



ТАКРОЛИМУС ПРИ ПЕРИАНАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ БОЛЕЗНИ КРОНА (обзор литературы)

Нанаева Б. А., Варданян А. В.

ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» МЗ РФ, Москва

Блезнь Крона (БК) — хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. БК впервые была описана в 1932 году [1]. Заболеваемость БК в экономически развитых странах составляет 2–4 человека на 100 000 населения в год, распространенность — 30–50 случаев на 100 000 населения [2].

Распространенность БК в России в целом неизвестна. Единственное эпидемиологическое исследование, проведенное в Московской области, показало, что заболеваемость БК среди взрослого населения в Московской области составила 3,4 на 100 000 населения, при этом ежегодно регистрируются 7–9 новых случаев этого заболевания [3; 4].

БК характеризуется поражением любых отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако чаще всего в патологический процесс вовлекается терминальный отдел подвздошной кишки [5]. По данным некоторых авторов [5], приблизительно в 30–50% случаев изменения ограничиваются только тонкой кишкой, у 55% больных обнаруживаются поражения подвздошной и толстой кишки, в 15–42% наблюдений — только толстой кишки (преимущественно ее правых отделов).

Перианальные поражения нередко являются первым проявлением БК [8] и чаще всего характерны для БК толстой кишки — до 75–84% случаев и реже при терминальном илеите — до 25% [1]. Впервые случаи перианального поражения были описаны у больных с регионарным энтеритом в 1938 году [6; 7].

Одним из наиболее частых проявлений БК является формирование наружных и внутренних свищей вследствие трансмурального характера воспаления. Ректовагинальные и параректальные свищи встречаются у 25–75% пациентов [8]. Частота возникновения свищей при длительном течении БК

достигает 40% [6], что нередко служит показанием к проведению хирургического лечения в связи с прогрессированием гнойного процесса [6]. Риск потери функции запирающего аппарата прямой кишки отмечен у 12–39% больных [9]. Некоторые авторы [10] указывают на неблагоприятный прогноз хирургического вмешательства при перианальных осложнениях БК и предлагают консервативное и хирургическое лечение после формирования кишечной стомы [11]. В качестве консервативных методов лечения используют антибиотики (метронидазол, ципрофлоксацин), эффективность которых отмечается в 70–90% совместно с терапией иммуносупрессорами — меркаптопурином, имураном, циклоспорином [12]. Частота рецидивов перианальных поражений после хирургического вмешательства достигает 26% при локализации воспалительного процесса в прямой кишке и до 14% — при поражении других отделов ЖКТ [10].

К одним из наиболее тяжелых перианальных поражений при БК относятся стриктуры анального канала и нижеампулярного отдела прямой кишки, которые являются следствием наиболее тяжелого и деструктивного процесса в параректальной области. Наличие стриктуры нередко приводит к полной потере прямой кишки. У большинства пациентов со стриктурой анального канала и прямой кишки отмечается сопутствующий проктит — в 43%, что нередко приводит к необходимости выполнения проктэктомии [13].

Также к перианальным поражениям относятся язвы-трещины анального канала, которые встречаются у 5–15% пациентов [7]. Чаще они располагаются по задней и передней полуокружности анального канала, хотя боковые трещины присутствуют у 20% больных. При этом характерными признаками являются вялое течение и медленная регенерация. В большинстве случаев это широкие с подрытыми краями белесоватые язвы — трещины на фоне отечных, багрово-синюшных перианальных тканей.

У трети пациентов отмечаются множественные трещины, для которых характерны болезненность, дискомфорт в анальном канале, зуд, кровотечение. При анальных трещинах БК, по данным P. R. Fleshner и соавт., эффективность проведения сфинктеротомии отмечается у 88% пациентов, однако в 12% случаев проведение сфинктеротомии неэффективно, что приводит к развитию абсцессов и свищей [14]. Лечение в этих случаях возможно и консервативное — нитроглицериновая мазь, ботулинический токсин, блокаторы кальциевых каналов, мазь 10%-ная метронидазола [15]. Лечение перианальных поражений должно быть комбинированным, с обязательным добавлением основных лекарственных препаратов.

