Разработка нового средства топической проактивной терапии для больных хроническими дерматозами

Н.В. КУНГУРОВ, Н.В. ЗИЛЬБЕРБЕРГ, М.М. КОХАН, О.А. ВОРОНОВА[1], Н.П. ЕВСТИГНЕЕВА, Е.Л. ХАРСЕВИЧ, А.И. ПОЛИЩУК

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России, Екатеринбург

Design of a new agent for topical proactive therapy in patients with chronic dermatoses

N.V. KUNGUROV, N.V. ZILBERBERG, M.M. KOKHAN, O.A. VORONOVA, N.P. EVSTIGNEEVA, E.L. KHARSEVICH, A.I. POLISHCHUK

Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

Ключевые слова: наружные средства, атопический дерматит, терапия, пиритион цинк, микробиологические исследования.

Key words: topical agents, atopic dermatitis, therapy, pyrition, zinc, microbiological studies.

В России, несмотря на совершенствование клинико-терапевтических подходов, проводимую диспансерную и профилактическую работу специалистов, одногодичная заболеваемость атопическим дерматитом (АтД) среди детей в 2009—2010 гг. достигала 1134,0—1082,0 случая на 100 000 детского населения, а среди взрослых составила 96,6—87,7 случая на 100 000 взрослого населения. При этом доля взрослых пациентов среди всех больных АтД составляет 36,7—35,1%. АтД — наследственно обусловленное хроническое, рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, отличающееся широким спектром клинических проявлений, эволютивным возрастным полиморфизмом, постоянным и мучительным симптомом которого является зуд кожи [1—7]. Длительное течение процесса с частыми обострениями, локализация очагов на открытых участках кожного покрова, выраженный зуд, вынужденные ограничения в образе жизни приводят к социальной дезадаптации пациентов, трудностям межличностного общения и в отдельных случаях критично снижают качество их жизни [8, 9]. Среди многообразия средств наружной терапии наиболее востребованными в силу быстроты развития и активности противовоспалительного действия при АтД являются кортикостероидные препараты. Однако бесконтрольное применение наружных кортикостероидных средств, особенно у детей, требует более строгого подхода [10—16]. Исследования последних лет с очевидностью показали, что описанные конституциональные и приобретенные дефекты эпидермальных функций (снижение продукции нативных липидов, повышенная потеря воды и проницаемость эпидермиса) у больных с АтД фиксируются не только в очагах острого и хронического воспаления, но и в неизмененной коже [17—21].

В настоящее время разработана методология альтернативного подхода к наружному лечению АтД, названного «проактивной терапией». «Проактивный» подход к наружному лечению предусматривает интенсивную топическую противовоспалительную терапию в период обострения дерматоза, продолжающуюся до полного регресса высыпаний, последующее долгосрочное применение наружного лечения противовоспалительными средствами в низкодозовом режиме, как правило, 2 раза в неделю с интервалом в 2 сут. При этом аппликации активного противовоспалительного лекарственного средства назначаются на участки кожи, где ранее были высыпания, и одновременно на непораженную кожу перманентно используются эмоленты [14, 15]. Концепция необходимости пролонгированной наружной терапии и перманентного ухода за кожей у больных АтД с целью длительного сдерживания субклинического воспаления и продления состояния ремиссии, в сочетании с риском формирования осложнений при длительном использовании как топических глюкокортикостероидных средств, так и

© Коллектив авторов, 2013

[1]e-mail: voronova.70@mail.ru

топических ингибиторов кальциневрина обусловили необходимость разработки новых наружных средств для длительного применения у больных АтД в межрецидивный период, содержащих противовоспалительные действующие вещества, адъювантные ингредиенты для смягчения, увлажнения и ожирения кожи.

Цель исследования — разработать новые (оригинальные) наружные средства для лечения больных АтД в межрецидивный период для минимизации последствий воспалительного процесса с функцией восстановления барьерных свойств кожи, способствующих увеличению периода клинической ремиссии и профилактирующих развитие обострений кожного процесса.

