

Л.М. Огородова, Е.В. Деева, И.А. Деев

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Атопический дерматит у детей: зона клинического контроля

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА (АтД) У ДЕТЕЙ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ НЕ ТОЛЬКО ЗНАЧИТЕЛЬНОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ И НИЗКИМ КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ ПРИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ, НО, ПРЕЖДЕ ВСЕГО, ТАКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ БОЛЕЗНИ, КАК НЕУКЛОННЫЙ РОСТ ТЯЖЕЛЫХ ИНВАЛИДИЗИРУЮЩИХ ФОРМ, ТОРПИДНОСТЬ К ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ, НЕПРЕРЫВНО РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ТЕЧЕНИЕ. НЕСМОТРИ НА ЭТО, ДО СИХ ПОР В РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ ДОКУМЕНТАХ НЕ ВВЕДЕНО ПОНЯТИЕ «КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ», А ЗНАЧИТ, НЕ ОПРЕДЕЛЕНА ЦЕЛЬ ТЕРАПИИ АтД. ОТСУТСТВИЕ КРИТЕРИЕВ «КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ» СОПРЯЖЕНО С НЕВЕРНЫМ СООТНОШЕНИЕМ ПОНЯТИЙ «СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ» И «ОБОСТРЕНИЕ» ЗАБОЛЕВАНИЯ. В ЭТОЙ СВЯЗИ ОСНОВНОЙ ТАКТИКОЙ ВРАЧА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АтД ЯВЛЯЕТСЯ ЛИШЬ ТЕРАПИЯ ОБОСТРЕНИЙ. ОДНАКО, В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ИЗВЕСТНЫ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ РЕЖИМЫ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЗНАЧИТЕЛЬНО РАСШИРИТЬ ЗОНУ КЛИНИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ АтД У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ЛЕЧЕНИЕ.

64

Контактная информация:

Огородова Людмила Михайловна,
член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой факультетской
педиатрии с курсом детских болезней
лечебного факультета, проректор
по научной работе и последипломной
подготовке Сибирского государственного
медицинского университета
Адрес: 634050, Томск,
ул. Московский тракт, д. 2,
тел. (3822) 53-23-04
Статья поступила 05.04.2007 г.,
принята к печати 15.12.2007 г.

Атопический дерматит (АтД) занимает ведущую позицию в структуре аллергических заболеваний у детей младшей возрастной группы [1]. Большинство ученых утверждают, что распространенность данного заболевания неуклонно растет во всем мире. По данным Н. Williams и соавт. АтД страдают от 2 до 16% детей в возрасте 6–7 лет и от 1 до 17% подростков в возрасте 13–14 лет [2]. Исследования, проведенные D. Rudikoff и соавт. и М. Boguniewicz и соавт., свидетельствуют о том, что распространенность данного заболевания в детской популяции составляет от 9 до 15% [3, 4]. По данным Н. Sugiura и соавт. удельный вес детей, страдающих АтД, может быть еще выше, достигая 24% среди детей 5–6 лет [5]. Распространенность данного заболевания в российской популяции детей младше 17 лет также не превышает 25% [6].

Ж. Кау и соавт. установили, что АтД регистрируется у 45% детей первых 6 мес жизни. Доля таких пациентов на 1-м году жизни составляет 60%, а среди 5-летних детей число имевших когда-либо проявления дерматита, достигает 85% [7]. АтД оказывает существенное влияние на разные сферы жизнедеятельности (физическую активность, сон, взаимоотношение со сверстниками и т.д.) не только самих детей, но и снижает качество жизни (КЖ) их родителей и близких родственников [8–10].

Однако актуальность проблемы АтД у детей определяется не только значительной распространенностью заболевания или низким КЖ при данной патологии. Она обусловлена и такими особенностями болезни, как неуклонный рост тяжелых инвалидизирующих форм, торпидность к традиционной терапии, непрерывное рецидивирующее течение.