Назначение медикаментозных средств основывается на применении базисных (основных) и дополнительных (вспомогательных) препаратов. При БК к базисным средствам относятся салицилаты, стероидные гормоны, антибактериальные препараты, иммунодепрессанты [16]. Гормональная терапия используется для индукции ремиссии, но она не может применяться в качестве поддерживающей терапии [17; 18]. Азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат, а также препараты биологической терапии инфликсимаб, адалимумаб или цертолизумаб пегол используются как для достижения, так и для поддержания ремиссии. В настоящее время биологическая терапия является последней линией в лечении БК рефрактерной к базисной терапии, БК с перианальными и наружными кишечными свищами и может использоваться в качестве поддерживающей терапии. Однако не показано применение у больных БК с наличием стриктур, если они носят фиброзный характер [16]. Частота ремиссии при назначении антицитокиновой терапии составляет от 19 до 48% [19].

Для объективизации эффективности лекарственной терапии при проведении контролируемых исследований был предложен индекс активности болезни Крона (ИАБК) — Crohn's Disease activity index (CDAI) [20]. ИАБК позволяет оценить степень тяжести заболевания и включает физические, социальные и эмоциональные аспекты качества жизни [21]. Использование ИАБК, по данным некоторых авторов, позволяет наиболее точно оценить состояние больного и правильно выбрать лечебную тактику [22].

В настоящее время вылечить БК не представляется возможным ни хирургическим, ни консервативным методами лечения, поэтому основной задачей является проведение интенсивной терапии для достижения ремиссии и поддерживающей терапии.

Поиск новых, более успешных методов лечения БК и особенно ее перианальных поражений продолжается, потому что у 50–80% пациентов отмечается неэффективность от проводимой традиционной терапии [23; 24].

В 1980-е годы в Японии впервые из почвенных бактерий *Streptomyces tsukubaensis* была

изолирована субстанция FK506 (макролидный иммунодепрессант), у которой выявилось иммуномодулирующее свойство, подобное циклоспоринолу А. Существенным преимуществом этого вещества стала возможность его применения местно при воспалительных заболеваниях кожи. Избирательное действие FK506 в коже было основано на ингибировании фосфотазной активности кальциневрина, торможении транскрипции генов и связанной с ними продукции провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-5, GM-CSF), что выражалось в терапевтическом эффекте самого препарата, полученного впоследствии название такролимус. В исследованиях на коже здорового человека такролимус ингибирует опосредованную клетками Лангерганса стимуляцию Т-лимфоцитов. Также установлено, что такролимус препятствует высвобождению медиаторов воспаления из тучных клеток, базофилов и эозинофилов [25].

В процессе дальнейших исследований более чем из 400 производных аскомицина (сильные иммуносупрессивные и противовоспалительные соединения) путем ферментации был изолирован дериват SDZ ASM 981 [26]. В дальнейшем эта субстанция получила название пимекролимус (торговое название Элидел), который выпускается в одной лекарственной форме — 1%-ный крем.

Сегодня такролимус и пимекролимус составляют новый класс противовоспалительных препаратов нестероидного ряда, так называемых топических иммуномодулирующих макролидов, используемых при лечении атопического дерматита.

В России данные препараты нестероидного ряда представлены кремом пимекролимус 1%. Такролимус выпускается под торговым наименованием Протопик (Protopic) в форме мази, содержащей 0,03 и 0,1% активного вещества.

В клинических испытаниях препарата такролимус при атопическом дерматите отмечалось уменьшение частоты обострений и потребности в терапии кортикостероидными средствами [27]. Также у препарата есть преимущество: его применение не влияет на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, тем самым не оказывая системного воздействия на организм [28]. Пимекролимус не накапливается в коже даже при длительном применении и не вызывает атрофогенный эффект, который обычно развивается уже на 8-й день применения ряда глюкокортикостероидов в результате ингибирования ими синтеза коллагена в коже [29]. Кроме того, при длительном применении не наблюдается кумуляция такролимуса ни в коже, ни в сыворотке крови [30]. Такролимус не подвергается метаболизму в коже, не влияет на содержание цебраминов в роговом слое эпидермиса [31].

В исследовании J. Hanifin и соавт. у 632 пациентов с атопическим дерматитом, применявших такролимус в течение 12 недель, значительное улучшение на фоне терапии (более 90% от исходного) наблюдалось у 37 и 27% пациентов, получавших

0,1%- и 0,03%-ную мазь соответственно, по сравнению с 7% пациентов в группе плацебо [32]. В исследовании F. Paller и соавт., включавшем 350 детей в возрасте от 2 до 15 лет со средней и тяжелой формой атопического дерматита, обе концентрации мази такролимуса (0,1 и 0,03%) в течение 12 недель терапии также обеспечивали достоверно более выраженное улучшение клинических симптомов заболевания. Улучшение наблюдалось после проведения терапии у 72,6% больных в группе 0,03% с применением мази такролимуса, у 78% — в группе применявшей 0,1% мази такролимуса по сравнению с 26,7% пациентов в группе плацебо [33].

