grants from pharmaceutical companies “Viatris”, “Immunotek”.

Anna A. Alekseeva — receiving research grants from pharmaceutical companies “Viatris”, Astra Zeneca PLC, “Immunotek”.

Elena A. Vishneva — receiving research grants from pharmaceutical companies Astra Zeneca PLC, “Sanofi”, “Viatris”, “Abbott”.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

К.С. Волков

<https://orcid.org/0000-0002-5844-5075>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Атопический дерматит у детей: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Союз педиатров России. — Минздрав России; 2021. — 81 с. [*Atopicheskii dermatit u detei*: Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists; Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Union of Pediatricians of Russia. Ministry of Health of Russia; 2021. 81 p. (In Russ).]
2. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema — part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1904–1926. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18429>
3. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345–360. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1)
4. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>
5. Dogruel D, Bingol G, Altintas DU, et al. Prevalence of and risk factors for atopic dermatitis: a birth cohort study of infants in southeast Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(3):214–220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.07.002>
6. Wartna JB, Moed H, van Alphen EI, et al. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(2):143–150. doi: <https://doi.org/10.3109/02813432.2016.1160629>
7. Weber A, Herr C, Hendrowarsito L, et al. No further increase in the parent reported prevalence of allergies in Bavarian preschool children: Results from three cross-sectional studies. *Int J Hyg Environ Health*. 2016;219(4-5):343–348. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.02.001>
8. Montefort S, Ellul P, Montefort M, et al. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinitis but not eczema in 5- to 8-yr-old Maltese children (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(1):67–71. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00746.x>
9. Napolitano M, Fabbrocini G, Martora F, et al. Children atopic dermatitis: Diagnosis, mimics, overlaps, and therapeutic implication. *Dermatol Ther*. 2022;35(12):e15901. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.15901>
10. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC phase three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251–1258.e23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.009>
11. Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(2):73–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2012.03.001>
12. Kleiner A, Flohr C, Weiland S, et al. International variation in prevalence of flexural eczema and atopic sensitization. Results from phase two of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC Phase Two). *Allergo J*. 2008;17(1):79–81.
13. Pesce G, Marcon A, Carosso A, et al. Adult eczema in Italy: prevalence and associations with environmental factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1180–1187. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12784>
14. Theodosiou G, Montgomery S, Metsini A, et al. Burden of atopic dermatitis in Swedish adults: a population-based study. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(11):964–970. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3257>
15. Котова Е.Г., Кобыкова О.С., Александрова Г.А. и др. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2022 году: статистические материалы. — М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2023. [Kotova EG, Kobyakova OS, Aleksandrova GA, et al. *Obshchaya zaboлеваemost' detskogo naseleniya Rossii (0–14 let) v 2022 godu: statisticheskie materialy*. Moscow: Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care of the Ministry of Health of Russian Federation; 2023. (In Russ).]
16. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории — к практике. — М.: Союз педиатров России; 2011. [Namazova-Baranova LS. *Allergiya u detei: ot teorii — k praktike*. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2011. (In Russ).]
17. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–743. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
18. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>
19. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387:1109–1122. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X)
20. Torres T, Ferreira EO, Gonçalves M, et al. Update on atopic dermatitis. *Acta Med Port*. 2019;32(9):606–613. doi: <https://doi.org/10.20344/amp.11963>
21. Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy*. 2011;66(2):206–213. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02464.x>
22. Атопический дерматит у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — Минздрав России; 2016. — 60 с. [*Atopicheskii dermatit u detei*: Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists; Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Union of Pediatricians of Russia. Ministry of Health of Russia; 2016. 60 p. (In Russ).]
23. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040>
24. Juul-Dam M, Sejersén H, Vestergaard C, et al. The impact of filaggrin genotype and atopic dermatitis on risk and severity of keratoconus. *J EuCornea*. 2020;7:4–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xjec.2020.02.001>