В задачи исследования входило:

— провести информационно-аналитическую проработку данных по компонентному составу имеющихся отечественных и зарубежных эффективных наружных средств для ухода за кожей у больных хроническими дерматозами;

— обосновать компонентный состав нового наружного средства в виде крема для больных АтД с учетом введения активных действующих нестероидных фармсубстанций и веществ основы, оказывающих увлажняющее, ожиряющее и протективное действие на кожу;

— исследовать физико-химические характеристики новых наружных средств, в том числе на содержание токсичных элементов и радионуклидов;

— оценить органолептические свойства экспериментальных вариантов новых наружных средств в виде крема для больных АтД на здоровых добровольцах;

— исследовать микробиологические свойства новых наружных средств в виде крема для больных АтД;

— установить параметры воздействия на кожу, переносимость возможности формирования побочных действий, комплаентность новых наружных средств в виде крема у больных АтД легкой степени (межрецидивный период) в сравнении с наружными средствами компараторами.

Исследования проводились в рамках государственного задания ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России, раздел 2: выполнение прикладных научных исследований «Разработка новых средств топической терапии для больных хроническими дерматозами», утвержденного Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 24.12.12 (государственная регистрация №01201282285).

Материал и методы

Проведен информационно-аналитический поиск по разделам: современный подход к использованию наружных средств терапии больных АтД в межрецидивный период; фармакологические свойства цинк пиритиона (ЦП) в кремовой, мазевой и в жидкой фазе, фармакологические свойства мочевины при наружном применении; актуальные мазевые, кремовые и жидкие основы наружных препаратов; возможности объективных неинвазивных методов изучения физиологических параметров кожи. Изучены отечественные и зарубежные публикации за 1990—2012 гг. Контент-анализ показал, что в «Государственном реестре лекарственных средств» зарегистрировано более 20 негормональных препаратов для наружного применения. Одним из эффективных компонентов для лечения хронических дерматозов является пиритион цинка [22—27].

Микробиологический анализ экспериментальных образцов нового наружного средства проводили с соблюдением правил асептики для исключения вторичного микробного загрязнения. Лабораторные испытания качества образцов топического средства по микробиологическим показателям безопасности для здоровья человека проводили согласно МУК 4.2.801-99 «Методы микробиологического контроля парфюмерно-косметической продукции». От каждой партии образцов, подлежащих контролю, брали не менее 3 ед. Результаты оценивали по каждому образцу отдельно. Просмотр посевов осуществлялся ежедневно. Микробиологический анализ включал следующие этапы:

— подготовку проб для определения микробиологической чистоты;

— определение собственной антимикробной активности образцов;

— контроль образцов изучали стандартизованным методом анализа. При микробиологическом контроле образцов использовали стандартизованные методы микробиологического посева. Определяли следующие группы микроорганизмов: мезофильные аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы; дрожжи, дрожжеподобные и плесневые грибы; бактерии семейства *Enterobacteriaceae*; бактерии вида *S. aureus*; бактерии вида *P. aeruginosa*;

— определение общего количества мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных бактерий. Метод основан на выявлении и количественном подсчете всех выросших колоний микроорганизмов при культивировании посевов в аэробных условиях при температуре 30±1 °С в течение 72±3 ч в пересчете их количества на 1 г ($см^3$) исследуемого образца;

— определение количества дрожжей, дрожжеподобных и плесневых грибов по вышеописанной методике;

— выявление и идентификация бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, грамотрицательных неспорообразующих палочек *P. aeruginosa* и грамположи-

тельных кокков *S. aureus*. Метод выявления данных микроорганизмов основан на использовании накопительных и селективных питательных сред с дальнейшей идентификацией выявленных бактерий по биохимическим тестам.

Сравнительные клинические испытания органолептических свойств образцов нового наружного средства проводили в группе из 20 добровольцев в возрасте 18—30 лет без аллергических заболеваний в анамнезе, с клинически здоровой кожей. В рамках слепого сравнительного испытания выдавались тубы с кремом (5 вариантов образцов разного компонентного состава) и в качестве средств сравнения использовали образцы официнальных кремов Скин-кап и Цинокап. Все тубы имели только идентификационный номер. Критериями оценки служили цвет, запах, текстура, консистенция, распределение и впитывание в кожу, которые оценивали испытуемые по возрастанию позитивности показателя от 0 до 5 баллов.

Для исследования характеристик кожи, побочных действий и переносимости нового наружного средства и средства сравнения использовали оригинальную «Анкету участника клинического исследования нового средства для больных АтД», предусматривающую оценку характеристик кожи и выраженности возможных побочных явлений при использовании нового наружного средства, всего по 12 признакам с использованием визуально-аналоговых шкал (ВАШ) от 0 до 10 баллов.

Для определения значимости различий полученных параметров в основной и контрольной группах использовали параметрические и непараметрические методы статистического анализа на основе использования методов доказательной медицины.