Учитывая способность такролимуса хорошо проникать через кожу из-за его низкой молекулярной массы, не накапливаться в коже при длительном применении и не вызывать атрофогенный эффект, была выдвинута гипотеза, что мазь такролимус будет эффективна и безопасна в лечении перианальных поражений БК. Н. Тамаки и соавт. [34] проводили исследование, в котором оценивалась эффективность такролимуса у 14 пациентов с БК. У 2 пациентов (14%) была диагностирована БК с поражением тонкой кишки, у 10 пациентов (71%) — БК в форме илеоколита и у 2 пациентов (14%) — БК с поражением толстой кишки. Диагноз был установлен на основании клинических, эндоскопических и рентгенологических методов исследования.

Средний возраст пациентов, которые участвовали в исследовании, был 30 лет (от 25 до 47 лет); средняя продолжительность болезни — 14,5 года (от 4 до 22 лет). Из 14 пациентов 4 (29%) получали монотерапию азатиоприном, 4 (29%) — монотерапию преднизолоном, 2 (14%) были на биологической терапии препаратом инфликсимаб (Ремикейд), 3 (21%) — на комбинированной терапии азатиоприн и инфликсимаб и 1 (7%) пациент получал в качестве терапии преднизолон, азатиоприн, инфликсимаб.

У 1 (7%) пациента был тонкокишечно-мочепузырный свищ, у 4 — межкишечные свищи, у 7 отмечалось стенотическое сужение прямой кишки, у 2 — перианальный абсцесс. У пациентов со свищами лечение такролимусом проводилось после проведения антибактериальной терапии.

Лечение препаратом такролимус назначалось внутривенно и *per os*. У трех пациентов была начата терапия внутривенно из расчета 0,01–0,02 мг/кг/сут в течение 14 дней, затем они были переведены на пероральный прием препарата. Другие 11 пациентов изначально получали таблетированный препарат в дозе 0,1–0,2 мг/кг в сутки. В дальнейшем дозировка определялась по концентрации действующего вещества в сыворотке крови (10–15 нг/мл). После достижения клинического эффекта при проведении поддерживающей терапии концентрация вещества в сыворотке крови составляла 5–10 нг/мл.

У пациентов оценивались клиническая, эндоскопическая, рентгенологическая картина, развитие побочных реакций от проводимой терапии.

Оценка проводилась с помощью ИАБК на 1, 20, 40 и 120-й день лечения.

Через 40 дней от начала терапии у всех пациентов отмечался клинический эффект. У 2 больных с перианальными свищами была достигнута ремиссия. У 4 пациентов с межкишечными свищами и у 1 — с тонкокишечно-мочепузырным свищом отмечалось закрытие свищей. Однако когда уровень активного вещества в сыворотке крови снизился до 10 нг/мл, тонкокишечно-мочепузырный свищ вновь рецидивировал. В то же время при увеличении концентрации активного вещества в сыворотке крови более 10 нг/мл свищ закрылся. У 7 пациентов с воспалительным сужением прямой кишки признаки сужения исчезли после начала терапии такролимусом. У 2 пациентов с перианальным абсцессом после проведения антибактериальной терапии и лечения такролимусом отмечалось уменьшение абсцесса и снижение активности заболевания.

Через 4 месяца после использования такролимуса у 9 (64%) пациентов наблюдалась ремиссия, у 2 (14%) пациентов — клиническое улучшение. У 3 пациентов (21%) активность процесса оставалась без изменений. Из побочных эффектов, отмечаемых больными при лечении такролимусом, было временное увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия и тремор.

Данное клиническое испытание, несмотря на небольшое количество пациентов, показывает, что терапия такролимусом эффективна и безопасна у пациентов с перианальными проявлениями БК.

В то же время заслуживает большего интереса местное применение данного препарата. В литературе существует небольшое количество исследований, в которых оценивалась эффективность мази такролимус у больных с перианальными проявлениями БК.