L.M. Ogorodova, Ye.V. Deyeva, I.A. Deyev

Siberian State Medical University, Tomsk

Atopic dermatitis among children: zone of clinical supervision

THE URGENCY OF ATOPIC DERMATITIS AMONG CHILDREN IS DEFINED NOT ONLY THE CONSIDERABLE SPREAD OF A DISEASE AND LOW QUALITY OF LIFE ALONG WITH THIS PATHOLOGY, BUT ABOVE ALL BY SUCH DISEASE PECULIARITIES, AS THE FIRM GROWTH OF SEVERE INCAPACITATING FORMS, TORPIDITY TOWARDS CONVENTIONAL THERAPY, CONTINUOUSLY RECURRENT RUN. IN SPITE OF THE ABOVE-SAID, THE REGULATORY DOCUMENTS STILL HAVE NO SUCH A TERM, AS «DISEASE CONTROL», WHICH IS WHY, THE OBJECTIVE OF THE ATOPIC DERMATITIS THERAPY HAS NOT BEEN DEFINED YET. THE ABSENCE OF «DISEASE CONTROL» CRITERIA IS ACCOMPANIED BY THE INCORRECT RELATION BETWEEN THE «SEVERITY DEGREE» AND «EXACERBATION» OF A DISEASE. IN THIS RESPECT, THE MAIN TACTICS OF A DOCTOR, WHEN TREATING ATOPIC DERMATITIS, IS CURRENTLY JUST THE THERAPY OF EXACERBATIONS. NEVERTHELESS, THERE ARE NOW PHARMACOTHERAPEUTIC MODES, ALLOWING ONE TO CONSIDERABLY EXPAND THE ZONE OF CLINICAL ATOPIC DERMATITIS SUPERVISION AMONG CHILDREN DURING PROLONGED PREVENTIVE USE.

KEY WORDS: CHILDREN, ATOPIC DERMATITIS, TREATMENT.

Согласно результатам Национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования, посвященного изучению АтД у детей, причинами плохо контролируемого течения заболевания являются дефекты диагностики (в первую очередь недооценка тяжести течения), отсутствие адекватной противовоспалительной терапии (только каждый 2-й ребенок получает лечение в соответствии с Национальной программой) и стероидофобия как у пациентов, так и у врачей [11]. Такая ситуация с лечением АтД у детей связана с отсутствием четких критериев диагностики дерматита в регламентирующих документах, что характерно не только для нашей страны. Так, рекомендации по ведению пациентов с дерматитом, разработанные учеными Европы и США (PRACTALL, 2006), также содержат лишь отдельные описательные характеристики диагноза заболевания, не предоставляя в качестве инструмента для врача конкретные параметры, позволяющие определить степень тяжести болезни, а не обострения [12]. Отсутствие таких критериев привело к неправильному соотношению понятий «степень тяжести» и «обострение».

До сих пор в регламентирующих документах не введено понятие «контроль заболевания», а значит, не определена одна из наиболее важных целей терапии АтД. Сегодня нет ответов на существенные для практических врачей вопросы: контроль дерматита — это полное отсутствие каких-либо клинических проявлений болезни (контроль над симптомами) или значимое по сравнению с исходным улучшение КЖ, общего состояния пациента? Что делать, когда контроль достигнут, — продолжать противовоспалительную терапию в прежнем объеме или отменять лечение до следующего обострения, рекомендуя пациенту лишь режим элиминации аллергенов? Наконец, есть ли сегодня лекарственные препараты, долговременное применение которых безопасно у детей и одновременно эффективно в плане контроля персистирующего воспаления в коже (контроль над болезнью)? Данная статья посвящена обсуждению результатов исследований последних лет с позиции поставленных проблем.

ЛЕЧЕНИЕ АтД ИЛИ ТЕРАПИЯ ОБОСТРЕНИЙ?

В течение последних 50 лет традиционным методом лечения АтД у детей было применение топических кортикостероидов (ТКС), увлажняющих средств и антигистаминных препаратов (АГП). Использование такого фармакотерапевтического режима у пациентов с дерматитом позволяет купировать обострение заболевания. При отсутствии эффекта от проводимого лечения рекомендован оральный прием системных кортикостероидов (СКС). Результаты Национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования АтД у детей демонстрируют, что не более половины больных применяют указанный выше режим лечения обострений [11]. Остальные дети, страдающие данным заболеванием, применяют монотерапию АГП и увлажняющими средствами, используют препараты с сомнительной эффективностью, народные методы лечения. Как видно из рис. 1, несмотря на существующую стероидофобию, ТКС и/или АГП применяются у подавляющего числа пациентов с АтД вне зависимости от степени тяжести заболевания. Это означает, что лечение АтД сводится лишь к терапии