Различия считали достоверными, если уровень значимости не превышал 0,05.

Для оценки эффективности, переносимости и безопасности нового наружного средства в виде крема, содержащего ЦП в концентрации 0,2%, проведено одноцентровое, двойное слепое компаратор-плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах у взрослых больных АтД легкого и среднетяжелого течения в межрецидивный период. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) при ФГБУ УрНИИДВиИ Минздрава России (протокол заседания ЛЭК №6 от 26.12.12 для продолжения исследования протокол №2 от 14.02.13). Для объективизации оценки эффективности терапии использовали стандартизованный индекс SCORAD (баллы), исчисляемый врачом-исследователем во время каждого визита, начиная со 2-го (вычисляется по степени регресса показателя SCORAD: доля регресса показателя (в %) по отношению к таковому до лечения).

Для оценки влияния АтД на качество жизни пациентов использовался дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) — стандартизованный вопросник, который пациент заполнял во время каждого визита, начиная со 2-го: вычислялись степень регресса ДИКЖ, % регресса показателя по отношению к таковому до лечения (Н.Г. Кочергин, 1998). Индивидуальная регистрационная карта клинического исследования заполнялась врачом-исследователем на каждом визите.

Критерии включения: возраст не моложе 18 лет; установленный диагноз АтД легкой и средней степени тяжести с поражением не более 30% площади тела, неэкссудативная форма, отсутствие вторичных инфекционных осложнений; диагноз АтД в стадии неполной ремиссии; значение стандартизованного индекса SCORAD до лечения не более 20 баллов; четкое соблюдение протокола исследования и графика визитов.

Критерии исключения: применение топических стероидов или системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессантов, препаратов антибактериальной терапии, физио- и фототерапии как минимум за 30 сут до включения пациента в исследование и начала терапии; наличие инфекционных осложнений (пиогенных, вирусных, грибковых) как минимум за 30 сут до включения пациента в исследование и начала терапии; участие в другом клиническом исследовании в течение 30 предшествующих дней и одновременное участие в другом клиническом исследовании; наличие противопоказаний к поименованным в протоколе исследования наружным средствам; гиперчувствительность к активным субстанциям и ингредиентам основы поименованных в протоколе препаратов; неготовность пациента следовать рекомендациям исследователя.

Результаты и обсуждение

На основании анализа результатов научно-информационного поиска разработан компонентный состав и изготовлены 5 вариантов опытных образцов кремов, содержавших в качестве действующих веществ ЦП, мочевину, в составе основы — воск, карбопол, воду очищенную, загустители, стабилизаторы, а также растительные масла и глицерин в качестве эмолентов, и другие ингредиенты в разных процентных соотношениях.

Процесс приготовления крема (ОАО Концерн «Калина»): готовили смеси водорастворимых и жирорастворимых вспомогательных веществ, нагревали до 80—85 °С, смешивали и получали прямую эмульсию при помощи гомогенизатора, полученные образцы расфасовывали в тубы. Стабильность эмульсий определяли при 45 °С в течение 20 мин, а затем центрифугировали в течение 5 мин 1000 об/мин. Стабильность качественных характеристик оценивали экспресс-методом при термостатировании 45 °С и замораживании –15 °С. Основным от-

***Таблица 1*. Результаты сравнительной оценки добровольцами органолептических показателей экспериментальных образцов и наружных средств* (баллы)**

Показатель	Экспериментальные образцы					Официнальные крема	
	№1	№2	№3	№4	№5	Скин-кап	Цинокап
Цвет	4,8±0,8	5	5	5	5*	5	4,8±0,7
Запах	5	5	5	5	5*	5	4,8±0,8
Консистенция	4,6±0,9	4,8±0,6	4,6±0,2	4,6±0,6	5*	4,8±0,5	4,6±1,0
Текстура	4,4±0,6	4,4±0,8	4,8±0,6	4,8±0,5	4,8±0,5	4,6±0,2	4,8±0,8
Распределение	3,8±0,6	4,6±1,2	4,8±0,5	4,8±0,6	5*	4,6±0,6	3,0±0,5
Впитывание в кожу	3,8±0,6	3	4	4	4,8±0,4	4,6±0,4	4,4±0,8
Итого из максимальных 30 баллов	26,4±0,8	26,8±1,0	28,2±0,5	28,2±0,5	29,6±0,5^{+}	28,6±0,3	26,4±0,7

Примечание. * — максимально положительная оценка 5 баллов. $^{+}$ — $p<0,05$ при сравнении образцов.