25. Paternoster L, Standl M, Waage J, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2015;47(12):1449–1456. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3424>
26. South AP, Cabral A, Ives JH, et al. Human epidermal differentiation complex in a single 2.5 Mbp long continuum of overlapping DNA cloned in bacteria integrating physical and transcript maps. *J Invest Dermatol.* 1999;112(6):910–918. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00613.x>
27. Stemmler S, Hoffjan S. Trying to understand the genetics of atopic dermatitis. *Mol Cell Probes.* 2016;30(6):374–385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2016.10.004>
28. Halling-Overgaard AS, Kezic S, Jakasa I, et al. Skin absorption through atopic dermatitis skin: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2017;177(1):84–106. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15065>
29. Agrawal R, Woodfolk JA. Skin barrier defects in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(5):433. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0433-9>
30. Kamata Y, Tominaga M, Takamori K. Itch in atopic dermatitis management. *Curr Probl Dermatol.* 2016;50:86–93. doi: <https://doi.org/10.1159/000446048>
31. Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(8):1878–1891. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.71>
32. Paller AS, Kabashima K, Bieber T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: end of the drought? *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):633–643. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.006>
33. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 cytokines and atopic dermatitis. *J Clin Cell Immunol.* 2011;2(3):110. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000110>
34. Elias PM, Steinhoff M. “Outside-to-inside” (and now back to “outside”) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1067–1070. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2008.88>
35. Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):687–695. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14566>
36. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22(5):850–859. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.131029.111>
37. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(378):eaah4680. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>
38. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight.* 2018;3(9):e120608. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.120608>
39. Siegel S, Haufe E, Heinrich L, et al. Status report on the atopic dermatitis registry TREATgermany. *Allergol Select.* 2021;5:274–286. doi: <https://doi.org/10.5414/ALX02262E>
40. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):925–931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.01.778>
41. von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Breeze E, et al. Factors associated with remission of eczema in children: a population-based follow-up study. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(2):179–184. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1681>
42. Abuabara K, Margolis DJ, Langan SM. The long-term course of atopic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017;35(3):291–297. doi: <https://doi.org/10.1016/j.det.2017.02.003>
43. Nissen SP, Kjaer HF, Host A, et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(6):549–555. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12108>
44. Luger T, Augustin M, Lambert J, et al. Unmet medical needs in the treatment of atopic dermatitis in infants: An Expert consensus on safety and efficacy of pimecrolimus. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(3):414–424. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13422>
45. Wollenberg A, Werfel T, Ring J, et al. Atopic Dermatitis in Children and Adults — Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120(13):224–234. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0011>
46. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1187–1197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.036>
47. Hui-Beckman JW, Goleva E, Berdyshev E, Leung DYM. Endotypes of atopic dermatitis and food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):26–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.07.021>
48. Flohr C, Perkin M, Logan K, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):345–350. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2013.298>
49. Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L, et al. Food allergy in infants with atopic dermatitis: limitations of food-specific IgE measurements. *Pediatrics.* 2015;136(6):e1530–e1538. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1444>
50. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):655–662. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0556>
51. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(4):587–593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.011>
52. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):818–823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.005>
53. Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):824–830.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.060>
54. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10228):962–972. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32984-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32984-8)
55. Skjerven HO, Rehinder EM, Vettukattil R, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2020;395(10228):951–961. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32983-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32983-6)
56. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, et al. The atopic march and atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):46–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.006>
57. Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, et al. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(4):388–398. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12867>
58. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy.* 2012;67(12):1475–1482. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12049>
59. Wan J, Mitra N, Hoffstad OJ, et al. Variations in risk of asthma and seasonal allergies between early- and late-onset pediatric atopic dermatitis: A cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):634–640. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.06.013>
60. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(5):431–437. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12410>
61. Grabenhenrich LB, Keil T, Reich A, et al. Prediction and prevention of allergic rhinitis: a birth cohort study of 20 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):932–940.e12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.040>
62. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol.* 2017;137(1):18–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.08.022>
63. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy.* 2010;65(12):1506–1524. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02449.x>
64. Ivert LU, Wahlgren CF, Lindelöf B, et al. Association between atopic dermatitis and autoimmune diseases: a population-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2021;185(2):335–342. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19624>

65. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):821–838. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0383-4>
66. Acharya P, Mathur M. Association of atopic dermatitis with vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(8):2016–2020. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.13263>
67. Ariens LFM, van Nimwegen KJM, Shams M, et al. Economic burden of adult patients with moderate to severe atopic dermatitis indicated for systemic treatment. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(9):762–768. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3212>
68. Eckert L, Gupta S, Gadkari A, et al. Burden of illness in adults with atopic dermatitis: analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):187–195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.037>
69. Chamlin SL, Chren MM. Quality-of-life outcomes and measurement in childhood atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(3):281–288. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2010.05.004>
70. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*. 2015;135(4):984–991. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2014.530>
71. Balieva F, Kupfer J, Lien L, et al. The burden of common skin diseases assessed with the EQ5D: a European multicentre study in 13 countries. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1170–1178. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15280>
72. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>
73. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850–878. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14888>
74. Giam YC, Hebert AA, Dizon MV, et al. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy*. 2016;6(2):120–128. doi: <https://doi.org/10.5415/apallergy.2016.6.2.120>
75. Simpson E, Dutronc Y. A new body moisturizer increases skin hydration and improves atopic dermatitis symptoms among children and adults. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(7):744–749.
76. Lindh JD, Bradley M. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(5):341–359. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0146-4>
77. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717–2744. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>
78. Coureau B, Bussi eres JF, Tremblay S. Cushing’s syndrome induced by misuse of moderate- to high-potency topical corticosteroids. *Ann Pharmacother*. 2008;42(12):1903–1907. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1L067>
79. Krejci-Manwaring J, Tusa MG, Carroll C, et al. Stealth monitoring of adherence to topical medication: adherence is very poor in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:211–216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.05.073>
80. Li AW, Yin ES, Antaya RJ. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis. A systematic review. *JAMA Dermatol*. 2017;153(10):1036–1042. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.2437>
81. Bos B, Antonescu I, Osinga H, et al. Corticosteroid phobia (corticophobia) in parents of young children with atopic dermatitis and their health care providers. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):100–104. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13698>
82. Mueller SM, Itin P, Vogt DR, et al. Assessment of “corticophobia” as an indicator of non-adherence to topical corticosteroids: a pilot study. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(2):104–111. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1201189>
83. Nygaard U, Deleuran M, Vestergaard C. Emerging treatment options in atopic dermatitis: topical therapies. *Dermatology*. 2017;233(5):333–343. doi: <https://doi.org/10.1159/000484407>
84. Gutfreund K, Bienias W, Szweczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(3):165–169. doi: <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.35619>
85. Grassberger M, Steinhoff M, Schneider D, Luger TA. Pimecrolimus — an anti-inflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol*. 2004;13(12):721–730. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00269.x>
86. Jensen JM, Pfeiffer S, Witt M, et al. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3 Suppl 2):R19–R28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.015>
87. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr*. 2003;142(2):155–162. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.65>
88. 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: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1990>
89. Kapp A, Papp K, Bingham A, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):277–284. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.126500>
90. 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: <https://doi.org/10.2165/00128071-200607020-00005>
91. Luger T, Paller AS, Irvine AD, et al. Topical therapy of atopic dermatitis with a focus on pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):1505–1518. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17272>
92. Papp KA, Werfel T, F olster-Holst R, et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):240–246. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.09.016>
93. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):565–569. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.042>
94. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, et al. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):68–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.06.041>
95. Sher LG, Chang J, Patel IB, et al. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):455–461. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1360>
96. 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.
97. Sunderk otter C, Weiss JM, Bexterm  ller R, et al. Post-marketing surveillance on treatment of 5,665 patients with atopic dermatitis using the calcineurin inhibitor pimecrolimus: positive effects on major symptoms of atopic dermatitis and on quality of life. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4(4):301–306. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.05932.x>
98. Staab D, Kaufmann R, Brautigam M, Wahn U. Treatment of infants with atopic eczema with pimecrolimus cream 1% improves parents’ quality of life: a multicenter, randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(6):527–533. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00306.x>
99. Gollnick H, Luger T, Freytag S, Brautigam M. StabiEL: stabilization of skin condition with Elidel — a patients’ satisfaction observational study addressing the treatment, with pimecrolimus cream, of atopic dermatitis pretreated with topical corticosteroid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(11):1319–1325. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02807.x>