Рис. 1. Структура фармакотерапии АтД у детей. Результаты Национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования [11]

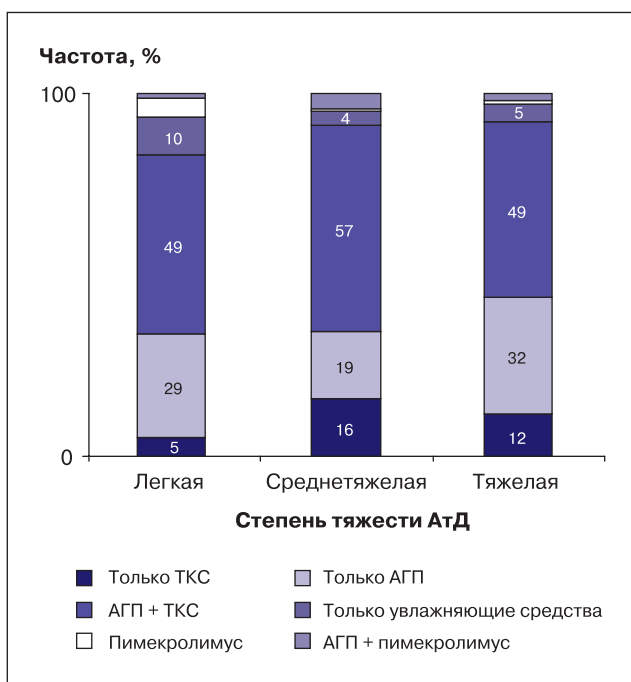
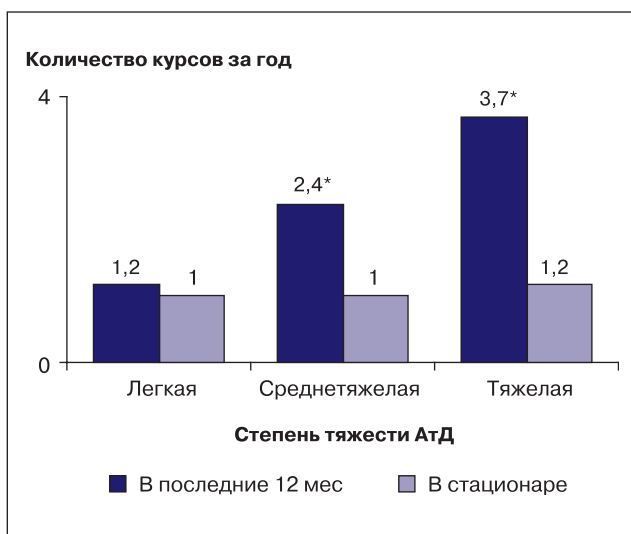


Рис. 2. Применение системных кортикостероидов у детей с АтД. Результаты Национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования [11]



Примечание:

* достоверное ($p < 0,05$) различие по сравнению с 2 другими группами.

обострений без использования средств, позволяющих увеличивать продолжительность периода ремиссии [11]. Отсутствие профилактической терапии, предупреждающей очередное обострение, приводит к значительному потреблению ТКС, причем даже при легком АтД (рис. 2). Так, по данным Национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования АтД доля детей которые хотя бы однократно в течение последних 12 мес (в стационаре или амбулаторно) применяли ТКС,

составила 57,5% (соответственно 14,1, 41,5 и 44,5% пациентов с легким, среднетяжелым и тяжелым АтД).

Известно, что ТКС оказывают выраженное противовоспалительное действие и вместе с тем в ряде ситуаций могут проявлять местные и системные побочные эффекты. Именно это свойство ТКС стало основной причиной ограничения применения препаратов данной фармакологической группы у детей на участках кожи с повышенной чувствительностью (кожа век, лицо, шея). Системные побочные эффекты при использовании ТКС встречаются относительно редко. Однако, ТКС характеризуются выраженной сорбцией с поверхности кожи, особенно в раннем возрасте (до 2 лет), что обусловлено более высокой проницаемостью кожи у детей, чем у взрослых [13].

Длительное применение ТКС сопряжено также с риском угнетения гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, что может приводить к развитию синдрома Кушинга [14]. Несмотря на описанные отрицательные последствия терапии местными гормональными средствами, следует признать, что в настоящее время альтернативы ТКС при лечении обострений АтД не существует, так как данная группа препаратов характеризуется оптимальным соотношением эффективности и безопасности.