L. Ailsa и соавт. [35] проводили рандомизированное исследование по оценке эффективности мази такролимуса 0,1% при перианальных поражениях БК. В исследование были включены мужчины и женщины от 18 до 66 лет с диагнозом БК, подтвержденным клиническими, рентгенологическими, эндоскопическими методами. На момент исследования пациенты получали терапию препаратами группы 5-АСК, перорально стероиды, метотрексат, имуран, антибиотики, биологическую терапию.

В исследование были включены 19 пациентов, которые были сгруппированы в 2 группы. В первой группе перианальные поражения были в виде свищей, во второй группе — язвы и трещины. Лечение проводилось 12 недель. Оценивались болевой синдром, глубина трещины и качество жизни пациента по опроснику IBDQ. Из 12 пациентов первой группы 6 получали местную терапию такролимусом, а 6 — плацебо. Из 7 пациентов второй группы 4 получали мазь такролимус, а 3 — плацебо. В первой

группе к концу исследования из больных, получавших такролимус, лишь у 1 пациента была ремиссия БК. Еще у одного пациента наблюдалось клиническое улучшение. Во второй группе пациентов при местном использовании мази такролимуса отмечалось исчезновение болевого синдрома, уменьшение глубины и площади поражения, улучшение качества жизни у 3 пациентов из 4.

Таким образом, по результатам данного исследования можно предположить, что использование мази такролимуса является эффективной терапией при таких перианальных поражениях БК, как трещины и язвы.

Кожные проявления отмечаются у 44% больных БК и существенно влияют на качество жизни пациентов. Выделяют 3 наиболее часто встречающихся кожных проявления БК: перианальные поражения, с развитием трещин и свищей, перистомальная гангренозная пиодермия и гранулематозный хейлит [36]. Гранулематозный хейлит характеризуется медленно развивающимся отеком одной или обеих губ, чаще поражается верхняя губа. В процесс могут вовлекаться и другие участки лица, десны. Губы приобретают тестоватую консистенцию, края их выворачиваются и выпячиваются, при надавливании на них ямки не остается. На поверхности появляются чешуйки, трещины. Эти поражения являются ранними внекишечными проявлениями БК. Таким образом, гранулематозный хейлит может совпадать или предшествовать началу БК [37]. Перистомальная гангренозная пиодермия проявляется болезненными эритематозными пятнами или узелками, пустулами или везикулами с последующим формированием язвенных дефектов в перистомальной области [37].

В связи с этим S. A. Rice и соавт. [36] проводилось исследование, определяющее эффективность мази такролимус на различные кожные проявления БК.

Это было открытое исследование, в котором участвовали 20 пациентов с кожными проявлениями БК.

У 9 (45%) из них отмечались перианальные поражения, у 5 (25%) пациентов — гранулематозный хейлит, у 2 (10%) — гангренозная пиодермия и у 1 (5%) — перистомальная гангренозная пиодермия. У 3 (15%) больных были перианальные поражения в сочетании с перистомальной гангренозной пиодермией. Возраст пациентов — от 12 до 66 лет, 12 мужчин и 8 женщин.

В течение 12 недель пациенты использовали мазь такролимус 0,1% ежедневно. Через 12 недель

оценивали эффективность проводимой терапии. В общей сложности терапию проводили в течение 12 месяцев. Оценка проводилась по ИАБК. Также проводилась оценка побочных реакций от терапии.

Из 20 пациентов у 17 (85%) в течение 12 недель лечения отмечалось улучшение состояния по 4 пунктам из 6 по ИАБК, у 3 (15%) пациентов не отмечалось эффекта от проводимой терапии. У 5 (25%) — возник рецидив заболевания после отмены препарата через 12 недель, 1 (5%) пациент выбыл из исследования в связи с развитием побочных эффектов. У 3 (15%) пациентов с гранулематозным хейлитом возник рецидив заболевания после отмены препарата через 12 недель, 2 (10%) пациента выбыли из исследования в связи с развитием побочных реакций. У пациентов с гангренозной пиодермией и перистомальной гангренозной пиодермией возник рецидив заболевания после отмены препарата через 12 недель.

Данное исследование показало, что мазь такролимус при перианальных проявлениях БК эффективна лишь при длительном ее использовании. При отмене препарата наступает рецидив заболевания. Эффект от терапии был получен у пациентов с гангренозной пиодермией, у которых отмечено уменьшение воспаления и заживление язв. При перианальных поражениях БК необходимо длительное использование мази такролимуса в качестве поддерживающей терапии после получения положительного результата. Использование такролимуса при гангренозной пиодермии в течение 12 недель дает положительный результат, но также требуется его длительное применение [36].