***Таблица 2*. Физико-химические показатели нового наружного средства (крема)**

Показатель	Характеристика и норма
Внешний вид	Однородная масса, не содержащая посторонних примесей
Цвет	Белый
Запах	Свойственный запаху данного изделия
Массовая доля воды и летучих веществ, %	5,0—98,0
pH	5,0—9,0
Коллоидная стабильность	Стабилен
Термостабильность	Стабилен
Массовая доля ЦП, % масс.	Не более 0,2
Массовая доля суммы тяжелых металлов, % (мг/кг), не более	0,0020 (20,0)

***Таблица 3*. Содержание токсичных элементов и радионуклидов**

Элемент	Допустимые уровни, мг/кг, не более
Свинец	Нет (ГОСТ 26932-86)
Мышьяк	Нет (ГОСТ 26930-86)
Ртуть	Нет (ГОСТ 26927-86)

личием вариантов 1 и 2—5 является применение в качестве загустителя стеариновой кислоты и карбопола-940 соответственно. Варианты 2—5 отличаются наличием или отсутствием эмолентов и увлажняющих веществ, а также их концентрацией.

При клиническом испытании, для сравнения органолептических свойств образцов крема, 20 добровольцам выдавались тубы с кремом, на которых был написан идентификационный номер. Критериями оценки образца служили цвет, запах, текстура, консистенция, распределение и впитывание в кожу, оцениваемые испытуемыми по возрастанию позитивности показателя от 0 до 5 баллов. В качестве контроля использовали образцы официнальных кремов Скин-кап и Цинокап. Результаты сравнительного анализа параметров использованных наружных средств представлены в **табл. 1**.

Образец №5 получил высшую балльную оценку органолептических свойств (29,6 балла из 30 максимально возможных), оказался оптимальным по текстуре и распределению для сухой и чувствительной кожи. Преимущества образца №5 достигаются за счет соблюдения баланса содержания действующих ингредиентов (ЦП и мочевина), а также наличия значимого количества увлажняющих ингредиентов (эмолентов) в составе основы, отсутствия парабенов.

В лаборатории ОАО Концерн «Калина» проведены испытания физико-химических свойств нового наружного средства (крем) в соответствии с СанПиН 1.2.681-97 «Гигиенические требования к производству и безопасность парфюмерно-косметической продукции», результаты представлены в **табл. 2 и 3**. Результаты тестирования нового наружного средства (крем) продемонстрировали полное соответствие СанПиН 1.2.681-97 и поименованными ГОСТами по физико-химическим показателям и содержанию токсичных элементов и радионуклидов.

Проведены сравнительные микробиологические исследования 5 образцов суспензии ЦП 48,0% («HallStar Company», США), 5 образцов водной суспензии ЦП 0,2%, а также 5 образцов разработанного нового оригинального средства (кремовой композиции):

— топическое средство №1: суспензия ЦП 0,2% (5 образцов);

— топическое средство №2: суспензия ЦП 48,0% (5 образцов);

— топическое средство №3: крем ЦП 0,2% (5 образцов).

Установлено, что из всех тестируемых образцов антимикробным действием обладают 5 образцов суспензии ЦП 48,0% («HallStar Company», США). Общее количество мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных бактерий в суспензии ЦП 0,2% — менее $1{,}0 \cdot 10^1$, в креме ЦП 0,2% — $1{,}0 \cdot 10^1$. Дрожжи, дрожжеподобные и плесневые грибы, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aerugenosa*, *S. aureus* во всех тестируемых образцах не обнаружены. Следовательно, экспериментальный образец наружного средства по микробиологическим показателям безопасности соответствует требованиям СанПиН 1.2.681-97 «Гигиенические требования к производству и безопасности парфюмерно-косметической продукции».

Для клинической оценки новое наружное средство (по общероссийскому классификатору продукции — косметическое средство особого назначения; код ОКП 915810) применяли 15 больных АтД легкой степени, у которых SCORAD до лечения в среднем составлял 8,1±1,3 балла. Группу сравнения составили 15 больных АтД легкой степени, у которых до начала лечения среднегрупповой индекс SCORAD был 8,3±0,9 балла, т.е. статистически не отличался от показателя в основной группе ($p>0{,}05$). Возрастно-половые, клинические показатели пациентов обеих групп были сопоставимы. Исследуемое новое наружное средство и средство сравнения (больным группы сравнения в качестве наружного средства применяли крем Цинокап — ЦП 0,2%) выдавалось пациентам в тубах, на которых был обозначен идентификационный номер. Наружное средство использовали на участки типичной локализации кожных проявлений АтД, наносили 2 раза в сутки.