Касаясь использования АГП в терапии АтД, следует отметить, что данные средства в течение многих лет применяли с целью облегчения зуда, однако доказательств, подтверждающих их клиническую эффективность при АтД, недостаточно.

В последние годы появились сообщения об использовании при тяжелом АтД цитостатических препаратов, а именно циклоспорина А. Но вследствие потенциальных побочных эффектов, включая нефротоксичность и гипертензию, его применение ограничено только рефрактерными формами заболевания [15].

Таким образом, в настоящее время разработана эффективная терапия обострений АтД. Наряду с этим до сих пор нет обоснованных рекомендаций по долгосрочной профилактической терапии, позволяющей предотвратить рецидивы болезни и направленной на расширение зоны клинического контроля. Какой должна быть тактика врача при отсутствии клинических проявлений АтД (или при минимальной активности воспаления кожи)?

Современные регламентирующие документы предлагают использовать с профилактической целью нестероидный селективный ингибитор кальциневрина пимекролимус (Элидел, Новартис Фарма, Германия) в форме 1% крема. Его применение ассоциировано со снижением числа обострений АтД, увеличением количества бессимптомных дней, т.е. удлинением продолжительности зоны клинического контроля [16, 17]. Очевидно, что появление такого препарата является прорывом в наружном лечении АтД, так как пимекролимус 1% обеспечивает широкую зону контроля, как при начальных симптомах заболевания, так и в случае эпизодического применения при первых проявлениях обострения АтД [16, 18]. По существу это препарат первой линии терапии начальных симптомов легкого и среднетяжелого АтД, причем раннее назначение пимекролимуса 1% предотвращает прогрессирование болезни и формирование тяжелых форм АтД [18].

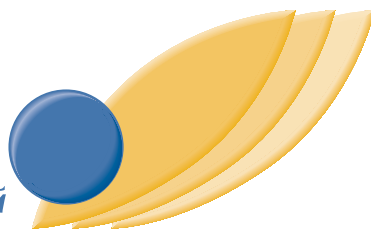
В согласительных документах (Национальная программа, Современная стратегия терапии atopического дерматита и др.) пимекролимус рекомендуется как препарат стартовой (при легких и среднетяжелых симптомах АтД) и профилактической (при достижении ремиссии) терапии у детей [1, 6]. Он оказывает избирательное действие в отношении провоспалительных медиаторов кожи и не влияет на местный и системный иммунный ответ. Пимекролимус 1% обладает кожной селективностью, что выгодно отличает его от ТКС, не имеющих такого механизма действия. Реализация терапевтического эффекта препарата основана на торможении в Т-лимфоцитах экспрессии и высвобождения таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин (ИЛ) 2, ИЛ 4, ИЛ 8, ИЛ 10, фактор некроза опухоли (ФНО- α). У пимекролимуса отмечено ингибирующее действие на пролиферацию Т лимфоцитов в ответ на стимуляцию Т-клеточных рецепторов. Таким образом, препарат селективно угнетает продукцию провоспалительных цитокинов, вызывающих типичные для АтД патологические изменения дермы и эпидермиса, что позволяет купировать клинические проявления болезни (отек, гиперемия и зуд). Пимекролимус 1% является новым и пока единственным зарегистрированным на территории России нестероидным противовоспалительным препаратом для базисной терапии АтД у детей. С этим связан интерес исследователей к его эффективности при длительном применении с целью достижения контроля над заболеванием.

ПИМЕКРОЛИМУС И РАСШИРЕНИЕ ЗОНЫ КЛИНИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ АтД У ДЕТЕЙ

Клиническая эффективность и безопасность применения в детской практике пимекролимуса 1% описаны в большом количестве публикаций, основанных на результатах многоцентровых рандомизированных исследований. Однако возможность достижения клинического контроля над заболеванием освещена недостаточно. Так, по данным D. Simon и соавт., 74% пациентов, использовавших крем пимекролимус 1% в течение 3 мес, оценивали контроль над симптомами заболевания как полный, 90% — как хороший (когортное, многоцентровое исследование, $n = 109$, дети) [19].