Представленные данные указывают, что мазь такролимус при использовании в низких концентрациях является эффективной в лечении перианальных поражений БК и перистомальной гангренозной пиодермии. Однако использование мази такролимус неэффективно при свищах. У пациентов с гранулематозным хейлитом отмечено улучшение клинической симптоматики и уменьшение частоты рецидивов [36].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности применения такролимуса системно — 64% случаев перианальных проявлений БК, в 14% отмечается клиническое улучшение [34]. Эффективность местного применения мази такролимуса отмечается у 85% больных с кожными проявлениями БК [36]. Однако необходимы детальные исследования по оценке эффективности данного вида лечения у больных БК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bouguen, G. Nonfistulizing Perianal Crohn's Disease: Clinical Features, Epidemiology and Treatment / G. Bouguen, L. Siproudhis, J. — F. Bretagn, M. — A. Bigard, L. Peyrin-Biroule // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2010. — Vol. 16, No. 8.
2. Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus / P. H. Gordon, Santhat Nivatvongs; 3rd ed. 2007.
3. Белоусова, Е. А. Биологическая стратегия в лечении воспалительных заболеваний кишечника / Е. А. Белоусова // *Фарматека.* — 2006. — № 6. — 8 с.
4. Лапароскопическая илеостомия в лечении воспалительных заболеваний толстой кишки: Пособие для врачей / Г. И. Воробьев, Т. Л. Михайлова, С. А. Фролов, Н. В. Костенко, С. А. Сенашенко, Р. И. Романов, А. О. Ахмедова. — 2004.