По окончании 4-недельного курса терапии в обеих группах лечащий врач оценивал выраженность остаточных симптомов АтД. Также фиксировалось субъективное отношение пациентов к проведенному наружному лечению (факторы комплаентности терапии). Учитывалась выраженность указанных симптомов более (менее) 5 баллов по шкале ВАШ, исчислялась доля пациентов с выраженностью симптомов.

В ходе сравнительного исследования было выявлено значимое превосходство нового наружного средства (крема): при его использовании у больных АтД в 1,5 раза реже, чем при лечении кремом-аналогом, отмечалось шелушение кожи, в 2,0 раза реже наблюдались остаточная сухость кожи и ее покраснение, в 2,9 раза реже — стягивание кожи, полностью отсутствовали зуд, жжение и отечность. Пациенты характеризовали новое наружное средство как отлично и хорошо переносимое (93,3%), отмечали высокую удовлетворенность от его использования и общую удовлетворенность пациента свойствами кожи после лечения (100,0 и 93,3% соответственно).

Оценка характеристик кожи, побочных действий и переносимости при использовании нового наружного средства и крема-аналога представлена в **табл. 4**.

По результатам исследований оформлена заявка №2012134483 на изобретение «Средство наружного лечения для больных атопическим дерматитом», приоритет от 10.08.12; решение о выдаче патента от 05.06.13.

Выводы

Проведенный контент-анализ материалов по наружному лечению больных АтД убедительно свидетельствует о необходимости пролонгированной терапии пациентов после регресса основных клинических проявлений в межрецидивный период, что

Таблица 4. **Сравнительная оценка переносимости и побочных действий нового наружного средства и крема Цинокап**

Показатель	Признак	Удельный вес больных, %	
		новое наружное средство (15 человек)	крем Цинокап (15 человек)
По оценке врача	Сухость	13,3	26,7
	Чувство стягивания кожи	6,7	20,0
	Зуд	—	13,3
	Жжение кожи	—	6,7
	Покраснение кожи	6,7	13,3
	Отечность кожи	—	6,7
	Шелушение кожи	13,3	20,0
	Появление мелких пустул	—	—
По оценке пациента	Общий дискомфорт	—	20,0
	Переносимость препарата отличная, хорошая	93,3	66,7
	Удовлетворенность от использования препарата	100,0	73,3
	Общая удовлетворенность пациента свойствами кожи после лечения	93,3	60,0

обосновано наличием остаточного, субклинического воспаления в типичных местах локализации высыпаний и в видимо здоровой коже данных пациентов. Предварительная рабочая гипотеза о возможности создания для больных АтД наружного средства для применения в межрецидивный период, сочетающего противовоспалительные, слабые кератолитические, гидратирующие, ожиряющие компоненты, реализована в разработке экспериментальных композиций в лекарственной форме крема. Разработанные композиции содержат в качестве действующих веществ пиритион цинк, мочевину, а в составе основы — воск, карбопол, воду очищенную, загустители, стабилизаторы, а также растительные масла и глицерин в качестве эмолентов, и другие ингредиенты в различных процентных соотношениях; все ингредиенты в используемых процентных долях разрешены к наружному применению в установленном порядке.

В ходе стандартных испытаний нового наружного средства в виде крема для больных АтД установлено соответствие образца СанПиН 1.2.631-97 и необходимым ГОСТам по физико-химическим показателям и содержанию токсичных элементов и радионуклидов, а также микробиологическим показателям безопасности.