В исследовании K. Parr и соавт. (рандомизированное исследование, дети от 3 до 23 мес, $n = 1133$) показана эффективность применения пимекролимуса 1% при обострении АтД и в достижении контроля над симптомами заболевания [20]. При использовании данного препарата в течение 12 мес отмечено значительное увеличение числа свободных от симптомов дней. Частота присоединения бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций у пациентов, применяющих пимекролимус 1%, была сопоставима с таковой в контрольной группе.

Исследование K. Parr и соавт. демонстрирует, что использование пимекролимуса 1% в базисной терапии АтД у детей позволяет значительно уменьшить потребность в ТКС (рандомизированное исследование, дети от 3 мес до 17 лет, $n = 961$) [21]. Так, 64% детей раннего возраста, получавших пимекролимус 1% в течение 12 мес, не нуждались в это время в ТКС, в группе детей старшего возраста этот показатель составил 54% [21].



Нестероидный

ЭЛИДЕЛ

(пимекролимус) крем 1 %

Атопический дерматит под контролем



- Не имеет аналогов в России
- Разрешен для применения у детей с 3-месячного возраста
- Быстро устраняет зуд и другие симптомы атопического дерматита¹
- Безопасен при длительном применении, не вызывает атрофии кожи²
- Может применяться на чувствительных участках кожи, таких как лицо, шея, кожные складки^{3,4}

... Теперь у нас
есть решение



Полную информацию о препарате можно получить в ООО «Новартис Фарма» по адресу:
115035, Москва, ул. Садовническая, д.82, стр.2.
Тел.: (495) 967 12 70, 969 21 75. Факс: (495) 969 21 76.
www.novartis.ru

1. Wellington K., Jarvis B. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. Drug. 2002; 62 (5): 817–840.
2. Queille-Roussel C. et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not include skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. Br J Dermatol. 2001; 144: 507–513. 3. Eichenfield L. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. Am J Acad Dermatol. 2002; 46: 495–504. 4. Lubbe J. et al. Clinical use of pimecrolimus in atopic eczema: a 6-month open label trial in 947 patients. Poster presented at EADV, 2003, Barcelona.

В отдельных работах показана эффективность длительного интермиттирующего применения крема пимекролимуса 1%. Так, T. Hultsch и соавт. приводят результаты эпизодического использования (при появлении первых признаков обострения: гиперемия, сухость кожи) пимекролимуса 1% в течение 12 мес, свидетельствующие о значительном уменьшении количества обострений, т.е. о расширении зоны контроля заболевания [22].

В исследовании M. Meurer и соавт. показано, что использование в базисной терапии АТД у детей пимекролимуса 1% позволяет значительно снизить количество обострений заболевания, а также уменьшить потребность в ТКС. Доля новорожденных, получавших в качестве базисной терапии ингибитор кальциневрина в течение 2 лет, без обострений заболевания и не использовавших гормональные препараты местного действия, составила 67,6%. При этом 70% детей, не применявших ингибитор кальциневрина, испытывали потребность в ТКС [23].

A.K. Gupta и M. Chop установили, что при применении в терапии обострений АТД у детей пимекролимуса 1% значительное уменьшение симптомов отмечается в течение 1-й недели, а полное исчезновение клинических проявлений — при 3-недельной продолжительности лечения [24].

M. Meurer и соавт., оценивая потребность в ТКС у детей ($n = 96$), получающих пимекролимус 1%, показали, что из 24 нед исследуемого периода местные стероиды пациенты использовали только 14,2% дней, тогда как в контрольной группе — 37,2% дней [23].

Наибольшая эффективность пимекролимуса 1% у детей, страдающих АТД, по мнению L. Eichenfield и соавт. (динамика индекса EASI — Eczema Area and Severity Index), отмечена при использовании крема на чувствительных участках кожи (кожа век, лица, шеи). Значимое по сравнению с плацебо снижение индекса EASI установлено также на других участках поражения [25]. Аналогичные результаты получены J. Lubbe и соавт. (дети, $n = 947$) [26].

Клинические исследования, проведенные у детей с АТД ($n = 19\,000$), убедительно доказали высокую эффективность препарата при длительном (12 мес) использовании. Применение пимекролимуса 1% способствовало купированию симптомов АТД (особенно зуда кожи), уменьшению площади поражения, степени тяжести заболевания, увеличению длительности ремиссии в 2 раза, а также снижению количества обострений в 4 раза на протяжении 12 мес лечебного периода [27].