5. *Петухова, Н. Ю.* Современные возможности рентгенологической диагностики воспалительных заболеваний тонкой кишки: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
6. *Heitland, W.* Chirurgische Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Was muss der Internist wissen? / W. Heitland // *Der Internist (Berl)*. — 2002. — Band 43. — S.1412–1418.
7. *Ingle, S. B.* The natural history of perianal Crohn's disease / S. B. Ingle, E. V. Loftus Jr. // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 650–656.
8. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г. И. Воробьев, И. Л. Халиф. — М., 2008.
9. *Faucheron, J.* — L. Long-term seton drainage for high anal fistulas in Crohn's disease — A sphincter-saving operation? / J. — L. Faucheron, O. Saint-Marc, L. Guibert, R. Parc // *Diseases of the Colon & Rectum*. — 1996. — Vol. 39, No. 2.
10. *Athanasiadis, S.* Neue Behandlungsmethoden der perianalen Fisteln bei Morbus Crohn / S. Athanasiadis, J. Girona // *Langenbecks Arch. Chir.* — 1983. — Vol. 360. — S. 119–132.
11. *Шельгин, Ю. А.* Эффективность илеостомии при болезни Крона толстой кишки с перипанальными поражениями / Ю. А. Шельгин, В. Н. Кашников, К. В. Болихов, А. В. Варданян, И. Л. Халиф // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2011. — № 6. — С. 64–68.
12. *Dejaco, C.* Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease / C. Dejaco, M. Harrer, T. Waldhoer et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 18, No. 11–12. — P. 1113–1120.
13. *Linares, L.* Natural history and treatment of anorectal strictures complicating Crohn's disease / L. Linares, L. F. Moreira, H. Andrews et al. // *Br. J. Surg.* — 1988. — Vol. 75, No. 7. — P. 653–655.
14. *Fleshner, P. R.* Anal fissure in Crohn's disease: a plea for aggressive management / P. R. Fleshner, D. J. Schoetz Jr., P. L. Roberts et al. // *Dis Colon Rectum*. — 1995. — Vol. 38, No. 11. — P. 1137–1143.
15. *Madoff, R. D.* AGA technical review on the diagnosis and care of patients with anal fissure / R. D. Madoff, J. W. Fleshman // *Gastroenterology*. — 2003. — Vol. 124, No. 1. — P. 235–245.
16. *Халиф, И. Л.* Болезнь Крона: диагностика и лечение / И. Л. Халиф // *Consilium medicum*. — 2005. — Т. 7, № 6.
17. *Solem, C. A.* Fistulas to the urinary system in Crohn's disease: clinical features and outcomes / C. A. Solem, E. Loftus Jr., W. J. Tremaine, J. H. Pemberton, B. G. Wolff, W. J. Sandborn // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97, No. 9. — P. 2300–2305.
18. *Faubion, W. A. Jr.* The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population — based study / W. A. Faubion Jr., E. V. Loftus Jr., W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, W. J. Sandborn // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 121. — P. 255–260.
19. *Peyrin-Biroulet, L.* Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease / L. Peyrin-Biroulet, M. Lermann // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33. — P. 870–879.
20. *Адлер, Г.* Болезнь Крона и язвенный колит. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2001.
21. *Михайлова, Т. Л.* Определение активности воспалительного процесса у больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона / Т. Л. Михайлова, В. Г. Румянцев, Б. В. Киркин, И. Л. Халиф, И. Н. Кабанова // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* — 1999. — № 4. — С. 52–55.
22. *Summers, R. W.* Quality of life after surgical therapy of small bowel stenosis in Crohn's disease / R. W. Summers, D. M. Switz et al. // *Gastroenterology*. — 1979. — Vol. 77. — P. 847–869.
23. *Stange, E. F.* European evidence based guidelines on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis / E. F. Stange, S. P. L. Travis, S. Vermeire et al. // *Gut*. — 2006. — Vol. 55, Suppl. 1. — i16–35.
24. *Carter, M. J.* British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults / M. J. Carter, A. J. Lobo, S. P. L. Travis // *Gut*. — 2004. — Vol. 53. — P. 1–16.
25. *Katsarou, A.* Tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of allergic contact eyelid dermatitis / A. Katsarou, M. Armenaka, V. Vosynioti, E. Lagogianni, D. Kalogeromitros, A. Katsambas // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2009. — Vol. 23, No. 4. — P. 382–387.
26. *Nghiem, P.* Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis / P. Nghiem, G. Person, R. Langley // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2002. — Vol. 46. — P. 228–241.
27. *Fowler, J.* Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1% / J. Fowler, A. Johnson, M. Chen, K. Abrams // *Cutis*. — 2007. — Vol. 79. — P. 65–72.
28. *Simon, D.* Inflammatory cells numbers and cytokine expression after topical pimecrolimus treatment / D. Simon, E. Vassina, S. Yousefi et al. // *Allergy*. — 2005. — Vol. 60. — P. 944–951.
29. *Paul, C.* Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years / C. Paul, M. Cork, F. Rossi et al. // *Pediatrics*. — 2006. — Vol. 117. — P. 118–128.
30. *Undre, N.* Tacrolimus pharmacokinetics in paediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis after single and repeated application [abstract] / N. Undre, A. Green, J. Harper et al. // *Ann. Dermatol. Venereol.* — 2002. — Vol. 129. — 1S424.
31. *Hanifin, J. M.* Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adults patients: Part I, efficacy / J. M. Hanifin, M. R. Ling, R. Langley, D. Breneman, E. Rafal // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2001. — Vol. 44, No. 1. — S28–38.
32. *Paller, A.* Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: Results from 3 randomized, comparative studies / A. Paller, M. Lebowitz, A. Fleischer et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2005. — Vol. 52. — P. 810–822.
33. *Tamaki, H.* The effect of tacrolimus (FK-506) on Japanese patients with refractory Crohn's disease / H. Tamaki, H. Nakase, M. Matsuura, S. Inoue, S. Mikami, S. Ueno, N. Uza, H. Kitamura, K. Kasahara, T. Chiba // *Department of Gastroenterology & Hepatology*. — 2008. — Vol. 43, No. 10. — P. 774–779.
34. *Hart, A. L.* Topical Tacrolimus in the Treatment of Perianal Crohn's Disease: Exploratory Randomized Controlled Trial / A. L. Hart, S. Plamondon, M. A. Kamm // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2007. — Vol. 13, No. 3.
35. *Rice, S. A.* Topical tacrolimus 0.1% ointment for treatment of cutaneous / S. A. Rice, P. N. Woo, E. El-Omar, K. A. Ronald, O. D. Anthony // *Crohn's Disease*. — 2013. — Vol. 6, No. 1.
36. *Triantafyllidis, J. K.* Granulomatous cheilitis associated with exacerbations of Crohn's disease: a case report patients with Crohn's disease (CD) / J. K. Triantafyllidis, F. Z. Valvi, E. Merikas // *J. Med. Case Reports*. — 2008.