Клиническая оценка нового средства крем для больных АтД в сравнении с официнальным кремом выявила значимое превосходство нового наружного средства, при использовании которого у больных АтД существенно реже, чем при лечении наружным средством сравнения, отмечались шелушение кожи, остаточная ее сухость и покраснение, стягивание, полностью отсутствовали зуд, жжение и отечность. Пациенты отмечали отличную и хорошую переносимость нового наружного средства (крема), высокую удовлетворенность от его использования и общую удовлетворенность свойствами кожи после лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кубанова А.А.* Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации по данным официальной государственной статистики. Вестн дерматол и венерол 2008; 5: 8—18.
2. *Кубанова А.А.* Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем и дерматозами на территории Российской Федерации. Вестн дерматол и венерол 2010; 5: 4—21.
3. Дети в России. 2009: Стат. сб./ЮНИСЕФ, Росстат. М 2009.
4. *Малишевская Н.П.* Состояние заболеваемости и диспансерного наблюдения больных хроническими дерматозами населения Свердловской области. Совр пробл дерматовенерол иммунол и врач косметол 2010; 6: 62—68.
5. *Кунгуров Н.В.* Организационно-процессуальные аспекты оказания дерматовенерологической помощи в условиях реформирования здравоохранения. Екатеринбург 2007.
6. *Торопова Н.П.* Атопический дерматит у детей — современные клинико-патогенетические аспекты заболевания и подходы к наружной терапии. Вопр совр педиатр 2009; 8: 5: 98—105.
7. *Bieber T.* Atopic Dermatitis. Ann Dermatol 2010; 22: 2: 125—137.
8. *Carroll C.L.* The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. Pediatr Dermatol 2005; 22: 192—199.
9. *Кунгуров Н.В.* Организационные аспекты оказания специализированной помощи детям, больным хроническими дерматозами. Вестн дерматол и венерол 2010; 5: 22—28.
10. *Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. и др.* Медицинские технологии в практике врача-дерматовенеролога. В кн.: Организационно-процессуальные аспекты оказания дерматовенерологической помощи в условиях реформирования здравоохранения. Гл. 2. Под ред. Н.В. Кунгурова. Екатеринбург 2007; 20—159.
11. *Кениксфест Ю.В.* Современный подход к наружной терапии и реабилитации кожи пациентов с атопическим дерматитом. Клин дерматол и венерол 2006; 1: 59—62.
12. *Nebus J.* A daily oat-based skin care regimen for atopic skin. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 1—3: AB67.
13. *Wollenberg A.* Proactive therapy of atopic eczema — an evidence-based concept with a behavioral background. JDDG 2009; 7: 2: 117—121.
14. *Кохан М.М.* Эффективность сочетанного применения наружных средств и увлажнения кожи у больных атопическим дерматитом. Вестн дерматол и венерол 2007; 4: 55—60.
15. *Wollenberg A.* Proactive therapy of atopic dermatitis — an emerging concept. Allergy 2009; 64: 276—278.
16. *Peserico A.* Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. Br J Dermatol 2008; 158: 801—807.
17. *Howell M.D.* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 7—12.
18. *Hvid M.* IL-25 in atopic dermatitis: a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction? Invest Dermatol 2011; 131: 150—157.
19. *Danby S.G.* A New Understanding of Atopic Dermatitis: The Role of Epidermal Barrier Dysfunction and Subclinical Inflammation. DERMA 2010; 1: 2: 33—46.
20. *Thaçi D.* Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. Br J Dermatol 2008; 159: 6: 1348—1356.
21. *Елисютина О.Г.* Применение такролимуса у больных атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. Первый клинический опыт в России. Рос аллергол журн 2011; 6: 68—76.
22. *Мокроносова М.А.* Терапевтический эффект активированного цинка пиритиона у больных с синдромом атопического дерматита/экземы с сенсибилизацией к дрожжеподобным грибам. Рос аллергол журн 2004; 3: 83—87.
23. *Скрипкин Ю.К.* Активированный пиритион цинка («Скин-кап»). Механизмы действия. Клиническое применение. Рос аллергол журн 2007; 3: 70—75.
24. *Казначеев К.С.* Апоптоз клеток-мигрантов кожи у детей с атопическим дерматитом на фоне применения крема «Скин-кап». Аллергология 2006; 3: 7—11.
25. *Кубанова А.А.* Оценка эффективности препарата «Скин-кап» в лечении псориаза и себореи волосистой части головы. Вестн дерматол и венерол 1997; 1: 45—46.
26. *Латий О.В.* Иммуногистологические особенности применения препарата Скин-кап в сравнении с наружными стероидами у больных атопическим дерматитом. Вестн дерматол и венерол 2005; 1: 46—50.
27. *Кулагин В.И., Шекрота А.Г., Павлова О.В., Никифорова Г.Д., Арутюнова Е.С.* Нестероидная наружная терапия активированным цинк пиритионом атопического дерматита и псориаза у детей. Педиатрия 2005; 6: 57—61.