По данным S. McKenna и соавт. при применении пимекролимуса 1% эффективность препарата как хорошую оценивали 79,3% врачей и 76,5% пациентов, причем основные симптомы АТД (такие, как зуд, гиперемия) претерпевали обратное развитие в течение 3–10 дней, а значительное улучшение КЖ отмечали и дети, и члены их семей (рандомизированное исследование, дети, $n = 5665$). Авторами отмечено, что данный фармакотерапевтический режим приводил по истечении 12 мес лечебного периода к значительному увеличению уров-

ня КЖ детей (нормализация сна вследствие быстрого купирования зуда) и их родителей [28].

Результаты многоцентрового рандомизированного исследования ($n = 196$) показали, что после 4 нед применения пимекролимуса 1% при АТД у детей индекс SCORAD уменьшился на 71,5%. Улучшение психосоматического состояния отметили 14,6% детей, положительную динамику психоэмоциональной сферы — 16,1% [29, 30]. При исследовании КЖ родителей детей с АТД (D. Whalley, J. Huels и соавт.) определяли соответствующий индекс КЖ (PIQoL-AD — Parent's Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis) при назначении пимекролимуса 1% детям с АТД в течение 6 нед. Достоверное увеличение PIQoL-AD выявлено в 65,6% семей (рандомизированное исследование, $n = 403$, дети) [31].

J. Fowler и соавт. отметили исчезновение клинических симптомов АТД у детей от 2 до 17 лет на фоне кратковременной терапии (8 дней) пимекролимусом 1%. У преобладающего большинства пациентов с легким и среднетяжелым АТД зуд исчезал в течение 48–72 ч [32]. По данным K. Breuer и соавт. при применении пимекролимуса 1% в течение 4 нед обратное развитие претерпевали все симптомы АТД (зуд, гиперемия, шелушение) [18].

Результаты обсервационного исследования клинической эффективности пимекролимуса 1%, проведенного в России у детей, больных АТД ($n = 86$), показали, что при легком течении заболевания АТД гиперемия кожи исчезала к концу 2-х суток, а инфильтрация кожи и высыпания — на 4–5-е сутки. Индекс SCORAD на фоне применения ингибитора кальциневрина уменьшался в 5 раз через 6 дней терапии. Наиболее выраженный эффект получен у детей на ранних стадиях АТД, при эритематозно-сквамозной форме заболевания и при аппликации пимекролимуса 1% на чувствительные участки кожи [33].

Таким образом, данные Национального многоцентрового клинко-эпидемиологического исследования АТД свидетельствуют о том, что основной стратегией терапии заболевания у детей до сих пор остается лечение обострений. Вместе с тем, без использования профилактической терапии нельзя в полной мере контролировать болезнь. При этом результаты, проводимые отечественными и зарубежными авторами, касающиеся эффективности нестероидного противовоспалительного препарата пимекролимус 1% крем (Элидел), демонстрируют, что только этот подход к лечению АД сопряжен с удлинением продолжительности «зоны клинического контроля» и ассоциирован с достоверным уменьшением количества обострений заболевания, увеличением качества жизни детей. Принимая во внимание эти данные, следует рекомендовать использование препарата пимекролимус 1% крем (Элидел) с профилактической целью при лечении детей, больных АТД. Вместе с тем необходимо расширять клинические исследования, направленные на изучение эффективности применения пимекролимуса в режиме достижения контроля над заболеванием, равно как и на разработку концепции «зона клинического контроля».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М., 2004. — С. 52.
2. Williams H.C. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: where do we go from here? // *Arch. Dermatol.* — 1999. — V. 135, № 5. — P. 583–586.
3. Rudikoff D., Lebwohl M. Atopic dermatitis // *Lancet.* — 1998. — V. 6, № 351. — P. 1715–1721.
4. Boguniewicz M., Fiedler V.C., Raimer S. et al. Randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — № 102. — P. 637–644.
5. Sugiura H., Umemoto N., Deguchi H. et al. Prevalence of childhood and adolescent atopic dermatitis in a Japanese population: comparison with the disease frequency examined 20 years ago // *Acta Derm. Venereol.* — 1998. — V. 78, № 4. — P. 293–254.
6. Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра. Согласительный документ ассоциации детских аллергологов — иммунологов России. — М., 2004. — С. 96.
7. Kay J., Gawkrödger D.J., Mortimer M.J. et al. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1994. — V. 30, № 1. — P. 35–39.
8. Reid P., Lewis-Jones M.S. Sleep difficulties and their management in preschoolers with atopic eczema // *Clin. Exp. Dermatol.* — 1995. — V. 20, № 1. — P. 38–41.
9. Lawson V., Lewis-Jones M.S., Finlay A.Y. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire // *Br. J. Dermatol.* — 1998. — V. 138, № 1. — P. 107–113.
10. Elliott B.E., Luker K. The experiences of mothers caring for a child with severe atopic eczema // *J. Clin. Nurs.* — 1997. — V. 6, № 3. — P. 241–247.
11. Ревякина В.А., Огородова Л.М., Деев И.А. и др. Результаты Национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей // *Аллергология.* — 2006. — № 1. — С. 3–10.
12. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL Consensus Report // *J. Allergy.* — 2006. — № 61. — P. 969–987.
13. Giusti F., Matrella A., Bertony L. Skin barrier, hydration, and pH of the skin of infants under 2 years of age // *Ped. Derm.* — 2001. — № 18. — P. 93–96.
14. Walsh P., Aeling J.L., Huff L. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent steroids // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1993. — № 29. — P. 501–503.
15. Zachariae H. Renal toxicity of long-term cyclosporine // *Scand. J. Rheumatol.* — 1999. — № 28. — P. 65–68.
16. Wahn U., Bos J.D., Goodfield M. et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children // *Pediatrics.* — 2002. — № 110. — P. 2.
17. Harper J., Green A., Scott G. et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* — 2001. — V. 144, № 4. — P. 781–787.
18. Breuer K., Werfel T., Kapp A. Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis // *Am J. Clin. Dermatol.* — 2005. — V. 6, № 2. — P. 65–77.
19. Simon D., Lubbe J., Wuthrich B. et al. Benefits from the use of a pimecrolimus-based treatment in the management of atopic dermatitis in clinical practice. Analysis of a Swiss cohort // *Dermatology.* — 2006. — V. 213, № 4. — P. 313–318.
20. Papp K.A., Breuer K., Meurer M. et al. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2005. — V. 52, № 2. — P. 247–253.
21. Papp K.A., Werfel T., Folster-Holst R. et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2005. — V. 52, № 2. — P. 240–246.
22. Hultsch T., Kapp A., Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis // *Dermatology.* — 2005. — V. 211, № 2. — P. 174–187.
23. Meurer M., Fartasch M., Albrecht G. et al. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis // *Dermatology.* — 2004. — V. 208, № 4. — P. 365–372.
24. Gupta A.K., Chow M. Pimecrolimus: a review // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2003. — V. 17, № 5. — P. 493–503.
25. Eichenfield L.F., Lucky A.W., Langley R.G. et al. Use of pimecrolimus cream 1% (Elidel) in the treatment of atopic dermatitis in infants and children: the effects of ethnic origin and baseline disease severity on treatment outcome // *Int. J. Dermatol.* — 2005. — V. 44, № 1. — P. 70–75.
26. Lubbe J., Friedlander S.F., 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. — V. 7, № 2. — P. 121–131.
27. 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. — V. 110, № 2. — P. 277–284.
28. McKenna S.P., Whalley D., de Prost Y. et al. Treatment of paediatric atopic dermatitis with pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981): impact on quality of life and health-related quality of life // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2006. — V. 20, № 3. — P. 248–254.
29. 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. Allerg. Immunol.* — 2005. — V. 16, № 6. — P. 527–533.
30. Staab D., Pariser D., Gottlieb A.B. et al. Low systemic absorption and good tolerability of pimecrolimus, administered as 1% cream (Elidel) in infants with atopic dermatitis—a multicenter, 3-week, open-label study // *Pediatr. Dermatol.* — 2005. — V. 22, № 5. — P. 465–471.
31. Whalley D., Huels J., McKenna S.P., Van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis // *Pediatrics.* — 2002. — V. 110, № 6. — P. 1133–1136.
32. Fowler J., Johnson A., Chen M., Abrams K. Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1% // *Cutis.* — 2007. — V. 79, № 1. — P. 65–72.
33. Смирнова Г.И. Современная концепция лечения атопического дерматита у детей. — М., 2006. — С. 132.